



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Adcetris (brentuksymab vedotin)

we wskazaniu:

układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T CD30+
(ICD-10: C84.5) u pacjenta z przeciwwskazaniami
do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych

**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.38.2019

Data ukończenia: 17 maja 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** 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 2018, poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 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.

Wykaz wybranych skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	ang. <i>autologous stem cell transplant</i> - autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych
ALCL	chłoniak anaplastyczny z dużych komórek
ALT	aminotransferaza alaninowa
AST	aminotransferaza asparaginianowa
BV	brentuksymab vedotin
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	odpowiedź całkowita
ECOG	skala sprawności Eastern Cooperative Oncology Group,
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i>
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i>
GITMO	wł. <i>Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo</i> – Włoska Grupa Transplantacji Szpiku Kostnego
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211 z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Obwieszczenie	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
MZ	
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi
OS	całkowite przeżycie
PFS	przeżycie bez progresji
PR	częściowa odpowiedź
PTCL NOS	ang. <i>Peripheral T-Cell Lymphoma Not Otherwise Specified</i> , chłoniak z obwodowych komórek T, gdzie indziej niesklasyfikowany
r. ż.	rok życia
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>severe adverse event</i>)
sALCL	ang. <i>systemic anaplastic large cell lymphoma</i> - układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek
SCT	przeszczep komórek macierzystych
SIE	wł. <i>Società italiana di Ematologia</i> - Włoskie Towarzystwo Hematologii
SIES	wł. <i>Società Italiana di Ematologia Sperimentale</i> – Włoskie Towarzystwo Hematologii Doświadczalnej
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Podsumowanie	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	9
4. Problem decyzyjny	10
4.1. Problem zdrowotny.....	10
4.2. Technologia wnioskowana	11
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	12
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją	13
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	14
6.1. Opis metodyki.....	14
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu	15
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	15
6.2.2. Ograniczenia	15
6.3. Analiza skuteczności klinicznej i praktycznej	17
7. Bezpieczeństwo stosowania	20
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	22
9. Konkurencyjność cenowa	22
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	23
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	24
12. Piśmiennictwo	26
13. Załączniki.....	27
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	27
13.2. Diagramy selekcji badań	28

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

26.04.2019 r., PLD.46434.2149.2019.1.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Adcetris (brentuximab vedotin), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 50 mg
- Wnioskowane wskazanie:
układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T CD30+ (ICD-10: C84.5) u pacjenta z przeciwwskazaniami do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii:

- koszt wnioskowanej terapii (3 miesiące leczenia): ██████████ netto

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego **Adcetris (brentuximab vedotin)**, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 50 mg we wskazaniu: układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T CD30+ (ICD-10: C84.5) u pacjenta z przeciwwskazaniami do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Podstawę podjęcia prac stanowi zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2019 r., znak PLD.46434.2149.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT 26.04.2019 r.), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Adcetris (brentuximab vedotin), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 50 mg we wskazaniu: układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T CD30+ (ICD-10: C84.5) u pacjenta z przeciwwskazaniami do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Wniosek dotyczy pacjenta w wieku 71 lat.

Zgodnie z obowiązującym Wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2019-05-01, brentuksymab vedotin jest refundowany w ramach programu lekowego B.77. Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T), który obejmuje pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarnicznym CD30+ (HL) lub układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek CD30+ (sALCL). Jednym z kryteriów kwalifikujących pacjenta do leczenia jest „nieobecność przeciwskażeń do allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych w razie uzyskania odpowiedzi częściowej”. Należy mieć na uwadze, że przedmiotowy wniosek dotyczy pacjenta z przeciwwskazaniami do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych.

Jednocześnie w Agencji trwa ocena dot. objęcia refundacją produktu leczniczego Adcetris, brentuximabum vedotinum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1, fiol. proszku; kod EAN: 5909991004545, w ramach kategorii dostępności: program lekowy: „Brentuksymab Vedotin w leczeniu skórniego chłoniaka T-komórkowego (ICD-10: C 84)”.

Problem zdrowotny

Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia wyróżnia 3 podtypy chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (ang. *anaplastic large cell lymphoma*, ALCL):

- dwie postacie układowe:
 - ✓ ALK-dodatni (ALCL ALK+),
 - ✓ ALK-ujemny (ALCL-ALK-),
- pierwotny skórny (ang. *primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma*, C-ALCL).

Układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek jest rzadkim i agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym powstającym z obwodowych limfocytów T. Zaliczany jest do grupy CD-30 dodatnich chorób limfoproliferacyjnych zajmujących węzły chłonne i miejsca poza węzłami.

Etiologia nie jest znana. W podtypie ALK+ gen receptora kinazy chłoniaka anaplastycznego, ALK (2p23) ulega nadekspresji z powodu translokacji t(2;5)(p23;q35).

W przeciwieństwie do pierwotnego skórniego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek, występującego głównie u osób starszych, ALCL ALK+ występuje u ludzi młodych (mediana 30 lat, z przewagą mężczyzn) lub w średnim wieku (ALCL ALK-).

ALCL stanowi około 3% chłoniaków nieziarnicznych u osób dorosłych i 10% do 20% chłoniaków u dzieci. Jego częstość występowania nie jest znana.

Okolo 60% chłoniaków anaplastycznych z dużych komórek stanowią postaci ALK+, wiążące się z lepszym rokowaniem niż postaci ALK–.

Jeżeli są leczeni, chorzy z podtypem ALK+ mają lepsze rokowanie (przeżycie pięcioletnie 70–80%) niż chorzy z podtypem ALK– (przeżycie pięcioletnie 33–49%). Nawrót choroby wskazuje na gorsze rokowanie.

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo

Skuteczność kliniczna

W jednoramiennym badaniu II fazy *Pro 2012* odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 86%, w tym 57% pacjentów osiągnęło remisję całkowitą (CR), i 29% częściową remisję. Czas trwania obiektywnej odpowiedzi wyniósł 12,6 miesięcy (wśród pacjentów z odpowiedzią całkowitą 13,2 mies.).

W fazie wydłużonej badania II fazy opisanej w publikacji *Pro 2017* przedstawiono wyniki długoterminowej obserwacji populacji pacjentów po zakończonym leczeniu. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 25,6 mies. Szacowany 5-letni odsetek przeżycia całkowitego (OS) wyniósł 60% (95%CI: 25-52%). Szacowany 5-letni odsetek PFS (przeżycia bez progresji) w pełnej populacji z badania wyniósł 39% (95%CI: 25-52%, mediana czasu PFS 20 mies.). Wśród pacjentów z CR szacowany 5-letni odsetek PFS wyniósł 57% (95%CI: 14-74%).

Spośród pacjentów w badaniu *Pro 2017*, którzy osiągnęli CR, 22 pacjentów nie przechodziło późniejszego (po terapii BV) przeszczepu komórek macierzystych (SCT), mediana PFS wyniosła u nich 39,4 miesiąca z odsetkiem 5-letnich PFS 48%; odsetek 5-letnich OS 81%. Spośród tej grupy bez SCT 12 pacjentów (54%) żyło na końcu obserwacji i nie stwierdzono u nich obecności choroby progresywnej.

Skuteczność praktyczna

W odnalezionych badaniach obserwowano uzyskanie odpowiedzi na leczenie u większości pacjentów (62,5% w badaniu *Broccoli 2017* i 90% w badaniu *Gandolfi 2016*). Odsetek OS wyniósł w badaniu *Broccoli 2017* 56,9% w 24. Miesiącu obserwacji, i 100% w badaniu *Gandolfi 2016* w 3-letniej obserwacji. Najczęstszą toksycznością występującą w tych badaniach, również w stopniu 3-4, była neuropatia obwodowa.

Bezpieczeństwo

W badaniu *Pro 2017* opisano 25 zgonów na koniec badania, 14z nich było związanych z chorobą. Według informacji podanych z publikacji *Pro 2012* najczęstszymi (>20%) AEs były: obwodowa neuropatia czuciowa, mdłości, zmęczenie, gorączka, biegunka, wysypka, zaparcia oraz neutropenia. AEs w stopniu 3 lub wyższym doświadczyło 60% pacjentów, najczęściej były to neutropenia, trombocytopenia, obwodowa neuropatia czuciowa oraz anemia. AEs były przyczyną przerwania leczenia u 14 pacjentów (w tym 6 z powodu neuropatii obwodowej).

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego leku na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Adcetris (działania niepożądane w monoterapii):

Do zdarzeń występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: zakażenie oraz zakażenie górnych dróg oddechowych, neutropenia, obwodowa neuropatia czuciowa oraz obwodowa neuropatia ruchowa, kaszel, duszność, nudności, biegunka, wymioty, zaparcia oraz ból brzucha, wysypka, świąd, ból stawów, ból mięśni, zmęczenie, gorączka, reakcje związane z podaniem wlewu, zmniejszenie masy ciała.

Konkurencyjność cenowa i wpływ na wydatki NFZ

Koszt wnioskowanej terapii wynosi ██████████ netto.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2019 r. produkt leczniczy Adcetris (brentuksymab vedotin) jest aktualnie refundowany w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”: urzędowa cena zbytu wynosi 13 100,40 zł, a cena hurtowa brutto wynosi 13 755,42 zł (za 1 opakowanie: 1 fiolka z proszkiem do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg).

Nie zidentyfikowano leków generycznych.

Zgodnie z informacjami z rozdziału 11. *Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*, prawdopodobnym komparatorem może być BSC.

Do dnia przekazania materiałów, do Agencji nie wpłynęły opinie ekspertów, stąd niemożliwe było oszacowanie populacji docelowej

Koszt jednego opakowania leku Adcetris (brentuksymab vedotin) wynosi [REDACTED] netto. Wydatki płatnika publicznego związane z refundacją 3 miesięcznej terapii produktem Adcetris (brentuksymab vedotin) w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na [REDACTED] netto (dane kosztowe i czas trwania terapii wg wniosku).

Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Odnaleziono 4 wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu. Spośród odnalezionych wytycznych, organizacje i amerykańskie (NCCN 2019) i włoskie (SIE, SIES, GITMO 2015) rekomendują zastosowanie brentuksymabu vedotin we wnioskowanym wskazaniu. W przypadku wytycznych polskich (PTOK 2013) i europejskich (ESMO 2015) zaleca się leczenie brentuksymabem w sALCL, jednak brak jest jednoznacznej informacji nt. leczenia brentuksymabem vedotin, w przypadku późniejszego przeszczepu allogenicznego.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego **Adcetris (brentuximab vedotin)**, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 50 mg we wskazaniu: układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T CD30+ (ICD-10: C84.5) u pacjenta z przeciwwskazaniami do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Podstawę podjęcia prac stanowi zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2019 r., znak PLD.46434.2149.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT 26.04.2019 r.), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Adcetris (brentuximab vedotin), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 50 mg we wskazaniu: układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T CD30+ (ICD-10: C84.5) u pacjenta z przeciwwskazaniami do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Wniosek dotyczy pacjenta w wieku 71 lat.

Zgodnie z obowiązującym Wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2019-05-01, brentuksymab vedotin jest refundowany w ramach programu lekowego *B.77. Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)*, który obejmuje pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarnicznym CD30+ (HL) lub układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek CD30+ (sALCL). Jednym z kryteriów kwalifikujących pacjenta do leczenia jest „nieobecność przeciwwskazań do allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych w razie uzyskania odpowiedzi częściowej”. Należy mieć na uwadze, że przedmiotowy wniosek dotyczy pacjenta z przeciwwskazaniami do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych.

Jednocześnie w Agencji trwa ocena dot. objęcia refundacją produktu leczniczego Adcetris, brentuximabum vedotinum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1, fiol. proszku; kod EAN: 5909991004545, w ramach kategorii dostępności: program lekowy: „Brentuksymab Vedotin w leczeniu skórno-łoniaka T-komórkowego (ICD-10: C 84)”.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

ICD-10 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T

Definiowanie problemu zdrowotnego

Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia wyróżnia 3 podtypy chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (ang. *anaplastic large cell lymphoma*, ALCL):

- dwie postacie układowe:
 - ✓ ALK-dodatni (ALCL ALK+),
 - ✓ ALK-ujemny (ALCL-ALK-),
- pierwotny skórny (ang. *primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma*, C-ALCL).

Układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek jest rzadkim i agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym powstającym z obwodowych limfocytów T. Zaliczany jest do grupy CD-30 dodatnich chorób limfoproliferacyjnych zajmujących węzły chłonne i miejsca poza węzłami.

Charakterystyczną cechą komórek ALCL, choć nie specyficzną, jest obecność na ich powierzchni antygenu CD30 (*Ki-1*). W większości przypadków komórki te charakteryzuje także obecność innych markerów aktywacyjnych limfocytów T, w tym CD25, CD71 i CD45.

Źródło: *OrphaNet 2014, PTOK 2013*

Etiologia i patogenezę

Etiologia nie jest znana. W podtypie ALK+ gen receptora kinazy chłoniaka anaplastycznego, ALK (2p23) ulega nadekspresji z powodu translokacji t(2;5)(p23;q35).

Źródło: *OrphaNet 2014*

Epidemiologia

W przeciwieństwie do pierwotnego skórno chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek, występującego głównie u osób starszych, ALCL ALK+ występuje u ludzi młodych (mediana 30 lat, z przewagą mężczyzn) lub w średnim wieku (ALCL ALK-).

ALCL stanowi około 3% chłoniaków nieziarnicznych u osób dorosłych i 10% do 20% chłoniaków u dzieci. Jego częstość występowania nie jest znana.

Źródło: *PTOK 2013*

Rokowanie

Okolo 60% chłoniaków anaplastycznych z dużych komórek stanowią postaci ALK+, wiążące się z lepszym rokowaniem niż postaci ALK-.

Jeżeli są leczeni, chorzy z podtypem ALK+ mają lepsze rokowanie (przeżycie pięcioletnie 70–80%) niż chorzy z podtypem ALK- (przeżycie pięcioletnie 33–49%). Nawrót choroby wskazuje na gorsze rokowanie.

Źródło: *OrphaNet 2014, PTOK 2013*

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka	Adcetris (brentuximab vedotin), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 50 mg
Kod ATC	L01XC12
Substancja czynna	brentuksymab vedotin
Wnioskowane wskazanie	Układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T CD30+ (ICD-10: 84.5) u pacjenta z przeciwwskazaniami do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych.
Dawkowanie	<p><u>Wcześniej nieleczony chłoniak ziarniczy</u> W leczeniu skojarzonym z chemioterapią (doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) zalecana dawka wynosi 1,2 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut w 1. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia przez 6 cykli.</p> <p><u>Chłoniak ziarniczy u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem nawrotu lub progresji choroby</u> Zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Leczenie produktem leczniczym Adcetris należy rozpocząć na podstawie oceny stanu klinicznego, po zakończeniu okresu rekonwalescencji po ASCT. Pacjenci z tej grupy powinni otrzymać maksymalnie 16 cykli leczenia</p> <p><u>Chłoniak ziarniczy nawrotowy lub oporny na leczenie</u> Zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. W przypadku ponownego leczenia pacjentów, u których wcześniej uzyskano odpowiedź na leczenie produktem Adcetris, zalecana dawka początkowa wynosi 1,8 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Alternatywnie leczenie można ewentualnie ponowić stosując ostatnią dawkę tolerowaną przez pacjenta. Leczenie należy kontynuować aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności 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).</p> <p><u>Nawrotowy lub oporny na leczenie układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek</u> Zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Zalecana dawka początkowa u pacjentów, u których ponowiono leczenie, a u których wcześniej uzyskano odpowiedź na leczenie produktem Adcetris, wynosi 1,8 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Leczenie można ewentualnie ponowić stosując ostatnią dawkę tolerowaną przez pacjenta. Leczenie należy kontynuować aż do progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. Pacjenci, u których nastąpiła stabilizacja choroby lub poprawa stanu, powinni otrzymać co najmniej 8 cykli, a maksymalnie do 16 cykli leczenia.</p> <p><u>Skórny chłoniak T-komórkowy CD30+</u> Zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Pacjenci z CTCL powinni otrzymać maksymalnie 16 cykli leczenia.</p>
Droga podania	Dożylnie.
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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 mikrotubuli w obrębie komórki, indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego i powoduje apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30.

Źródło: ChPL Adcetris, zlecenie MZ

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	25.10.2012 r. (EMA)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Adcetris jest wskazany do stosowania u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z chłoniakiem ziarnicznym (chłoniakiem Hodgkina, ang. <i>Hodgkin's lymphoma</i>) CD30+ w IV stadium zaawansowania choroby w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (AVD).</p> <p>Adcetris jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych (ang. <i>autologous stem cell transplant</i>, ASCT).</p> <p>Adcetris jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarnicznym CD30+:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. po ASCT lub 2. po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia. <p>Adcetris jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (ang. <i>systemic anaplastic large cell lymphoma</i>, sALCL).</p> <p>Adcetris jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem skórnym T-komórkowym CD30+ (ang. <i>cutaneous T-cell lymphoma</i>, CTCL), u których stosowano uprzednio co najmniej 1 leczenie systemowe.</p>
Status leku sierocego	TAK (chłoniak Hodgkina, chłoniak anaplastyczny z dużych komórek, chłoniak skórnym T-komórkowy)
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny dostarczy wyczerpujące dane kliniczne w późniejszym terminie.

Źródło: ChPL Adcetris, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/adcetris> (data dostępu: 07.05.2019 r.)

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją

Do dnia przekazania materiałów, do Agencji nie wpłynęły opinie ekspertów, stąd określenie istotności stanu klinicznego w opinii ekspertów nie jest możliwe.

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych dotyczących stosowania brentuksymabu vedotin (BV) u pacjentów z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek T CD30+ (ICD-10: C84.5), u których istnieją przeciwwskazania do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via PubMed, Embase via Ovid oraz The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 08.05.2019 r. W wyszukiwaniu nie ograniczono zakresu czasu publikacji.

Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13. *Załączniki*.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Populacja: z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek T CD30+, u których istnieją przeciwwskazania do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych,

Interwencja: brentuksymab vedotin

Komparator: dowolny

Punkty końcowe: dowolne klinicznie istotne

Typ badań: przeglądy systematyczne z metaanalizą, badania eksperymentalne, badania obserwacyjne

Inne: badania opublikowane w języku angielskim, pełnotekstowe publikacje.

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do analizy włączono 2 badanie pierwotne dotyczące skuteczności klinicznej oraz 2 badania pierwotne do analizy skuteczności praktycznej, tj.:

- Pro 2017 (wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie kliniczne II fazy),
- Pro 2012 (wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie kliniczne II fazy),
- Gandolfi 2016 (obserwacyjne, retrospektywne, jednośrodkowe, jednoramienne),
- Broccoli 2017 (obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe, jednoramienne).

6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Pro 2017		
Źródło finansowania: Seattle Genetics, Inc, Millennium Pharmaceuticals, Inc, Takeda Pharmaceuticals Limited.		
<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wieloośrodkowe, - jednoramienne, - otwarte, - badanie II fazy, - okres obserwacji – mediana 71,4 mies. (0,8-82,4 mies.) [follow-up od zakończenia leczenia - 58,4 mies., zakres: 0-78 mies.] - interwencja: brentuksymab vedotin 1,8 mg/kg iv. co 3 tyg. do 16 cykli 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - potwierdzona histologicznie ALCL z ekspresją CD30+, z udokumentowanym statusem ALK (kinaza chłoniaka anaplastycznego) - pacjenci z wychwytem fluorodeoksyglukozy w pozytronowej tomografii emisyjnej, i mierzalną chorobę za pomocą tomografii komputerowej o wielkości co najmniej 1,5 cm, oraz sprawność 0 lub 1 w skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) - wiek: ≥ 12 rż w Kanadzie i USA, ≥ 18 rż w Europie <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsza terapia brentuksymabem vedotin lub allogenicznym SCT <p>Liczba pacjentów 58 pacjentów</p>	<ul style="list-style-type: none"> - czas trwania odpowiedzi - od pierwszej obiektywnej odpowiedzi nowotworu CR (całkowita odpowiedź) lub PR (częściowa odpowiedź) do czasu progresji lub śmierci z dowolnej przyczyny, - odsetek CR, - 5-letnie PFS (ocena badacza) - 5-letnie przeżycie bez progresji, liczone od czasu rozpoczęcia leczenia do progresji lub śmierci - 5-letnie OS – 5-letnie przeżycie całkowite, liczone od początku leczenia do śmierci z dowolnej przyczyny, - zdarzenia niepożądane. <p>Z analizy czasu trwania odpowiedzi oraz PFS, pacjenci byli wyłączeni z dalszej obserwacji jeśli inne leczenie zostało zastosowane przed udokumentowaniem progresji (wyjątek stanowiło SCT jako pierwsza terapia po brentuksymabie vedotin).</p>
Pro 2012		
Źródło finansowania: Seattle Genetics, Bothell, WA		
<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wieloośrodkowe, - jednoramienne, - otwarte, - badanie II fazy, - okres obserwacji – co najmniej 6 miesięcy po pierwszej ponownej ocenie - interwencja: brentuksymab vedotin 1,8 mg/kg iv. co 3 tyg. do 16 cykli 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nawracający lub uporczywy układowy ALCL, po niepowodzeniu leczenia przynajmniej 1 terapii z intencją wyleczenia, - potwierdzona histologicznie choroba z ekspresją CD30+, z udokumentowanym statusem ALK (kinaza chłoniaka anaplastycznego) - pacjenci z wychwytem fluorodeoksyglukozy w pozytronowej tomografii emisyjnej, i mierzalną chorobę za pomocą tomografii komputerowej o wielkości co najmniej 1,5 cm, oraz sprawność 0 lub 1 w skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) - wiek: ≥ 12 rż w Kanadzie i USA, ≥ 18 rż w Europie - bezwzględna liczba neutrofilii większa niż 1000/μL, liczba płytek krwi większa niż 50 000/μL, kreatynina w surowicy $\leq 1,5$x górna granica normy oraz ALT i AST $\leq 2,5$x górna granica normy <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsza terapia allogenicznym SCT - ciąża <p>Liczba pacjentów 58 pacjentów</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), proporcja pacjentów z CR lub PR (ocena niezależnego analityka) <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - czas trwania odpowiedzi, - odsetek CR (ocena niezależnego analityka), - PFS - przeżycie bez progresji (ocena niezależnego analityka) - OS - przeżycie całkowite - zdarzenia niepożądane. <p>Z analizy czasu trwania odpowiedzi oraz PFS, pacjenci byli wyłączeni z dalszej obserwacji jeśli inne leczenie zostało zastosowane przed udokumentowaniem progresji (wyjątek stanowiło SCT jako pierwsza terapia po brentuksymabie vedotin).</p>

6.2.2. Ograniczenia

Badania skuteczności klinicznej i praktycznej są badaniami jednoramiennymi, w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań porównawczych spełniających predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego opracowania.

Należy mieć też na uwadze, że populacja oceniana we włączonych badaniach nie odzwierciedla precyzyjnie populacji z wniosku, bowiem brak jest w badaniach jednoznacznej informacji o przeciwwskazaniach pacjentów do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych. Wyniki podawano osobno dla pacjentów poddanych przeszczepowi i nie poddanych przeszczepowi, stąd uznano, że populacja jest zbliżona do wnioskowanej i zdecydowano o włączeniu tych badań do analizy klinicznej.

6.3. Analiza skuteczności klinicznej i praktycznej

Skuteczność kliniczna

Badania pierwotne

Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki włączonych pierwotnych badań skuteczności klinicznej.

W jednoramiennym badaniu II fazy *Pro 2012* odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 86%, w tym 57% pacjentów osiągnęło remisję całkowitą (CR), a 29% częściową remisję (PR). Mediana czasu do osiągnięcia ORR wyniosła 5,9 tygodnia (zakres: 4,3 – 14 tyg.), mediana czasu do osiągnięcia CR wyniosła 11,9 tyg. (zakres: 5,1 - 50,3 tyg.). Czas trwania obiektywnej odpowiedzi wyniósł 12,6 miesięcy (wśród pacjentów z CR 13,2 mies.). Autorzy badania podają, że mediana czasu PFS była istotnie wydłużona po terapii BV ocenianej przez badacza w porównaniu do poprzedniej terapii, którą przechodzili pacjenci, ryzyko względne (HR) wyniósł 0,48 (mediana PFS: 14,3 mies. vs 5,9 mies., $p=0,001$).

W fazie wydłużonej badania II fazy opisanej w publikacji *Pro 2017* przedstawiono wyniki długoterminowej obserwacji populacji pacjentów po zakończonym leczeniu. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 25,6 mies. Szacowany 5-letni odsetek OS wyniósł 60% (95%CI: 25 – 52%, nie osiągnięto mediany), natomiast w populacji pacjentów którzy nie osiągnęli CR był na poziomie 25%. Szacowane 5-letni odsetek PFS w pełnej populacji z badania wyniósł 39% (95%CI: 25 – 52%, mediana czasu PFS 20 mies.). Wśród pacjentów z CR szacowany 5-letni odsetek PFS wyniósł 57% (95%CI: 14 – 74%, mediany nie osiągnięto).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Wyniki analizy skuteczności klinicznej w badaniu jednoramiennym (*Pro 2012, Pro 2017*)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	% (N=58)	95% CI
ORR	Pro 2012	>6 mies.	86	74,6 - 93,9
	Pro 2017	mediana 71,4 mies.		
CR	Pro 2012	>6 mies.	57	43,2 - 69,8
	Pro 2017	mediana 71,4 mies.	66	51,9 - 77,5
PR	Pro 2012	>6 mies.	29	-
	Pro 2017	mediana 71,4 mies.	21	-
SD	Pro 2012	>6 mies.	3	-
	Pro 2017	mediana 71,4 mies.	7	-
Progresja choroby	Pro 2012	>6 mies.	5	-
	Pro 2017	mediana 71,4 mies.	3	-
Mediana czasu trwania odpowiedzi (mies.)	Pro 2012	>6 mies.	12,6	5,7 - NE
	Pro 2017	mediana 71,4 mies.	25,6	11,8 - NE
Mediana czasu trwania odpowiedzi u pacjentów z CR (mies.)	Pro 2012	>6 mies.	13,2	10,8 - NE
	Pro 2017	mediana 71,4 mies.	nie osiągnięto	20,0 - NE
Mediana PFS (mies.)	Pro 2012	>6 mies.	13,3	6,9 - NE
	Pro 2017	mediana 71,4 mies.	20,0	9,4 - NE
Mediana OS (mies.)	Pro 2012	>6 mies.	nie osiągnięto	14,6 - NE
	Pro 2017	mediana 71,4 mies.	nie osiągnięto	21,3 - NE

Skróty: CR – odpowiedź całkowita, NE – nie oszacowalne (ang. *not estimable*), ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi, OS – przeżycie całkowite, PFS – przeżycie bez progresji, PR – remisja częściowa, SD – choroba stabilna

Spośród pacjentów w badaniu *Pro 2017* którzy osiągnęli CR, 22 pacjentów nie przechodziło później SCT (po terapii BV), mediana PFS wyniosła u nich 39,4 miesiąca z odsetkiem 5-letnich PFS 48%; odsetek 5-letnich OS 81%. Spośród tej grupy bez SCT 12 pacjentów (54%) żyło na końcu obserwacji i nie stwierdzono u nich obecności choroby progresywnej.

U 16 pacjentów z CR którzy przeszli SCT (8 allogenicznym SCT i 8 autologicznym SCT) 5-letni odsetek PFS wyniósł 69%, a odsetek 5-letniego OS 75%. Spośród pacjentów z SCT 11 pacjentów (69%) żyło na końcu obserwacji i nie stwierdzono u nich obecności choroby progresywnej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Wyniki analizy skuteczności klinicznej w badaniu jednoramiennym, podgrupa pacjentów z CR (Pro 2017)

Populacja	PFS		OS	
	5-letni odsetek (95%CI) [%]	mediana	5-letni odsetek (95%CI) [%]	mediana
NSCT (N=22)	48 (25-70)	39,4 mies. (14,3 – NE)	81 (65-98)	nie osiągnięto
SCT (N=16)	69 (46-91)	nie osiągnięto	75 (54-95)	nie osiągnięto

Skróty: BV – brentuksymab vedotin, CR – odpowiedź całkowita, NE – nie oszacowalne (ang. *not estimable*), NSCT – populacja nie przechodząca przeszczepu po leczeniu BV, OS – przeżycie całkowite, PFS – przeżycie bez progresji, SCT – populacja przechodząca przeszczep po leczeniu BV

Skuteczność praktyczna

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 badania obserwacyjne spełniających kryteria włączenia, w których oceniano skuteczność praktyczną i bezpieczeństwo BV: Broccoli 2017 oraz Gandolfi 2016.

Skrócona charakterystyka badań i podsumowanie wyników zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Charakterystyka i podsumowanie wyników badań obserwacyjnych.

Tytuł	Metodyka	Populacja	Skuteczność praktyczna	Bezpieczeństwo
Broccoli 2017	<p>Obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe, jednoramienne</p> <p>Interwencja: BV w dawce 1,8 mg/kg co 3 tygodnie, maksymalnie 16 cykli (w przypadku toksyczności stopnia 3 rekomenduje się zmniejszenie dawki do 1,2 mg/kg)</p>	<p>N=40 pacjentów</p> <p>Wiek: średnia 47 lat (zakres: 17-80 lat) w czasie przyjmowania BV</p> <p>Okres obserwacji: >2 lata</p> <p>Średnia liczba cykli leczenia: 8 cykli (zakres: 1-16)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Najlepszą odpowiedź obserwowano po 4 cyklach (mediana) leczenia u 31 pacj. (77,5%) <ul style="list-style-type: none"> PR – 12 pacj. (30%) CR – 19 pacj. (47,5%; na koniec obserwacji 4 pacjentów miało nawrót choroby, mediana czasu trwania odpowiedzi: 12 mies., zakres: 9-24 mies.) 3 spośród tej grupy pacjentów miało SCT, w tym 2 allogeniczny SCT Całkowity odsetek odpowiedzi: 25 pacj. (62,5%), w tym: <ul style="list-style-type: none"> CR: 18 pacj. (45%) PR: 7 pacj. (17,5%) SD: 1 pacjent Progresja choroby: 14 pacj. W subpopulacji >60 rż całkowity odsetek odpowiedzi 25 pacj. (85,7%): <ul style="list-style-type: none"> CR: 9 pacj. (64,3%; na koniec okresu obserwacji 6 ciągle miało CR, mediana 14 mies.) PR: 3 pacj. (21,4%) Odsetek OS w 24 miesiącu: 56,9% (mediana nie osiągnięto) Odsetek PFS w 24 mies.: 39,1% (mediana: 12,5 mies.) Odsetek przeżyć wolnych od choroby w 24 mies.: 54% 	<ul style="list-style-type: none"> Nie raportowano zgonu związanego z toksycznością leku; na koniec czasu obserwacji raportowano 13 zgonów, 11 z powodu chłoniaka, 2 z powodu kompl. kacji po allogenicznym SCT ≥1 toksyczność: 12 pacj. Wszystkie (poza 1 przypadkiem neutropenii w stopniu 3) toksyczności hematologiczne były w stopniu 1-2 Niehematologiczne toksyczności (20 pacj.): 15 pacj. obwodowa neurologiczna toksyczność czuciowa (3 pacj. w stopniu 3); 2 pacj. mdłości; 2 pacj. rumień; 1 pacj. Hypostenia.
Gandolfi 2016	<p>Obserwacyjne, retrospektywne, jednośrodkowe, jednoramienne</p> <p>Interwencja: BV w dawce 1,8 mg/kg co 3 tygodnie, maksymalnie 16 cykli (w przypadku toksyczności stopnia 3 rekomenduje się zmniejszenie dawki do 1,2 mg/kg)</p>	<p>N= 48 w tym: 10 pacjentów z sALCL i 38 z chłoniakiem Hodgkina</p> <p>Wiek pacjentów sALCL: mediana 52,6 lat (zakres: 41,9-77,6)</p> <p>Okres obserwacji: mediana 36,8 mies. (zakres: 2,5-63,8 mies.)</p> <p>Średnia liczba cykli leczenia: 8 cykli (zakres: 4-16)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Odsetek najlepszych odpowiedzi: 100%: <ul style="list-style-type: none"> 80% CR 20% PR; mediana czasu trwania odpowiedzi 17,8 mies. (zakres: 6,8-28,8) Odsetek odpowiedzi na końcu czasu obserwacji: 90%: <ul style="list-style-type: none"> 80% CR, 10% PR, 10% progresja choroby 3-letnie OS – 100% 3-letnie PFS – 61,7% 3-letnie przeżycie wolne od choroby – 58,3% 	<p>Na podstawie całej populacji w badaniu (10 pacj. sALCL + 38 z chłoniakiem Hodgkina).</p> <ul style="list-style-type: none"> Redukcja dawki z powodu toksyczności 3-4 stopnia: 3 pacjentów z neuropatią obwodową. Neurologiczna toksyczność: 22 pacj. (41,5%) z czuciową neuropatią obwodową, w tym 17 pacj. w stopniu 1-2, i 5 pacjentów w stopniu 3-4 (2 z nich miało również obwodową neuropatię ruchową w stopniu 4). Nie obserwowano istotnych hematologicznych lub infekcyjnych toksyczności.

			<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z długotrwałą odpowiedzią: 80% (mediana czasu obserwacji 26,4 mies.) <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 pacjent z nawrotem choroby, 3 pacj. z konsolidacją SCT, 5 pacj. bez SCT 	<ul style="list-style-type: none"> • Nie obserwowano zgonów i hospitalizacji związanych z leczeniem. • Nie wystąpiła długotrwała toksyczność w okresie obserwacji.
Skróty: BV – brentuksymab vedotin, CR – odpowiedź całkowita, OS – przeżycie całkowite, PFS – przeżycie bez progresji, PR – remisja częściowa, sALCL - układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek, SD – choroba stabilna				

W odnalezionych badaniach obserwowano uzyskanie odpowiedzi na leczenie u większości pacjentów (62,5% w badaniu *Broccoli 2017* i 90% w badaniu *Gandolfi 2016*). Odsetek OS wyniósł w badaniu *Broccoli 2017* 56,9% w 24. Miesiącu obserwacji, i 100% w badaniu *Gandolfi 2016* w 3-letniej obserwacji. Najczęstszą toksycznością występującą w tych badaniach, również w stopniu 3-4, była neuropatia obwodowa.

Opinie ekspertów

Do dnia przekazania materiałów, do Agencji nie wpłynęły opinie ekspertów.

7. Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu *Pro 2017* opisano 25 zgonów na koniec badania, 6 z nich nastąpiło w okresie raportowania zdarzeń niepożądanych (AEs) do 30 dni po zakończeniu leczenia (4 zgony związane z chorobą, 1 zawał mięśnia sercowego i ostrej niewydolności nerek oraz 1 nagła śmierć). Spośród pozostałych zgonów które wystąpiły ≥ 30 dni po zakończeniu leczenia 10 było związanych z chorobą, 6 niezwiązanych z chorobą, oraz 3 z nieznaną przyczyną.

Według informacji podanych z publikacji *Pro 2012* najczęstszymi ($>20\%$) AEs były: obwodowa neuropatia czuciowa (41%), mdłości (40%), zmęczenie (38%), gorączka (34%), biegunka (29%), wysypka (24%), zaparcia (22%) oraz neutropenia (21%). AEs w stopniu 3 lub wyższym doświadczyło 60% pacjentów, najczęściej były to neutropenia (21%), trombocytopenia (14%), obwodowa neuropatia czuciowa (12%) oraz anemia (7%). AEs były przyczyną przerwania leczenia u 14 pacjentów (w tym 6 z powodu neuropatii obwodowej).

Tabela 7. Ocena bezpieczeństwa – najczęstsze zdarzenia niepożądane

Zdarzenie niepożądane*	Częstość występowania AEs n (%) N=58		
	AEs wszystkich stopnia	stopień 3	stopień 4
Obwodowa neuropatia czuciowa	24 (41)	7 (12)	0
Mdłości	23 (40)	1 (2)	0
Zmęczenie	22 (38)	2 (3)	1 (2)
Gorączka	20 (34)	1 (2)	0
Biegunka	17 (29)	2 (3)	0
Wysypka	14 (24)	0	0
Zaparcie	13 (22)	1 (2)	0
Neutropenia	12 (21)	7 (12)	5 (9)
Ból głowy	11 (19)	1 (2)	0
Świąd	11 (19)	0	0
Kaszel	10 (17)	0	0
Duszność	10 (17)	1 (2)	0
Infekcje górnych dróg oddechowych	10 (17)	0	0
Wymioty	10 (17)	2 (3)	0
Obniżony apetyt	9 (16)	1 (2)	0
Zawroty głowy	9 (16)	0	0
Bezsenna	9 (16)	0	0
Ból mięśni	9 (16)	1 (2)	0
Łysienie	8 (14)	0	0
Dreszcze	8 (14)	0	0
Skurcze mięśni	8 (14)	1 (2)	0
Trombocytopenia	8 (14)	5 (9)	3 (5)
Obniżenie masy ciała	8 (14)	2 (3)	0
Obrzęk peryferyjny	7 (12)	0	0
Ból kończyn	7 (12)	1 (2)	1 (2)

* Według Medical Dictionary for Regulatory Activities, Version 13.0.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego leku na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Adcetris (działania niepożądane w monoterapii):

- bardzo często ($\geq 1/10$) – zakażenia i zarażenia pasożytnicze w postaci: zakażenie oraz zakażenie górnych dróg oddechowych; zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci: neutropenia; zaburzenia układu nerwowego w postaci: obwodowa neuropatia czuciowa oraz obwodowa neuropatia ruchowa; zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w postaci: kaszel oraz duszność; zaburzenia żołądka i jelit w postaci: nudności, biegunka, wymioty, zaparcia oraz ból brzucha; zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci: wysypka oraz świąd; zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej w postaci: ból stawów oraz ból mięśni; zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci: zmęczenie, gorączka, reakcje związane z podaniem wlewu; badania diagnostyczne w postaci: zmniejszenie masy ciała;

- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) – zakażenia i zarażenia pasożytnicze w postaci: półpasiec, zapalenie płuc, zakażenie wirusem opryszczki, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej; zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci: niedokrwistość oraz trombocytopenia; zaburzenia metabolizmu i odżywiania w postaci: hiperglikemia; zaburzenia układu nerwowego w postaci: zawroty głowy; zaburzenia wątroby i dróg żółciowych w postaci: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej o asparaginianowej; zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci: łysienie; zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej w postaci: ból pleców; zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci: dreszcze;
- niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) – zakażenia i zarażenia pasożytnicze w postaci: zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*, bakteriami gronkowcowa, zakażenie lub nawrót zakażenia wirusem cytomegalii, posocznica oraz wstrząs septyczny; zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci: gorączka neutropeniczna; zaburzenia układu immunologicznego w postaci: reakcje anafilaktyczne; zaburzenia metabolizmu i odżywiania w postaci: zespół rozpadu guza; zaburzenia układu nerwowego w postaci: polineuropatia demielinizacyjna; zaburzenia żołądka i jelit w postaci: ostre zapalenie trzustki; zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci: zespół Stevens-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielanie naskórka;
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) – brak takich działań niepożądanych;
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) – brak takich działań niepożądanych;
- częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) – zakażenia i zarażenia pasożytnicze w postaci: postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia.

1. ▼ Adcetris podlega dodatkowemu monitorowaniu.
2. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 października 2012 r.
3. Populacja ogółem ze wszystkich badań włączonych do przeglądu: 58 pacjentów w pierwotnych badaniach klinicznych.
4. Zgony raportowane w badaniach włączonych do przeglądu: 25 pacjentów (14 opisano jako związane z chorobą) w badaniach skuteczności klinicznej.

8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Adecetris (brentuksymab vedotin) jest wskazany do stosowania:

- u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z chłoniakiem ziarnicznym CD30+ w IV stadium zaawansowania choroby w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (AVD).
- w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych (ASCT).
- w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarnicznym CD30+ po ASCT lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia.
- w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (ang. *systemic anaplastic large cell lymphoma*, sALCL).
- w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem skórny T-komórkowym CD30+ (ang. *cutaneous T-cell lymphoma*, CTCL), u których stosowano uprzednio co najmniej 1 leczenie systemowe.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji w ramach wskazania „leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (sALCL)”, które obejmuje wskazanie wnioskowane.

W związku z faktem, że wnioskowany lek zarejestrowano w ww. wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

9. Konkurencyjność cenowa

Poniżej zamieszczono dane o kosztach wnioskowanej technologii (zgodnie z art. 47 e ust. 1 pkt 12 ustawy o świadczeniach), tj. wartość netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia, wskazane we wniosku świadczeniodawcy.

Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	Koszt netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia
3 miesiące	██████████

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2019 r. produkt leczniczy Adecetris (brentuksymab vedotin) jest aktualnie refundowany w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”: urzędowa cena zbytu wynosi 13 100,40 zł, a cena hurtowa brutto wynosi 13 755,42 zł (za 1 opakowanie: 1 fiolka z proszkiem do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg).

Nie zidentyfikowano leków generycznych.

Zgodnie z informacjami z rozdziału 11. *Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*, prawdopodobnym komparatorem może być BSC.

10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Koszt jednego opakowania leku Adcetris (brentuksymab vedotin) wynosi [REDACTED] netto. Wydatki płatnika publicznego związane z refundacją 3-miesięcznej terapii produktem Adcetris (brentuksymab vedotin) w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na [REDACTED] netto (dane kosztowe i czas trwania terapii wg wniosku).

Do dnia przekazania materiałów, do Agencji nie wpłynęły opinie ekspertów, stąd niemożliwe było oszacowanie populacji docelowej.

Tabela 8. Wpływ na wydatki NFZ

Koszt netto za opakowanie (fiolka à 50 mg)	[REDACTED]	Źródło: Zgodnie z wnioskiem
Koszt netto 3 miesięcznej terapii w przeliczeniu na 1 pacjenta	[REDACTED]	

11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej, przeszukano następujące źródła:

- International Society for Cutaneous Lymphomas - <http://www.cutaneouslymphoma.org/default.aspx>;
- European Society for Medical Oncology - <http://www.esmo.org/Guidelines>;
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer - <https://www.eortc.org/guidelines/>;
- European Leukemia Information Center - <http://www.leukemia-net.org/content/e35/>;
- National Comprehensive Cancer Network - <https://www.nccn.org>;
- American Society of Clinical Oncology - <https://www.asco.org>;
- American Academy of Dermatology - <https://www.aad.org/>;
- National Institute for Health and Care Excellence - <https://www.nice.org.uk/guidance>;
- British Association of Dermatologists - <http://www.bad.org.uk/>;
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network - <https://www.sign.ac.uk>;
- National Health and Medical Research Council - <https://www.nhmrc.gov.au/>;
- Belgian Health Care Knowledge Centre - <https://kce.fgov.be/>;
- New Zealand Guidelines Group - www.nzgg.org.nz/search;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej - <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne - <http://www.ptderm.pl/>;
- Trip Database - <https://www.tripdatabase.com/>;
- wyszukiwarka internetowa Google - www.google.pl.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 13-14.05.2019 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 wytyczne.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionej rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2019 (USA)	<p>Wytyczne dotyczące chłoniaka z obwodowych komórek T (PTCL), w tym ALCL W przypadku choroby nawrotowej lub opornej bez intencji wykonania przeszczepu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Udział w badaniu klinicznym (preferowany); • Terapia 2-liniowa (preferowane: belinostat, brentuksymab vedotin w przypadku CD30+ PTCL, pralatreksat, romidepsin); • Radioterapia paliatywna i/lub BSC <p>W przypadku 2. nawrotu lub kolejnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Udział w badaniu klinicznym (preferowany) • Alternatywna terapia 2-liniowa (belinostat, brentuksymab vedotin w przypadku CD30+ PTCL, pralatreksat, romidepsin) • Radioterapia paliatywna i/lub BSC <p><i>Poziom dowodów i konsensus - 2A (spójny konsensus - interwencja adekwatna w oparciu o dowód z niskiego poziomu)</i></p>
ESMO 2015 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczące chłoniaka z obwodowych komórek T (w tym sALCL) W przypadku choroby nawrotowej lub opornej u pacjentów z CD30+ ALCL (niezależnie od statusu ALK) zaleca się terapię brentuksymabem vedotin.</p> <p><i>Poziom dowodów - III (prospektywne badania kohortowe)</i> <i>Siła rekomendacji - A (silny dowód na skuteczność kliniczną ze znaczną korzyścią kliniczną, zdecydowanie rekomendowany)</i></p>

<p>PTOK 2013 (Polska)</p>	<p>Wytyczne dotyczące anaplastycznego chłoniaka z dużych komórek (w tym sALCL)</p> <p>W wytycznych wskazano, że chemioterapia 6–8 cyklami według programu CHOP (cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon) co 21 dni umożliwia uzyskanie remisji choroby u około 80% chorych. Dlatego standardem postępowania w ALCL ALK+ jest odstąpienie od auto-HSCT jako konsolidacji pierwszej linii leczenia i pozostawienie tej opcji jedynie w przypadku nawrotów po uprzednim zastosowaniu drugiej linii leczenia opartej na schematach zawierających związki platyny. Leczenie postaci ALK– powinno przebiegać według strategii przyjętej dla PTCL NOS. Duże nadzieje na dalszą poprawę wyników leczenia u chorych na ALCL wiąże się z zastosowaniem przeciwciał anti-CD30 (brentuksymab vedotin), anti-CD25 (daklizumab), anti-CD4 (zanolimumab).</p> <p><i>Poziom dowodów – nie wskazano</i> <i>Siła rekomendacji – nie wskazano</i></p>
<p>SIE, SIES, GITMO 2015 (Włochy)</p>	<p>Wytyczne dotyczące chłoniaków CD30+ (w tym sALCL)</p> <p>Według FDA i EMA, brentuksymab vedotin jest wskazany do leczenia pacjentów z sALCL z opornością na uprzednią terapię lub pacjentów, u których nastąpił nawrót po 1. linii leczenia, niezależnie od statusu ALK i liczby uprzednich terapii.</p> <p>Panel ekspertów rekomenduje taki zakres wskazań.</p> <p>Pacjenci nie kwalifikujący się do przeszczepu powinni być leczeni brentuksymabem vedotin maksymalnie przez 16 cykli.</p> <p><i>Poziom dowodów – nie wskazano</i> <i>Siła rekomendacji – nie wskazano</i></p>

Odnaleziono 4 wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu. Spośród odnalezionych wytycznych, organizacje i amerykańskie (NCCN 2019) i włoskie (SIE, SIES, GITMO 2015) rekomendują zastosowanie brentuksymabu vedotin we wnioskowanym wskazaniu. W przypadku wytycznych polskich (PTOK 2013) i europejskich (ESMO 2015) zaleca się leczenie brentuksymabem w sALCL, jednak brak jest jednoznacznej informacji nt. leczenia brentuksymabem vedotin, w przypadku późniejszego przeszczepu allogenicznego.

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne, identyfikacja alternatywnej interwencji, która mogłaby stanowić aktywne leczenie w warunkach polskich nie była możliwa. Wobec powyższego jako prawdopodobny komparator przyjęto BSC.

12. Piśmiennictwo

Badania	
Broccoli 2017	Broccoli a, et al. Italian real-life experience with brentuximab vedotin: Results of a large observational study of 40 cases of relapsed/refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. <i>Haematologica</i> 2017;102(11):1931-5
Gandolfi 2016	Gandolfi L, et al. Long-term responders after Brentuximab vedotin: Single-center experience on relapsed and refractory hodgkin lymphoma and anaplastic large cell lymphoma patients. <i>Oncologist</i> 2016;21(12):1436-41
Pro 2012	Pro B, et al. Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of a Phase II Study. <i>J Clin Oncol</i> 2012, 30(18):2190-6
Pro 2017	Pro B, et al. Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. <i>Blood</i> 2017;130(25):2709-17
Rekomendacje kliniczne	
ESMO 2015	d'Amore F, Gaulard P i in. on behalf of the ESMO Guidelines Committee Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. . <i>Annals of Oncology</i> 26 (Supplement 5): v108–v115, 2015. doi:10.1093/annonc/mdv201
SIE, SIES, GITMO 2015	Zinzani PL, Corradini P i in. Brentuximab Vedotin in CD30-Positive Lymphomas: A SIE, SIES, and GITMO Position Paper. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia</i> , Vol. 15, No. 9, 507-13
NCCN 2019	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). T-Cell Lymphomas. Version 2.2019 — December 17, 2018 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/t-cell.pdf [dostęp: 15.05.2019]
PTOK 2013	Warzocha K. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK (2013). http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom2_25_Nowotwory_z_dojrzalych_komorek_T_i_NK_20130301.pdf [dostęp: 15.05.2019]
Pozostałe publikacje	
ChPL Adcetris	Charakterystyka Produktu Leczniczego Adcetris (data dostępu: 06.05.2019 r.)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2019 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2019.38)
OrphaNet 2014	Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek, Orpha number: ORPHA98841. https://www.orpha.net/data/patho/PL/ChloniakAnaplastycznyZDuzychKomorek-PlplAbs13858.pdf [dostęp: 13.05.2019]

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 08.05.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
18	Search #4 and #8 and #14 Filters: English; Polish	54
16	Search #4 and #8 and #14	55
14	Search #9 or #13	798 947
13	Search "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh]	41 522
9	Search (transplant or transplantation or HSCT or ASCT)	798 947
8	Search #5 or #7	1 933
7	Search "Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic"[Mesh]	1 860
5	Search (systemic anaplastic large cell lymphoma[Title/Abstract] OR sALCL[Title/Abstract])	169
4	Search #1 or #3	836
3	Search "brentuximab vedotin" [Supplementary Concept]	454
1	Search brentuximab[Title/Abstract]	770

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 08.05.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
1	brentuximab.ab,kw,ti.	1 851
2	exp brentuximab vedotin/	2 919
3	1 or 2	3 153
4	(systemic anaplastic large cell lymphoma or sALCL).ab,kw,ti.	325
5	exp anaplastic large cell lymphoma/	1 184
6	4 or 5	1 453
7	(transplant or transplantation or HSCT or ASCT).af.	768 769
8	exp hematopoietic stem cell transplantation/	57 972
9	7 or 8	768 769
10	3 and 6 and 9	173
11	limit 10 to (article or article in press)	45

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 08.05.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
1	(brentuximab):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	234
2	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
3	#1 or #2	234
4	(systemic anaplastic large cell lymphoma or sALCL):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	62
5	MeSH descriptor: [Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic] explode all trees	23
6	#4 or #5	78
7	(transplant*) (Word variations have been searched)	41 419
8	MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees	1 286
9	#7 or #8	41 419
10	#3 and #6 and #9	18

13.2. Diagramy selekcji badań

Badania skuteczności klinicznej i praktycznej

