

## ANALIZA KLINICZNA

Wersja 1.0



**BRENTUKSYMAB VEDOTIN (ADCETRIS®) W LECZENIU  
PACJENTÓW Z CHŁONIAKIEM HODGKINA (CHŁONIAKIEM  
ZIARNICZYM) CD30+, U KTÓRYCH WYSTĘPUJE ZWIĘKSZONE  
RYZYSKO NAWROTU LUB PROGRESJI CHOROBY PO ASCT**



## **HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono: 29 stycznia 2019 roku

W dniu 2 września 2019 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4331.43.2019.TG.2 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted content]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

### **Takeda Pharma**

Ul. Prosta 68  
00-838 Warszawa

[Redacted content]

# Spis treści

<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>5</b>
<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>7</b>
<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>9</b>
1.1. Cel analizy klinicznej.....	9
1.2. Definicja problemu decyzyjnego .....	9
<b>2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>10</b>
2.1. Plan i schemat analizy klinicznej.....	10
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	10
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	11
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	11
2.3.2. Przeszukanie elektronicznej bazy informacji medycznej.....	12
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	12
2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych	13
2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	13
2.5. Analiza wyników .....	13
<b>3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH .....</b>	<b>15</b>
3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	15
3.2. Charakterystyka badania włączonego do analizy klinicznej.....	16
<b>4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>19</b>
4.1. Przeżycie wolne od progresji choroby .....	19
4.1.1. Analiza w podgrupach.....	20
4.2. Przeżycie całkowite pacjentów .....	24
4.2.1. Analiza w podgrupach.....	24
4.3. Kolejne terapie i czas do ich zastosowania .....	25
4.3.1. Analiza w podgrupach.....	25
4.4. Zdarzenia niepożądane.....	26
4.5. Jakość życia.....	32
<b>5. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>33</b>
<b>6. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH .....</b>	<b>35</b>
<b>7. WNIOSKI KOŃCOWE .....</b>	<b>36</b>

<b>8. OGRANICZENIA</b> .....	<b>37</b>
<b>9. DYSKUSJA</b> .....	<b>38</b>
<b>10. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE</b> .....	<b>41</b>
<b>11. BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>42</b>
<b>12. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW</b> .....	<b>44</b>
<b>ANEKS A. WYNIKI PRZESZUKAŃ</b> .....	<b>46</b>
A.1. Strategia wyszukiwania badań.....	46
A.2. Badania wykluczone z analizy klinicznej.....	50
<b>ANEKS B. CHARAKTERYSTYKA BADANIA AETHERA</b> .....	<b>54</b>
<b>ANEKS C. POZOSTAŁE WYNIKI BADANIA AETHERA</b> .....	<b>58</b>
C.1. Analiza w podgrupach.....	58
C.2. Ekspozycja na leczenie.....	59
C.3. Terapie otrzymane po progresji / nawrocie choroby.....	60
<b>ANEKS D. FORMULARZ DO OCENY RYZYKA BŁĘDU BADAŃ RCT</b> .....	<b>62</b>

## Indeks skrótów

<b>AE</b>	Zdarzenie(a) niepożądane ( <i>Adverse event(s)</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>Allo-SCT</b>	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych ( <i>Allogenic stem cell transplantation</i> )
<b>ASCT</b>	Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych / autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku ( <i>Autologous stem cell transplantation</i> )
<b>bd</b>	Brak danych
<b>BV</b>	Brentuksymab vedotin ( <i>Brentuximab vedotin</i> )
<b>CD30+</b>	Obecność ekspresji antygenu CD30
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence interval</i> )
<b>CR</b>	Całkowita remisja ( <i>Complete remission</i> )
<b>CTH</b>	Chemioterapia
<b>ECOG</b>	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej ( <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>FDA</b>	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>HL</b>	Chłoniak Hodgkina (chłoniak ziarniczny) ( <i>Hodgkin's lymphoma</i> )
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard Ratio</i> )
<b>IS</b>	Analiza pośrednia ( <i>Interim analysis</i> )
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention To Treat Analysis</i> )
<b>mITT</b>	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Modified Intention to Treat Analysis</i> )
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>N</b>	Liczebność grupy
<b>nd</b>	Nie dotyczy

<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie ( <i>Number Needed to Harm</i> )
<b>NR</b>	Nie osiągnięto ( <i>Not reached</i> )
<b>NNT</b>	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich ( <i>Number Needed To Treat</i> )
<b>nRCT</b>	Nierandomizowane badanie kliniczne ( <i>Non-randomized controlled trial</i> )
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite ( <i>Overall survival</i> )
<b>p</b>	Poziom istotności statystycznej (wartość p)
<b>PET</b>	Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej ( <i>Positron emission tomography</i> )
<b>PD</b>	Progresja choroby ( <i>Progressive disease</i> )
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji (czas od randomizacji do progresji lub zgonu) ( <i>Progression-free survival</i> )
<b>PICO</b>	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe ( <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
<b>PR</b>	Częściowa remisja ( <i>Partial remission</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized controlled trial</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyka ( <i>Risk difference</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative risk</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenie niepożądane ( <i>Serious adverse event</i> )
<b>SD</b>	Stabilna choroba ( <i>Stable disease</i> )
<b>TTF</b>	Czas do niepowodzenia terapii ( <i>Time to treatment failure</i> )
<b>TTST/TTSSST</b>	Czas do kolejnej terapii lub zgonu / czas do 2-giej kolejnej terapii lub zgonu ( <i>Time to subsequent therapy / Time to second subsequent therapy</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )

## Streszczenie

### ■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Adcetris® (BV, brentuksymab vedotin) w terapii pacjentów z chłoniakiem Hodgkina (HL, chłoniak ziarniczy, ang. *Hodgkin's lymphoma*) z obecnością ekspresji CD30 (CD30+), u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT, ang. *autologous stem cell transplantation*).

### ■ Metodyka

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA [1, 2]. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) w celu identyfikacji badań randomizowanych porównujących bezpośrednio BV względem komparatora (źródła o najwyższej wiarygodności). Poszukiwano również przeglądów systematycznych dotyczących efektywności BV.

### ■ Charakterystyka badania klinicznego

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 2552 pozycje bibliograficzne (w tym powtarzające się tytuły). Weryfikacji poddano także strony towarzystw naukowych i producentów leków oraz rejestry badań w toku. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 1 badanie z randomizacją (AETHERA) porównujące BV z placebo (PLC). Do analizy klinicznej włączono także 1 przegląd systematyczny (Taverna 2016).

Celem badania AETHERA była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii BV w porównaniu z placebo (PLC) stosowanych jako leczenie konsolidujące u pacjentów z klasycznym HL CD30+ po przebytych ASCT, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby. AETHERA jest badaniem o wysokiej wiarygodności, obejmującym dużą liczbę uczestników (329 pacjentów, w tym 165 pacjentów leczonych BV 164 pacjentów przyjmujących PLC), w ramach którego w obecności podwójnego zaślepienia porównano BV ze stanowiącym aktualną praktykę kliniczną brakiem aktywnego leczenia (obserwacja pacjenta). Badanie miało charakter wieloośrodkowej próby klinicznej przeprowadzonej w 78 ośrodkach, w tym w także w Polsce.

### ■ Wyniki analizy skuteczności

#### **Przeżycie wolne od progresji choroby**

Stosowanie BV w porównaniu z PLC przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie badacza w 2,5-letnim okresie obserwacji (HR = 0,57 [0,40; 0,81]), a uzyskany efekt utrzymywał się w czasie (HR dla 5-letniego okresie obserwacji wyniosło 0,52 [0,38; 0,72]).

Ocena niezależnej komisji wykazała, że mediana PFS była dwukrotnie dłuższa w grupie BV w porównaniu do grupy kontrolnej PLC (42,9 mies. vs 21,1 mies.), natomiast w ramach oceny przeprowadzonej przez badacza grupa pacjentów leczonych BV nie osiągnęła mediany PFS nawet w trakcie 5-letniego okresu obserwacji, a wśród

otrzymujących PLC mediana PFS wyniosła tylko 15,8 mies. W ocenie badacza w 5-letnim horyzoncie czasowym w grupie BV odsetek pacjentów bez progresji choroby był znacznie wyższy (59%) niż w grupie PLC (41%).

### **Przeżycie pacjentów i wpływ leczenia konsolidującego na konieczność stosowania kolejnych terapii**

Mediana przeżycia całkowitego w badaniu AETHERA nie została osiągnięta w żadnym z ramion badania. Podkreślenia wymaga jednak fakt, że na uzyskane wyniki w zakresie OS mają wpływ terapie stosowane po wystąpieniu nawrotu HL – a znaczna większość pacjentów z grupy PLC po progresji HL stosowała terapię BV (85% pacjentów). Wobec powyższego analiza przeżycia całkowitego została zaplanowana na rok 2020.

Przeprowadzono natomiast ocenę wpływu stosowania BV w ramach terapii konsolidującej na czas do pojawienia się konieczności zastosowania kolejnego leczenia nawrotowego HL. Stosowanie BV w ramach terapii konsolidującej po ASCT w porównaniu z PLC wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do zastosowania kolejnej (HR = 0,45 [0,32; 0,64]) oraz drugiej kolejnej terapii (HR = 0,66 [0,47; 0,92]) po wystąpieniu progresji lub nawrotu choroby. Odsetek pacjentów otrzymujących kolejną terapię (32% vs 54%) był znamienne statystycznie niższy w grupie BV niż w grupie PLC.

### **Wyniki analizy bezpieczeństwa**

Profil bezpieczeństwa BV jest znany i opisany w ramach Charakterystyki Produktu Leczniczego Adcetris®. W toku badania AETHERA nie wystąpiły nowe lub niespodziewane zdarzenia niepożądane, które odbiegałyby od tych poznanych już w ramach innych badań klinicznych dla BV. Analizując profil bezpieczeństwa należy mieć na uwadze, że w badaniu porównano aktywne leczenie (w postaci BV) z placebo.

W grupie pacjentów otrzymujących BV w porównaniu z grupą PLC nie odnotowano znamienych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka zgonu oraz szczegółowych SAE. W grupie pacjentów otrzymujących BV w porównaniu z grupą PLC istotnie statystycznie wyższe było natomiast ryzyko wystąpienia AE ogółem, w tym tych uznanych za związane z leczeniem, AE  $\geq 3$ . stopnia, AE prowadzących do redukcji dawki, a także SAE ogółem, w tym tych uznanych za związane z leczeniem. W grupie pacjentów leczonych BV w porównaniu z grupą PLC istotnie statystycznie wyższe było też ryzyko wystąpienia charakterystycznej dla BV neutropenii, a także obwodowej neuropatii czuciowej i ruchowej, jednak większość jej przypadków miała 1. lub 2. stopień ciężkości. Pozostałe najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane miały charakter niespecyficzny.

### **Wnioski końcowe**

BV jest aktualnie jedyną opcją terapeutyczną zalecaną przez wytyczne praktyki klinicznej [3, 4] do stosowania w ramach terapii konsolidującej u chorych z tym HL CD30+, u których obecne jest zwiększone ryzyko nawrotu choroby po przebytych ASCT. W krajach, gdzie BV nie jest refundowany w tym wskazaniu, standardem postępowania jest jedynie obserwacja pacjenta. BV porównany z placebo w ramach dużego badania klinicznego z randomizacją III fazy, przeprowadzonego także w Polsce, wykazuje wysoce skuteczne działanie zapobiegające wznowie choroby przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa i braku istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia pacjentów. Terapia ta daje nadzieję na pozostanie w stanie remisji chorym, którzy aktualnie nie mają dostępu do żadnej terapii umożliwiającej zmniejszenie ryzyka wystąpienia nawrotu HL CD30+.



# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Adcetris® (BV, brentuksymab vedotin) w terapii pacjentów z chłoniakiem Hodgkina (HL, ang. *Hodgkin's lymphoma*, chłoniak ziarniczny) z obecnością ekspresji CD30 (CD30+), u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [1, 2].

## 1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań; Tabela 1). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej. Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych, a także uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [5].

**Tabela 1.**  
**Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy**

Obszar	Opis
<b>Populacja</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pacjenci z HL CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT.</li></ul>
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Brentuksymab vedotin w monoterapii zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania.</li></ul>
<b>Komparator</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Obserwacja pacjenta.</li></ul>
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Przeżycie wolne od progresji,</li><li>• przeżycie całkowite,</li><li>• stosowanie kolejnych terapii HL,</li><li>• bezpieczeństwo terapii,</li><li>• jakość życia.</li></ul>
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Badania randomizowane,</li><li>• badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej),</li><li>• przeglądy systematyczne.</li></ul>

## 2. Metodyka analizy klinicznej

### 2.1. Plan i schemat analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wynik badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań do analizy,
- opracowanie / weryfikacja strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja badań w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- ocena homogeniczności badań,
- opracowanie wyników badań,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

### 2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych, a dodatkowo niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 2).

**Tabela 2.**  
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z HL CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dzieci i młodzież.</li> <li>• Pacjenci będący w stanie progresji lub nawrotu po ASCT.</li> </ul>
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brentuksymab vedotin w monoterapii zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• x</li> </ul>
<b>Komparator</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obserwacja pacjenta (brak aktywnego leczenia).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• x</li> </ul>
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie wolne od progresji,</li> <li>• przeżycie całkowite,</li> <li>• stosowanie kolejnych terapii HL,</li> <li>• bezpieczeństwo terapii,</li> <li>• jakość życia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• x</li> </ul>
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania randomizowane,</li> <li>• badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ prospektywne,</li> <li>○ retrospektywne z konsekwentnym włączaniem pacjentów,</li> </ul> </li> <li>• przeglądy systematyczne wg kryteriów Cook'a.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne,</li> <li>• opisy pojedynczych przypadków,</li> <li>• opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.</li> </ul>

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"><li>• Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,</li><li>• badania opublikowane w postaci pełnych tekstów,</li><li>• raporty z badań klinicznych,</li><li>• doniesienia konferencyjne (wyłącznie jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej).</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych</li></ul>

## 2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany w ramach analizy problemu decyzyjnego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do/z przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

### 2.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających populacji i ocenianej interwencji, które następnie połączono operatorami logicznymi. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak i do bezpieczeństwa, w tym także do:

- rzadkich zdarzeń niepożądanych,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych,
- efektywności eksperymentalnej.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków (■■■■■■■■■■), którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania finalnej wersji strategii wyszukiwania. Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba (■■■■■■■■■■). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka (■■■■■■■■■■).

Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie A.1.

### 2.3.2. Przeszukanie elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1]. Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- PubMed (w tym MEDLINE),
- EMBASE,
- CENTRAL (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials*),
- rejestry badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), *EU Clinical Trials Register*),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką onkologiczną oraz hematologiczną (*American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, *The American Society of Hematology (ASH)*, *The European Society for Medical Oncology (ESMO)*, Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka (EORTC), Polska Unia Onkologii (PUO), Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), Polska Grupa Badawcza Chłoniaków (PLRG)),
- strony internetowe producenta leku (<https://www.takedaclinicaltrials.com>),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA oraz NICE)

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono 7 listopada 2018 roku. Przeprowadzone 28 stycznia 2019 roku przeszukanie aktualizacyjne nie wskazało nowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy. Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie A.1.

### 2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (██████████). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przez przynajmniej jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego, niezależnego analityka (██████████). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

### 2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia zaproponowanego przez The Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego, które obejmuje ocenę 7 kluczowych obszarów:

- generacji kodu przydziału losowego w procesie randomizacji (błąd selekcji),
- ukrycia kodu alokacji (błąd selekcji),
- zaślepienia uczestników i personelu (błąd wykonania),
- zaślepienia osób oceniających wyniki (błąd detekcji),
- analizy niepełnych wyników (błąd utraty),
- selektywnego raportowania wyników (błąd raportowania),
- innych obszarów.

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji z uwzględnieniem aktualnego problemu zdrowotnego i przyjmuje jedną z trzech wartości: niskie ryzyko, wysokie ryzyko oraz niejasne ryzyko. Formularz zawierający zapisy dla poszczególnych domen zaprezentowano w Aneksie (Aneks D).

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, stopień sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), przebyte leczenie HL),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (droga podania, schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej, jakości życia oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

## 2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez jednego analityka [REDAKTOWANO]. Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez drugiego analityka [REDAKTOWANO].

## 2.5. Analiza wyników

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego analityka [REDAKTOWANO]. Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez drugiego analityka ([REDAKTOWANO]).

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, natomiast parametr RD tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną i kontrolną nie była istotna statystycznie.

Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu prezentowano w postaci hazardów względnych (HR, *hazard ratio*).

Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej i odchylenia standardowego/przedziału ufności (SD/95%CI) oraz różnicy średnich (MD, *mean difference*).

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności (CI), prezentując je wraz z dwoma miejscami po przecinku.

Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ( $p \leq 0,05$ ).

Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2010 oraz Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

## 3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

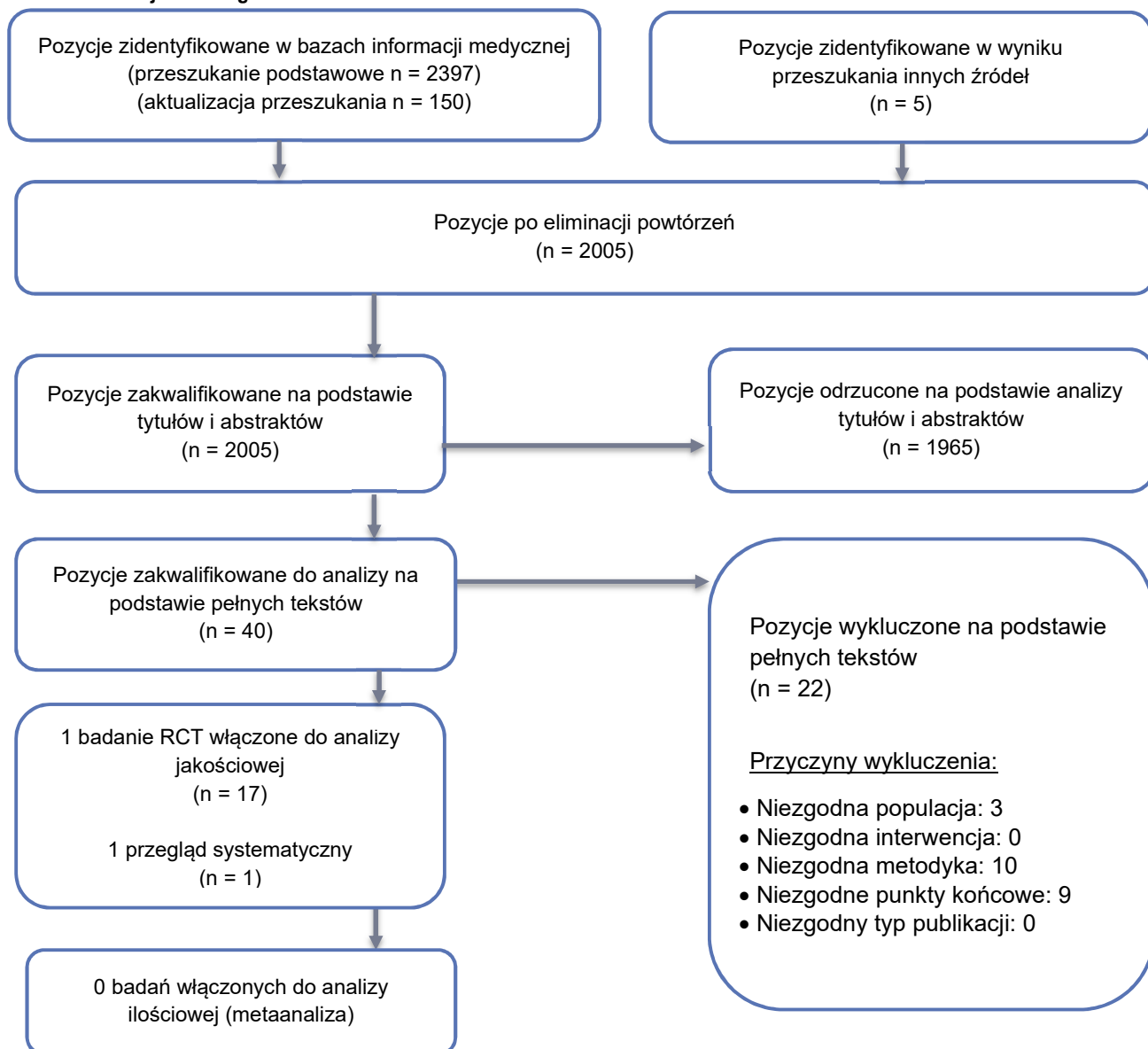
### 3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 2552 pozycje bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów na podstawie tytułów i abstraktów przeprowadzono selekcję 2005 publikacji, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 40 pozycji bibliograficznych. Ostatecznie do analizy klinicznej zakwalifikowano 1 badanie z randomizacją (AETHERA) porównujące BV z obserwacją pacjenta (grupa otrzymująca placebo (PLC)), opisane w 17 publikacjach. Do analizy klinicznej włączono także 1 przegląd systematyczny (Taverna 2016, Rysunek 1, Tabela 3). W ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono badań raportujących wyniki dotyczące efektywności praktycznej BV w analizowanym wskazaniu.

**Tabela 3.**  
Publikacje dla BV włączone do analizy klinicznej

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
<b>Randomizowane badanie AETHERA porównujące BV z PLC (obserwacja pacjenta)</b>			
1.	Brak autora 2016	Abstrakt konferencyjny	[6]
2.	Gautam 2018	Publ kacja pełnotekstowa	[7]
3.	Moskowitz 2015a	Publ kacja pełnotekstowa	[8]
4.	Moskowitz 2015b	Abstrakt konferencyjny	[9]
5.	Moskowitz 2016	Abstrakt konferencyjny	[10]
6.	Moskowitz 2018	Publ kacja pełnotekstowa	[11]
7.	Nademanee 2018	Publ kacja pełnotekstowa	[12]
8.	Ramsey 2016	Publ kacja pełnotekstowa	[13]
9.	Sureda 2015	Abstrakt konferencyjny	[14]
10.	Sweetenham 2015	Abstrakt konferencyjny	[15]
11.	Sweetenham 2016	Abstrakt konferencyjny	[16]
12.	Walewski 2015	Abstrakt konferencyjny	[17]
13.	NCT01100502	Raport z clinicaltrials.gov	[18]
14.	2009-016947-20	Raport z rejestru badań EMA	[19]
15.	Charakterystyka produktu leczniczego Adcetris opubl kowana przez FDA		[20]
16.	Raport EMA 2016 oceniający produkt leczniczy Adcetris		[21]
17.	Raport EMA 2017 oceniający produkt leczniczy Adcetris		[22]
<b>Przeglądy systematyczne</b>			
18.	Taverna 2016	Publ kacja pełnotekstowa	[23]

**Rysunek 1.**  
**Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA**



### 3.2. Charakterystyka badania włączonego do analizy klinicznej

Celem badania AETHERA była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii BV w porównaniu z placebo, stosowanymi jako leczenie konsolidujące u pacjentów z HL CD30+ po przebytych ASCT, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby. Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie stanowiło próbę kliniczną w układzie grup równoległych, w ramach której zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na:

1. najlepszą uzyskaną odpowiedź po zakończeniu chemioterapii ratunkowej (CR vs PR vs SD),
2. status choroby po terapii I linii (HL oporny vs nawrót <12 mies. vs nawrót ≥12 mies.).

Badanie przeprowadzono w 78 ośrodkach w Ameryce Północnej oraz Europie, w tym w także w Polsce.



Kryterium włączenia pacjentów stanowiło przebycie ASCT w ciągu 30–45 dni przed kwalifikacją do badania oraz obecność przynajmniej jednego czynnika zwiększającego ryzyko progresji po ASCT:

- pierwotnie oporny HL (nieosiągnięcie całkowitej remisji podczas leczenia stwierdzone przez badacza),
- nawrotowy HL z wczesną remisją trwającą <12 mies.,
- umiejscowienie pozawęzłowe w momencie rozpoczęcia chemioterapii ratunkowej przed ASCT.

Do badania włączono 329 pacjentów, w tym 165 pacjentów do grupy badanej, otrzymującej BV dożylnie w dawce 1,8 mg/kg raz na 3 tygodnie oraz 164 pacjentów do grupy kontrolnej, przyjmującej placebo (PLC). Leczenie kontynuowano przez maksymalnie 16 cykli trwających po 3 tygodnie każdy.

Pacjenci uczestniczący w badaniu mieli od 18 do 76 lat (mediana wieku: 33 lata w grupie badanej i 32 lata w grupie kontrolnej). Wszyscy pacjenci mieli stan sprawności wg ECOG w zakresie 0–1 za wyjątkiem jednego chorego z grupy BV z ECOG wynoszącym 2. W grupie badanej nieznaczna większość stanowiły kobiety (54% kobiet), natomiast do grupy kontrolnej włączono więcej mężczyzn (59%).

Pacjenci włączeni do badania AETHERA cechowali się obecnością różnych. czynników zwiększających ryzyko wystąpienia nawrotu po ASCT (Tabela 4).

**Tabela 4.**  
Charakterystyka populacji badania AETHERA odnośnie do obecności czynników ryzyka nawrotu HL po przebyciu ASCT

Cecha populacji		BV	PLC
Liczba pacjentów		165	164
Liczba wcześniejszych systemowych terapii ratunkowych (%)	1	94 (57%)	86 (52%)
	≥2	71 (43%)	78 (48%)
Status choroby po terapii I linii (%)	Oporny	99 (60%)	97 (59%)
	Nawrotowy z remisją <12 mies.	53 (32%)	54 (33%)
	Nawrotowy z remisją ≥12 mies.	13 (8%)	13 (8%)
Najlepsza uzyskana odpowiedź na terapię ratunkową przed ASCT (%)	Całkowita remisja	61 (37%)	62 (38%)
	PR	57 (35%)	56 (34%)
	SD	47 (28%)	46 (28%)
Status PET przed ASCT (%)	Fluorodeoksyglukoza: wynik pozytywny	64 (39%)	51 (31%)
	Fluorodeoksyglukoza: wynik negatywny	56 (34%)	57 (35%)
	Nieznany	45 (27%)	56 (34%)
Umiejscowienie pozawęzłowe w trakcie nawrotu przed ASCT (%)		54 (33%)	53 (32%)
Objawy nieswoiste (tzw. objawy B) po terapii I linii (%)		47 (28%)	40 (24%)
Obecność przynajmniej 2 czynników ryzyka		280/329 (85%)	
Obecność przynajmniej 3 czynników ryzyka		166/329 (50%)	

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania AETHERA było przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie niezależnej komisji, zdefiniowane jako czas od momentu randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu pacjenta z jakiegokolwiek powodu, zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami dla chłoniaków [24]. Do drugorzędowych punktów końcowych należały: przeżycie całkowite pacjentów (OS) oraz bezpieczeństwo terapii. Dodatkowo oceniano także czas do otrzymania kolejnej/yh terapii lub zgonu (TTST/TTSST).

Analizę skuteczności terapii przeprowadzono zgodnie intencją leczenia (ITT), natomiast w ocenie bezpieczeństwa zastosowano zmodyfikowaną intencję leczenia (mITT), uwzględniając pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku. Wśród pacjentów przypisanych do grupy PLC, 2 pacjentów otrzymało BV, w związku z czym w ramach oceny bezpieczeństwa byli oni analizowani w grupie BV.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu AETHERA oceniono jako niskie we wszystkich obszarach.

Badanie AETHERA jest w toku. W jego ramach przeprowadzono do tej pory trzy analizy pośrednie (IA, ang. *interim analysis*), a najdłuższy raportowany okres obserwacji wynosi 5 lat (Tabela 5).

**Tabela 5.**  
**Analizy pośrednie w badaniu AETHERA**

Analiza pośrednia	Cut-off	Okres obserwacji	Źródła danych
IA1	18 sierpnia 2014 roku	Mediana: 30 mies. (2,5 roku); zakres 0–50 mies.	[8, 12, 14, 21]
IA2	bd	Czas trwania: 36 mies. (3 lata)	[6, 7, 15, 16]
IA3	15 listopada 2017 roku	Czas trwania: 60 mies. (5 lat)	[11, 12]

Podstawowa ocena progresji choroby została przeprowadzona przez niezależną komisję (IRF, ang. *independent review facility*) i miała miejsce po 24 miesiącach od otrzymania 1. dawki leku.

Sponsorem badania była firma Seattle Genetics i Takeda Pharmaceuticals International.

Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badania AETHERA przedstawiono w Aneksie (Aneks B).

## 4. Wyniki analizy klinicznej

### 4.1. Przeżycie wolne od progresji choroby

Stosowanie BV w porównaniu z PLC przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji. Terapia BV porównana z PLC wiązała się z 48-procentowym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu ocenianym w aktualnie najdłuższym dostępnym, 5-letnim okresie obserwacji (Tabela 6).

W ocenie niezależnej komisji mediana PFS była dwukrotnie dłuższa w grupie BV w porównaniu do grupy kontrolnej PLC (42,9 mies. vs 21,1 mies.), podczas gdy w ocenie przeprowadzonej przez badacza grupa pacjentów leczonych BV nie osiągnęła mediany PFS nawet w trakcie 5-letniego okresu obserwacji, gdy w grupie PLC mediana PFS wyniosła jedynie 15,8 mies. (Tabela 6). W ocenie badacza po 5 latach od randomizacji w grupie BV estymowany odsetek pacjentów bez progresji choroby wyniósł 59%, a w grupie PLC 41% (Tabela 7).

**Tabela 6.**  
Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania BV vs PLC w terapii konsolidującej HL CD30+

Okres obserwacji	BV		PLC		BV vs PLC	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
<b>Ocena niezależnej komisji</b>						
<b>Mediana: 2,5 roku</b>	165	42,9 mies. [30,4; 42,9]	164	24,1 mies. [11,5; NR]	<b>0,57 [0,40; 0,81]</b>	0,0013
	165	39,9 mies. [bd; bd]* <sup>a</sup>	164	24,1 mies. [bd; bd]* <sup>a</sup>	<b>0,55 [0,39; 0,77]<sup>a</sup></b>	bd
<b>3 lata</b>	165	bd	164	bd	<b>0,58 [0,41; 0,82]</b>	bd
<b>Ocena badacza</b>						
<b>Mediana: 2,5 roku</b>	165	NR [26,4; NR]*	164	15,8 mies. [8,5; NR]*	<b>0,50 [0,36; 0,70]</b>	bd
<b>3 lata</b>	165	NR [NR; NR]	164	15,8 mies. [8,5; 44,0]	<b>0,52 [0,37; 0,71]</b>	bd
<b>5 lat</b>	165	NR [bd; bd]	164	15,8 mies. [bd; bd]	<b>0,52 [0,38; 0,72]</b>	bd

bd – brak danych; NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*); \* Dane pochodzą z raportu EMA 2016

a) W ocenie zgodnej z wytycznymi EMA, szczegółowy opis oceny PFS zgodnej z EMA przedstawiono w raporcie EMA 2016, strona 16. Ogólnie w ocenie PFS zgodnej z EMA opuszczone wizyty lub rozpoczęcie nowej terapii przeciwnowotworowej nie były przyczyną cenzurowania pacjentów, w przeciwieństwie do podstawowej oceny PFS.

**Tabela 7.**  
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji (PFS) dla porównania BV vs PLC w terapii konsolidującej HL CD30+

Rodzaj oceny	Czas od randomizacji	BV		PLC	
		N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
<b>Ocena niezależnej komisji</b>	<b>2 lata</b>	165	63% [55; 70]	164	51% [43; 59]
	<b>2 lata</b>	165	65% [57; 72]	164	45% [37; 52]
<b>Ocena badacza</b>	<b>3 lata</b>	165	61% [52; 68]*	164	43% [36; 51]*
	<b>5 lat</b>	165	59% [51; 66]	164	41% [33; 49]

\* Dane pochodzą z publikacji Gautam 2018.

#### 4.1.1. Analiza w podgrupach

##### Analizy zaplanowane *a priori*

W ramach badania AETHERA zaplanowano (*a priori*) analizę warstwową dla PFS w ocenie niezależnej komisji w zależności od:

- najlepszej uzyskanej odpowiedzi uzyskanej po zakończeniu terapii ratunkowej (CR vs PR vs SD),
- statusu choroby po terapii I linii (HL oporny vs nawrotowy z remisją <12 mies. vs nawrotowy z remisją ≥12 mies.),
- wieku (<45 lat vs ≥45 lat),
- płci (mężczyźni vs kobiety),
- stanu sprawności wg ECOG (0 vs 1),
- liczby wcześniejszych terapii systemowych przed ASCT (≤2 vs >2),
- statusu PET przed ASCT (wynik pozytywny vs negatywny),
- obecności objawów systemowych (tzw. objawy B) po terapii I linii (tak vs nie),
- lokalizacji pozawęzłowej przed ASCT (tak vs nie).

Analiza wykazała (Wykres 1), że uzyskany efekt terapeutyczny jest spójny w populacji ogólnej i analizowanych subpopulacjach.

Podobną analizę przeprowadzono w ocenie badacza, w ramach której oceniano PFS w zależności od:

- najlepszej uzyskanej odpowiedzi uzyskanej po zakończeniu terapii ratunkowej (CR vs PR vs SD),
- statusu choroby po terapii I linii (HL oporny vs nawrotowy z remisją <12 mies. vs nawrotowy z remisją ≥12 mies.),
- liczby wcześniejszych terapii systemowych przed ASCT (≤2 vs >2),
- obecności objawów systemowych (tzw. objawy B) po terapii I linii (tak vs nie),
- lokalizacji pozawęzłowej przed ASCT (tak vs nie).

Analiza wykazała istotną statystycznie przewagę BV nad PLC w większości analizowanych podgrup (Tabela 8), a uzyskane wartości p dla interakcji wskazują, że uzyskany efekt terapeutyczny jest spójny w populacji ogólnej i analizowanych subpopulacjach.

##### Analizy *post-hoc*

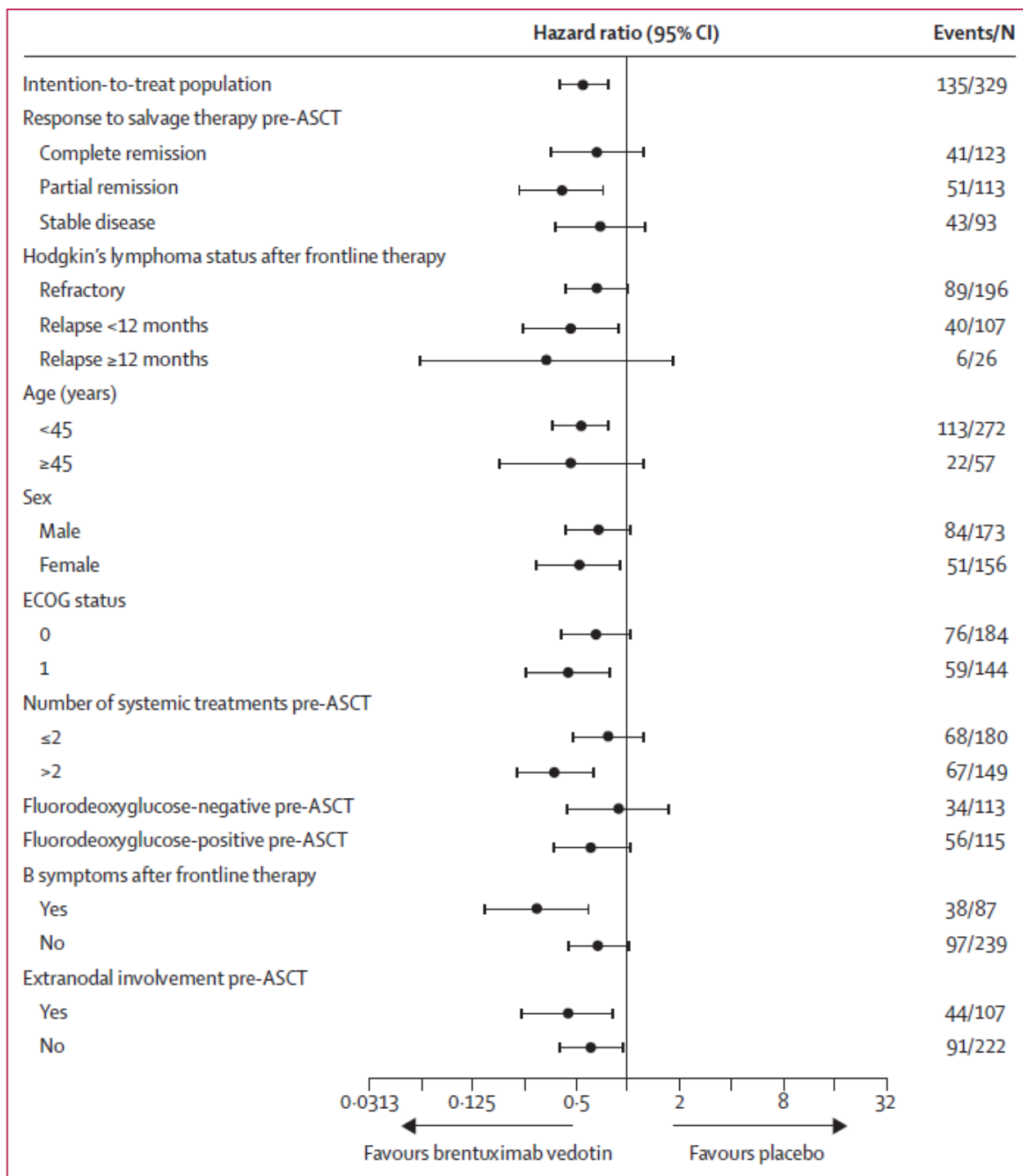
Przeprowadzono także analizy *post-hoc* w warstwach zależności od liczby czynników ryzyka nawrotu choroby po ASCT (≥2 vs ≥3). Czynniki ryzyka nawrotu po ASCT obejmowały:

- pierwotnie opornego HL lub gdy nawrót HL wystąpił w ciągu <12 mies. od zakończenia terapii 1. linii,
- PR lub SD jako najlepszą uzyskaną odpowiedź po ostatniej terapii ratunkowej,
- umiejscowienie pozawęzłowe w trakcie nawrotu przed ASCT,
- obecność objawów nieswoistych (tzw. objawy B) w trakcie nawrotu przed ASCT,
- przebyte ≥2 wcześniejsze terapie ratunkowe.

Analiza warstwowa wykazała istotną statystycznie przewagę BV nad PLC nie tylko w populacji ogólnej, ale też w subpopulacji pacjentów z obecnością  $\geq 2$  oraz  $\geq 3$  czynników ryzyka (Tabela 9, Wykres 2).

**Wykres 1.**

**Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla porównania BV vs PLC w terapii konsolidującej HL CD30+ w ocenie niezależnej komisji**



ASCT – autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *autologous stem cell transplantation*)  
 Źródło: Moskowitz 2015a. Mediana okresu obserwacji: 2,5 roku

**Tabela 8.**  
Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla porównania BV vs PLC w terapii konsolidującej HL CD30+ w ocenie badacza

	Podgrupa	Liczba pacjentów w podgrupie	BV vs PLC	
			HR [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Odpowiedź uzyskana po terapii ratunkowej przed ASCT	CR – remisja całkowita	123	0,78 [0,42; 1,46]	0,256
	PR – częściowa remisja	113	<b>0,44 [0,26; 0,76]</b>	
	SD – stabilna choroba	93	<b>0,40 [0,23; 0,71]</b>	
Status choroby po terapii 1. linii	Oporny	196	<b>0,55 [0,37; 0,83]</b>	0,832
	Nawrót <12 mies.	107	<b>0,45 [0,27; 0,93]</b>	
	Nawrót ≥12 mies. z umiejscowieniem pozawęzłowym	26	0,30 [0,08; 1,16]	
	>2 linie leczenia przed ASCT	149	<b>0,32 [0,19; 0,54]</b>	nd
	Objawy nieswoiste (tzw. objawy B) po terapii 1. linii	87	<b>0,29 [0,15; 0,55]</b>	
	Umiejscowienie pozawęzłowe w trakcie nawrotu przed ASCT	107	<b>0,37 [0,20; 0,68]</b>	

Mediana okresu obserwacji: 2,5 roku. Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Sureda 2015.

**Tabela 9.**  
Analiza w podgrupach w zależności od liczby czynników ryzyka dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla porównania BV vs PLC w terapii konsolidującej HL CD30+ – analiza post-hoc

Okres obserwacji	Liczba czynników ryzyka	BV		PLC		BV vs PLC	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
<b>Ocena niezależnej komisji</b>							
Mediana: 2,5 roku	≥1	165	42,9 mies. [30,4; 42,9]	164	24,1 mies. [11,5; NR]	<b>0,57 [0,40; 0,81]</b>	0,0013
	≥2	144	42,9 mies. [30,4; 42,9]*	136	12,3 mies. [6,2; NR]*	<b>0,49 [0,34; 0,71]</b>	bd
	≥3	82	NR [18,9; NR]*	84	7,1 mies. [3,3; 17,8]*	<b>0,43 [0,27; 0,68]</b>	bd
<b>Ocena badacza</b>							
Mediana: 2,5 roku**	≥1	bd	b	bd	bd	<b>0,50 [0,36; 0,70]</b>	bd
	≥2	144	bd	136	bd	<b>0,40 [0,28; 0,57]</b>	bd
	≥3	82	bd	84	bd	<b>0,38 [0,25; 0,58]</b>	bd
3 lata***	≥2	144	NR [bd; bd]	136	9,7 mies. [bd; bd]	<b>0,41 [0,29; 0,58]</b>	bd
	≥3	82	NR [bd; bd]	84	6,3 mies. [bd; bd]	<b>0,38 [0,25; 0,59]</b>	bd
5 lat	≥2	144	NR [bd; bd]	136	9,7 mies. [6,1; 15,8]	<b>0,42 [0,30; 0,60]</b>	bd
	≥3	83	NR [bd; bd]	84	6,3 mies. [3,3; 11,9]	<b>0,39 [0,26; 0,60]</b>	bd

Okres obserwacji	Liczba czynników ryzyka	BV		PLC		BV vs PLC	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
<b>Ocena badacza – subpopulacja pacjentów z pierwotnie opornym HL</b>							
<b>Mediana: 2,5 roku****</b>	≥1	bd	b	bd	bd	<b>0,55 [0,37; 0,83]</b>	bd
	≥2	bd	b	bd	bd	<b>0,47 [0,31; 0,72]</b>	bd
	≥3	bd	b	bd	bd	<b>0,40 [0,24; 0,66]</b>	bd

Czynniki ryzyka: pierwotnie oporny HL lub nawrót w ciągu <12 mies. od zakończenia terapii I linii, PR lub SD jako najlepsza uzyskana odpowiedź po ostatniej terapii ratunkowej, umiejscowienie pozawęzłowe w trakcie nawrotu przed ASCT, objawy nieswoiste (tzw. objawy B) w trakcie nawrotu przed ASCT, ≥2 wcześniejsze terapie ratunkowe.

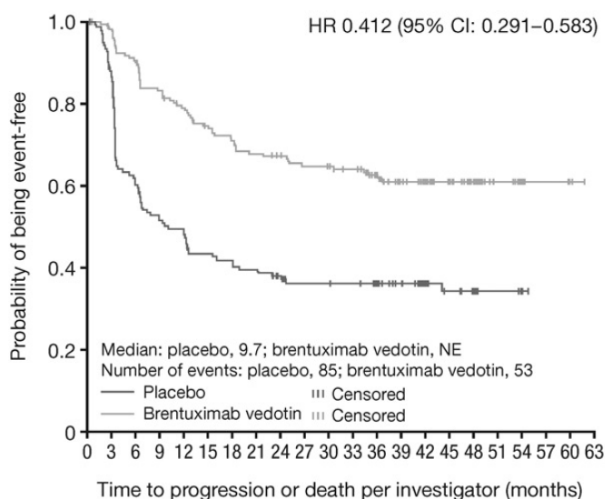
bd – brak danych; NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

\* Dane pochodzą z raportu EMA 2016 ; \*\* Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Sureda 2015; \*\*\* Dane pochodzą z publikacji Gautam 2018; \*\*\*\* Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Moskowitz 2015b.

## Wykres 2.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania BV vs PLC w terapii konsolidującej HL CD30+ w ocenie badacza w populacji pacjentów z (a) ≥2 czynnikami ryzyka (b) ≥3 czynnikami ryzyka – analiza post-hoc

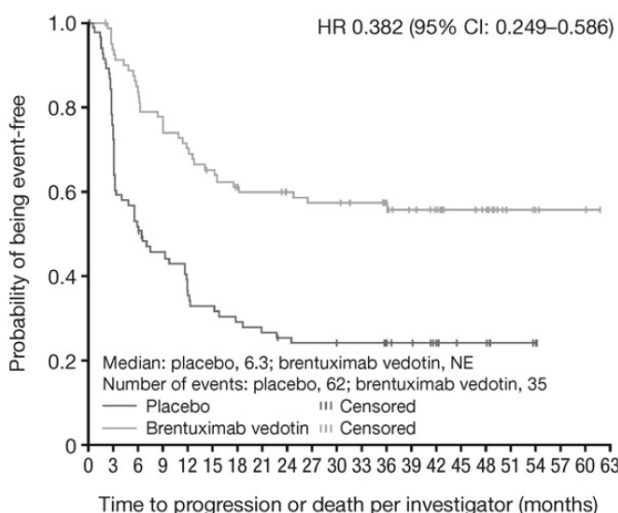
A.



Number of patients at risk:

Placebo	136	104	79	67	59	55	51	49	44	41	41	40	37	31	21	16	14	5	2	0	0	0
Brentuximab vedotin	144	134	124	116	107	100	94	91	88	85	83	79	68	54	47	36	30	12	6	3	2	0

B.



Number of patients at risk:

Placebo	84	63	43	36	29	26	23	21	19	18	18	17	16	13	9	7	7	3	1	0	0	0
Brentuximab vedotin	82	75	68	62	56	51	47	46	44	42	42	40	37	31	28	22	19	8	4	2	2	0

Źródło: Gautam 2018. Okres obserwacji: 5 lat. Czynniki ryzyka: pierwotnie oporny HL lub nawrót w ciągu <12 mies. od zakończenia terapii I linii, PR lub SD jako najlepsza uzyskana odpowiedź po ostatniej terapii ratunkowej, umiejscowienie pozawęzłowe w trakcie nawrotu przed ASCT, objawy nieswoiste (tzw. objawy B) w trakcie nawrotu przed ASCT, ≥2 wcześniejsze terapie ratunkowe.

## 4.2. Przeżycie całkowite pacjentów

Mediana przeżycia całkowitego (OS) w badaniu AETHERA w momencie przeprowadzenia analizy (*cut-off*: 18 sierpnia 2014 roku) nie została osiągnięta w obu ramionach badania (Tabela 10). Autorzy publikacji zaznaczyli, że kolejna analiza przeżycia całkowitego nie jest planowana do 2020 roku. Podkreślić jednak należy, że na uzyskane wyniki mają wpływ terapie stosowane po wystąpieniu nawrotu HL. Przeważająca większość pacjentów z grupy PLC po progresji HL stosowała terapię BV (85% pacjentów spośród chorych, która otrzymała kolejne leczenie; Aneks C.3).

**Tabela 10.**  
Przeżycie całkowite pacjentów (OS) dla porównania BV vs PLC w terapii konsolidującej HL CD30+

Mediana okresu obserwacji	BV		PLC		BV vs PLC	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
2,5 roku	165	NR [bd; bd]	164	NR [bd; bd]	1,15 [0,67; 1,97]	0,6204

bd – brak danych; NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

### 4.2.1. Analiza w podgrupach

Przeprowadzono analizę post-hoc dla podgrup w zależności od liczby czynników ryzyka nawrotu choroby po ASCT ( $\geq 2$  vs  $\geq 3$ ). Czynniki ryzyka nawrotu po ASCT stanowiły:

- pierwotnie oporny chłoniak Hodgkina lub nawrót w ciągu <12 mies. od zakończenia terapii 1. linii,
- PR lub SD jako najlepsza uzyskana odpowiedź po ostatniej terapii ratunkowej,
- lokalizacja pozawęzłowa w trakcie nawrotu przed ASCT,
- objawy systemowe (tzw. objawy B) w trakcie nawrotu przed ASCT,
- $\geq 2$  wcześniejsze terapie ratunkowe.

W analizowanych podgrupach wyniki dla OS nie były istotne statystycznie, aczkolwiek wartości HR dla pacjentów z obecnością  $\geq 2$  lub  $\geq 3$  czynników ryzyka numerycznie wskazują na tendencję na korzyść BV w porównaniu z PLC (HR = 0,94 | HR = 0,92; Tabela 11).

**Tabela 11.**  
Analiza w podgrupach dla przeżycia całkowitego (OS) w zależności od liczby czynników ryzyka dla porównania BV vs PLC w terapii konsolidującej HL CD30+ w ocenie niezależnej komisji – analiza post-hoc

Mediana okresu obserwacji	Liczba czynników ryzyka	BV		PLC		BV vs PLC	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
2,5 roku	$\geq 1$	165	NR [bd; bd]	164	NR [bd; bd]	1,15 [0,67; 1,97]	0,6204
	$\geq 2$	144	bd	136	bd	0,94 [0,53; 1,67]	bd
	$\geq 3$	82	bd	84	bd	0,92 [0,45; 1,88]	bd

Czynniki ryzyka: pierwotnie oporny HL lub nawrót w ciągu <12 mies. od zakończenia terapii I linii, PR lub SD jako najlepsza uzyskana odpowiedź po ostatniej terapii ratunkowej, umiejscowienie pozawęzłowe w trakcie nawrotu przed ASCT, objawy nieswoiste (tzw. objawy B) w trakcie nawrotu przed ASCT,  $\geq 2$  wcześniejsze terapie ratunkowe.  
bd – brak danych; NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)



### 4.3. Kolejne terapie i czas do ich zastosowania

W ramach analizy *post-hoc* wykazano, że stosowanie BV w porównaniu z PLC wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka konieczności zastosowania pierwszej kolejnej oraz drugiej kolejnej terapii po wystąpieniu progresji lub nawrotu choroby o odpowiednio 55% i 34% (Tabela 12). Jakąkolwiek kolejną terapię w przebiegu HL otrzymało o 22% mniej pacjentów stosujących BV w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymali PLC (Tabela 13).

**Tabela 12.**  
Czas do pierwszej z kolejnych terapii (TTST) oraz czas do drugiej z kolejnych terapii lub zgonu (TTSST) dla porównania BV vs PLC w terapii konsolidującej HL CD30+ - analiza *post-hoc*

Okres obserwacji	Punkt końcowy	BV		PLC		BV vs PLC
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]
Mediana: 2,5 roku <sup>a</sup>	TTST	165	NR [bd; bd]	164	20,9 mies. [bd; bd]	<b>0,45 [0,32; 0,64]</b>
	TTSST	165	NR [bd; bd]	164	NR [bd; bd]	<b>0,66 [0,47; 0,94]</b>
5 lat	TTSST	165	NR [bd; bd]	164	NR [bd; bd]	<b>0,66 [0,47; 0,92]</b>

bd – brak danych; NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2016.

**Tabela 13.**  
Otrzymanie kolejnej („any new subsequent therapy”) terapii HL dla porównania BV vs PLC w terapii konsolidującej HL CD30+

Okres obserwacji	BV n/N (%)	PLC n/N (%)	BV vs PLC	
			RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Mediana: 2,5 roku	51/165 (31%)	85/164 (52%)	<b>0,60 [0,45; 0,78]</b>	<b>NNT = 5 [4; 10]</b>
5 lat	53/165 (32%)	89/164 (54%)	<b>0,59 [0,46; 0,77]</b>	<b>NNT = 5 [4; 9]</b>

#### 4.3.1. Analiza w podgrupach

W ramach przeprowadzonej analizy warstwowej odnośnie do czasu do zastosowania drugiej kolejnej terapii po wystąpieniu progresji lub nawrotu choroby (TTSST) wśród pacjentów z obecnością  $\geq 2$  czynników ryzyka nawrotu po ASCT wykazano, że stosowanie BV w porównaniu z PLC zmniejsza ryzyko konieczności przyjęcia takiego leczenia o 45%, a ponadto w grupie BV mediana czasu do kolejnej terapii nie została osiągnięta, natomiast w grupie PLC wyniosła 35,4 mies. (Tabela 14).

**Tabela 14.**  
Czas do kolejnej terapii oraz drugiej kolejnej terapii lub zgonu dla porównania BV vs PLC w terapii konsolidującej HL CD30+ - analiza *post-hoc* w populacji pacjentów z  $\geq 2$  czynnikami ryzyka

Mediana okresu obserwacji	Punkt końcowy	BV		PLC		BV vs PLC
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]
2,5 roku <sup>a</sup>	TTSST	144	NR [bd; bd]	136	35,4 mies. [bd; bd]	<b>0,55 [0,38; 0,80]</b>

Czynniki ryzyka: pierwotnie oporny HL lub nawrót w ciągu <12 mies. od zakończenia terapii I linii, PR lub SD jako najlepsza uzyskana odpowiedź po ostatniej terapii ratunkowej, umiejscowienie pozawęzłowe w trakcie nawrotu przed ASCT, objawy nieswoiste (tzw. objawy B) w trakcie nawrotu przed ASCT,  $\geq 2$  wcześniejsze terapie ratunkowe. bd – brak danych; NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*);

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2016.

#### 4.4. Zdarzenia niepożądane

Analizując profil bezpieczeństwa należy mieć na uwadze, że w badaniu porównano aktywne leczenie (w postaci BV) z placebo, więc można spodziewać się większej liczby AE w ramieniu, w którym stosowano aktywne leczenie.

W grupie pacjentów otrzymujących BV w porównaniu z grupą PLC nie odnotowano znamienych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka zgonu oraz szczegółowych SAE (Tabela 15, Tabela 16).

W grupie pacjentów otrzymujących BV w porównaniu z grupą PLC istotnie statystycznie wyższe było ryzyko wystąpienia AE ogółem, w tym tych uznanych za związane z leczeniem, AE  $\geq 3$ . stopnia, AE prowadzących do redukcji dawki, a także SAE ogółem, w tym tych uznanych za związane z leczeniem (Tabela 15). W grupie pacjentów leczonych BV w porównaniu z grupą PLC istotnie statystycznie wyższe było ryzyko wystąpienia:

- obwodowej neuropatii czuciowej i ruchowej, w tym także stopnia 3.,
- neutropenii, w tym także stopnia 3.,
- nudności,
- biegunki,
- spadku wagi,
- bólu stawów,
- wymiotów,
- bólu brzucha,
- zaparć,
- bólu mięśni,
- parestezji (Tabela 18).

##### **Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania**

Neuropatia obwodowa wystąpiła u 67% pacjentów leczonych BV (Tabela 19). Podkreślić jednak należy, że w grupie BV neuropatia obwodowa najczęściej miała 1–2. stopień ciężkości, ponadto nie stwierdzono przypadków wystąpienia neuropatii obwodowej 4. stopnia (Tabela 19). W momencie przeprowadzenia ostatniej oceny (mediana okresu obserwacji 5 lat) u przeważającej większości pacjentów (90%) leczonych BV ze stwierdzoną neuropatią obwodową zaobserwowano jej ustąpienie lub poprawę (Tabela 19), a mediana czasu do ustąpienia lub poprawy wyniosła 25,9–37,6 tyg. w zależności od źródła danych (Tabela 17).

Do AE specjalnego zainteresowania w terapii BV należy także neutropenia, która u 22% pacjentów leczonych BV spowodowała opóźnienie w otrzymaniu dawki, jednak w żadnym z przypadków nie była powodem zaprzestania terapii (Tabela 19). Pozostałe zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania tj. kardi toksyczność, hepatotoksyczność, toksyczność płucna, infekcje i występowanie nowotworów wtórnych występowały ze zbliżoną częstością w grupach BV i PLC (Tabela 19).

Tabela 15.

Zdarzenia niepożądane (AE), ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) oraz zgony ogółem dla porównania BV vs PLC w terapii konsolidującej HL CD30+

Punkt końcowy	BV	PLC	BV vs PLC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNNT [95% CI]
<b>AE</b>				
Ogółem	163/167 (98%)	142/160 (89%)	<b>1,10 [1,04; 1,17]</b>	<b>NNH = 11 [7; 29]</b>
Uznane za związane z leczeniem (ang. <i>treatment related</i> )*	147/167 (88%)	79/160 (49%)	<b>1,78 [1,51; 2,11]</b>	<b>NNH = 2 [2; 3]</b>
1–2. stopnia*	70/167 (42%)	91/160 (57%)	<b>0,74 [0,59; 0,92]</b>	<b>NNT = 7 [4; 24]</b>
≥3. stopnia	93/167 (56%)	51/160 (32%)	<b>1,75 [1,34; 2,27]</b>	<b>NNH = 4 [2; 7]</b>
Prowadzące do redukcji dawki	53/167 (32%)	4/160 (3%)	<b>12,69 [4,70; 34,26]</b>	<b>NNH = 3 [2; 4]</b>
<b>SAE</b>				
Ogółem	41/167 (25%)	20/160 (13%)	<b>1,96 [1,20; 3,20]</b>	<b>NNH = 8 [4; 26]</b>
Uznane za związane z leczeniem (ang. <i>treatment related</i> )*	19/167 (11%)	7/160 (4%)	<b>2,60 [1,12; 6,02]</b>	<b>NNH = 14 [7; 80]</b>
<b>Zgony</b>				
Ogółem	28/167 (17%)	25/160 (16%)	1,07 [0,65; 1,76]	0,01 [-0,07; 0,09]
	40/167 (24%) <sup>a</sup>	37/160 (23%) <sup>a</sup>	1,04 [0,70; 1,53]	0,01 [-0,08; 0,10]

Mediana ekspozycji na leczenie: BV 47,9 tyg. (15 cykli) vs PLC 47,4 tyg. (15 cykli).

\* Dane pochodzą z raportu EMA 2016.

a) Dane dla okresu obserwacji wynoszącego 5 lat.

Tabela 16.

Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) raportowane u ≥2 pacjentów z grupy BV dla porównania BV vs PLC w HL CD30+

Zdarzenie niepożądane	BV	PLC	BV vs PLC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym ( <i>pneumonia</i> )	7/167 (4%)	4/160 (3%)	1,68 [0,50; 5,62]	0,02 [-0,02; 0,06]
Gorączka	6/167 (4%)	2/160 (1%)	2,87 [0,59; 14,03]	0,02 [-0,01; 0,06]
Wymioty	5/167 (3%)	1/160 (1%)	4,79 [0,57; 40,56]	0,02 [-0,00; 0,05]
Nudności	4/167 (2%)	1/160 (1%)	3,83 [0,43; 33,92]	0,02 [-0,01; 0,04]
Hepatotoksyczność	3/167 (2%)	1/160 (1%)	2,87 [0,30; 27,35]	0,01 [-0,01; 0,04]
Obwodowa neuropatia czuciowa	3/167 (2%)	0/160 (0%)	6,71 [0,35; 128,85]	0,02 [-0,01; 0,04]
Zespół ostrej niewydolności oddechowej	2/167 (1%)	1/160 (0%)	1,92 [0,18; 20,93]	0,01 [-0,01; 0,03]
Zaparcia	2/167 (1%)	0/160 (0%)	4,79 [0,23; 99,04]	0,01 [-0,01; 0,03]
Ból głowy	2/167 (1%)	0/160 (0%)	4,79 [0,23; 99,04]	0,01 [-0,01; 0,03]
Pólpasiec	2/167 (1%)	1/160 (1%)	1,92 [0,18; 20,93]	0,01 [-0,01; 0,03]
Ogólne zapalenie płuc ( <i>pneumonitis</i> )	2/167 (1%)	0/160 (0%)	4,79 [0,23; 99,04]	0,01 [-0,01; 0,03]

Mediana okresu obserwacji: 2,5 roku

Mediana ekspozycji na leczenie: BV 47,9 tyg. (15 cykli) vs PLC 47,4 tyg. (15 cykli).

**Tabela 17.**  
**Czas do wystąpienia oraz ustąpienia lub poprawy objawów neuropatii obwodowej dla ramienia BV vs PLC w terapii konsolidującej HL CD30+**

Punkt końcowy	BV		PLC		BV vs PLC	
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	HR [95%CI]	
<b>Mediana okresu obserwacji: 2,5 roku</b>						
<b>Czas do wystąpienia neuropatii</b>	<b>Ogółem</b>	167	13,7 tyg. (1; 47,4)	160	bd	nd
	<b>2. stopnia*</b>	167	27,1 tyg. (4; 52,4)	160	bd	nd
	<b>3. stopnia*</b>	167	34,1 tyg. (7,1; 106,4)	160	bd	nd
<b>Czas do ustąpienia lub poprawy objawów neuropatii</b>	<b>Ogółem</b>	112	23,4 tyg. (0,1; 138)	31	bd	nd
<b>Okres obserwacji: 5 lat</b>						
<b>Czas do ustąpienia lub poprawy objawów neuropatii</b>	<b>Ogółem*</b>	112	25,9 5tyg. (0,1; 138,3)	31	bd	nd
	<b>Ogółem**</b>	112	37,6 tyg. (bd)	31	9,1 tyg. (bd)	nd
	<b>3. stopnia*</b>	112	33,9 tyg. (6,1; 64,1)	31	bd	nd

bd – brak danych; nd – nie dotyczy

Mediana ekspozycji na leczenie: BV 47,9 tyg. (15 cykli) vs PLC 47,4 tyg. (15 cykli).

\* Dane pochodzą z publikacji Nademanee 2018.

\*\* Dane pochodzą z publikacji Moskowitz 2018 i nie są spójne z danymi z publikacji Nademanee 2018, pomimo raportowania tego samego okresu obserwacji.

Tabela 18.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent*) raportowane u  $\geq 10\%$  pacjentów dla porównania BV vs PLC w HL CD30+

Zdarzenie niepożądane	Ogółem				$\geq 3$ . stopnia			
	BV, n/N (%)	PLC, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	BV, n/N (%)	PLC, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
<b>Infekcje lub zakażenia pasożytnicze*</b>	100/167 (60%)	80/160 (50%)	1,20 [0,98; 1,46]	0,10 [-0,01; 0,21]	15/167 (9%)	15/160 (9%)	0,96 [0,48; 1,90]	-0,004 [-0,07; 0,06]
<b>Obwodowa neuropatia czuciowa</b>	94/167 (56%)	25/160 (16%)	<b>3,60 [2,45; 5,29]</b>	<b>NNH = 2 [1; 3]</b>	17/167 (10%)	2/160 (1%)	<b>8,14 [1,91; 34,68]</b>	<b>NNH = 11 [7; 24]</b>
<b>Neutropenia</b>	58/167 (35%)	19/160 (12%)	<b>2,92 [1,83; 4,68]</b>	<b>NNH = 4 [3; 7]</b>	49/167 (29%) <sup>a</sup>	16/160 (10%)	<b>2,93 [1,74; 4,94]</b>	<b>NNH = 5 [3; 9]</b>
<b>Infekcje górnego odcinka dróg oddechowych</b>	44/167 (26%)	37/160 (23%)	1,14 [0,78; 1,67]	0,03 [-0,06; 0,13]	0/167 (0%)	2/160 (1%)	0,19 [0,01; 3,96]	-0,01 [-0,03; 0,01]
<b>Zmęczenie</b>	40/167 (24%)	29/160 (18%)	1,32 [0,86; 2,02]	0,06 [-0,03; 0,15]	3/167 (2%)	4/160 (3%)	0,72 [0,16; 3,16]	-0,01 [-0,04; 0,02]
<b>Obwodowa neuropatia ruchowa</b>	38/167 (23%)	3/160 (2%)	<b>12,14 [3,82; 38,53]</b>	<b>NNH = 4 [3; 7]</b>	10/167 (6%)	1/160 (1%)	<b>9,58 [1,24; 73,99]</b>	<b>NNH = 18 [10; 63]</b>
<b>Nudności</b>	36/167 (22%)	12/160 (8%)	<b>2,87 [1,55; 5,32]</b>	<b>NNH = 7 [4; 15]</b>	5/167 (3%)	0/160 (0%)	10,54 [0,59; 189,11]	<b>NNH = 33 [17; 590]</b>
<b>Kaszel</b>	35/167 (21%)	26/160 (16%)	1,29 [0,82; 2,04]	0,05 [-0,04; 0,13]	0/167 (0%)	0/160 (0%)	nd	nd
<b>Biegunka</b>	33/167 (20%)	16/160 (10%)	<b>1,98 [1,13; 3,45]</b>	<b>NNH = 10 [5; 46]</b>	3/167 (2%)	1/160 (1%)	2,87 [0,30; 27,35]	0,01 [-0,01; 0,04]
<b>Gorączka</b>	31/167 (19%)	25/160 (16%)	1,19 [0,74; 1,92]	0,03 [-0,05; 0,11]	3/167 (2%)	0/160 (0%)	6,71 [0,35; 128,85]	0,02 [-0,01; 0,04]
<b>Spadek wagi</b>	32/167 (19%)	9/160 (6%)	<b>3,41 [1,68; 6,91]</b>	<b>NNH = 7 [4; 15]</b>	1/167 (1%)	0/160 (0%)	2,88 [0,12; 70,06]	0,01 [-0,01; 0,02]
<b>Ból stawów</b>	30/167 (18%)	15/160 (9%)	<b>1,92 [1,07; 3,42]</b>	<b>NNH = 11 [6; 81]</b>	1/167 (1%)	0/160 (0%)	2,88 [0,12; 70,06]	0,01 [-0,01; 0,02]
<b>Wymioty</b>	27/167 (16%)	11/160 (7%)	<b>2,35 [1,21; 4,58]</b>	<b>NNH = 10 [6; 40]</b>	4/167 (2%)	0/160 (0%)	8,63 [0,47; 158,92]	0,02 [-0,00; 0,05]
<b>Ból brzucha</b>	23/167 (14%)	5/160 (3%)	<b>4,41 [1,72; 11,31]</b>	<b>NNH = 9 [6; 20]</b>	3/167 (2%)	0/160 (0%)	6,71 [0,35; 128,85]	0,02 [-0,01; 0,04]
<b>Zaparcia</b>	21/167 (13%)	5/160 (3%)	<b>4,02 [1,55; 10,41]</b>	<b>NNH = 10 [6; 26]</b>	4/167 (2%)	0/160 (0%)	8,63 [0,47; 158,92]	0,02 [-0,00; 0,05]
<b>Duszność</b>	21/167 (13%)	10/160 (6%)	2,01 [0,98; 4,14]	<b>NNH = 15 [7; 1945]</b>	0/167 (0%)	1/160 (1%)	0,32 [0,01; 7,78]	-0,01 [-0,02; 0,01]
<b>Zmniejszony apetyt</b>	20/167 (12%)	9/160 (6%)	2,13 [0,999; 4,54]	<b>NNH = 15 [8; 372]</b>	1/167 (1%)	0/160 (0%)	2,88 [0,12; 70,06]	0,01 [-0,01; 0,02]
<b>Świąd</b>	20/167 (12%)	12/160 (8%)	1,60 [0,81; 3,16]	0,04 [-0,02; 0,11]	1/167 (1%)	0/160 (0%)	2,88 [0,12; 70,06]	0,01 [-0,01; 0,02]
<b>Ból głowy</b>	19/167 (11%)	13/160 (8%)	1,40 [0,72; 2,74]	0,03 [-0,03; 0,10]	3/167 (2%)	1/160 (1%)	2,87 [0,30; 27,35]	0,01 [-0,01; 0,04]

Zdarzenie niepożądane	Ogółem				≥3. stopnia			
	BV, n/N (%)	PLC, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	BV, n/N (%)	PLC, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
<b>Skurcze mięśni</b>	18/167 (11%)	9/160 (6%)	1,92 [0,89; 4,14]	0,05 [-0,01; 0,11]	0/167 (0%)	0/160 (0%)	nd	nd
<b>Ból mięśni</b>	18/167 (11%)	6/160 (4%)	<b>2,87 [1,17; 7,06]</b>	<b>NNH = 14 [7; 67]</b>	1/167 (1%)	0/160 (0%)	2,88 [0,12; 70,06]	0,01 [-0,01; 0,02]
<b>Dreszcze</b>	17/167 (10%)	8/160 (5%)	2,04 [0,90; 4,59]	0,05 [-0,01; 0,11]	0/167 (0%)	0/160 (0%)	nd	nd
<b>Parestezja</b>	16/167 (10%)	2/160 (1%)	<b>7,66 [1,79; 32,80]</b>	<b>NNH = 12 [7; 28]</b>	3/167 (2%)	0/160 (0%)	6,71 [0,35; 128,85]	0,02 [-0,01; 0,04]

nd – nie dotyczy

Mediana okresu obserwacji: 2,5 roku

Mediana ekspozycji na leczenie: BV 47,9 tyg. (15 cykli) vs PLC 47,4 tyg. (15 cykli).

\* Dane pochodzą z publikacji Nademanee 2018.

a) W tym tylko u 1 pacjenta wystąpiła gorączka neutropeniczna.

**Tabela 19.**

**Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania dla ramienia BV vs PLC w terapii konsolidującej HL CD30+**

Punkt końcowy	BV	PLC	BV vs PLC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NT [95% CI]
<b>Mediana okresu obserwacji: 2,5 roku</b>				
<b>Ogółem</b>	112/167 (67%)	31/160 (19%)	<b>3,46 [2,48; 4,83]</b>	<b>NNH = 2 [1; 2]</b>
<b>1. stopnia*</b>	28/167 (17%)	21/160 (13%)	1,28 [0,76; 2,15]	0,04 [-0,04; 0,11]
<b>2. stopnia*</b>	62/167 (37%)	8/160 (5%)	<b>7,43 [3,67; 15,01]</b>	<b>NNH = 3 [2; 4]</b>
<b>3. stopnia*</b>	22/167 (13%)	2/160 (1%)	<b>10,54 [2,52; 44,09]</b>	<b>NNH = 8 [5; 15]</b>
<b>4. stopnia*</b>	0/167 (0%)	0/160 (0%)	nd	nd
<b>Neuropatia obwodowa</b>				
<b>Prowadząca do zaprzestania terapii</b>	38/167 (23%)	bd	nd	nd
<b>Prowadząca do modyfikacji dawki</b>	51/167 (31%)	bd	nd	nd
<b>Prowadząca do zaprzestania terapii po modyfikacji dawki<sup>a</sup></b>	13/51 (25%)	bd	nd	nd
<b>Ustąpienie lub poprawa</b>	95/112 (85%)	bd	nd	nd
<b>Neutropenia</b>				
<b>3. stopnia*</b>	37/167 (22%)	bd	nd	nd
<b>4. stopnia*</b>	12/167 (7%)	6/160 (4%)	1,92 [0,74; 4,98]	0,03 [-0,01; 0,08]

Punkt końcowy	BV	PLC	BV vs PLC		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	
<b>5. stopnia*</b>	0/167 (0%)	0/160 (0%)	nd	nd	
<b>Prowadząca do zaprzestania terapii</b>	0/167 (0%)	0/160 (0%)	nd	nd	
<b>Prowadząca do opóźnienia dawki</b>	36/167 (22%)	11/160 (7%)*	<b>3,14 [1,65; 5,94]</b>	<b>NNH = 6 [4; 13]</b>	
<b>Prowadząca do modyfikacji dawki</b>	0/167 (0%)	0/160 (0%)	nd	nd	
<b>Wymagająca podania czynników wzrostu</b>	42/167 (25%)	17/160 (11%)	<b>2,37 [1,41; 3,98]</b>	<b>NNH = 6 [4; 15]</b>	
<b>Kardiotoksyczność*</b>	<b>Ogółem</b>	18/167 (11%)	13/167 (8%)	1,38 [0,70; 2,73]	0,03 [-0,03; 0,09]
<b>Hepatotoksyczność*</b>	<b>Ogółem</b>	11/167 (7%)	5/160 (3%)	2,11 [0,75; 5,93]	0,03 [-0,01; 0,08]
	<b>≥3. Stopnia</b>	7/167 (4%)	5/160 (3%)	1,34 [0,43; 4,14]	0,01 [-0,03; 0,05]
<b>Toksyczność płucna</b>	<b>Ogółem</b>	8/167 (5%)	5/160 (3%)	1,53 [0,51; 4,59]	0,02 [-0,03; 0,06]
<b>Infekcje</b>	<b>≥3. stopnia</b>	11/167 (7%)	9/160 (6%)	1,17 [0,50; 2,75]	0,01 [-0,04; 0,06]
<b>Okres obserwacji: 3 lata</b>					
<b>Neuropatia obwodowa</b>	<b>Ustąpienie lub poprawa</b>	99/112 (88%)	bd	nd	nd
	<b>Poprawa</b>	26/112 (23%)	bd	nd	nd
	<b>Całkowite ustąpienie</b>	73/112 (65%)	bd	nd	nd
<b>Okres obserwacji: 5 lat</b>					
<b>Neuropatia obwodowa</b>	<b>Ustąpienie lub poprawa</b>	101/112 (90%)	bd	nd	nd
	<b>Całkowite ustąpienie</b>	82/112 (73%)	bd	nd	nd
<b>Nowotwory wtórne</b>	<b>Ogółem*</b>	8/167 (5%) <sup>b</sup>	2/160 (1%) <sup>c</sup>	3,83 [0,83; 17,77]	0,04 [-0,001; 0,07]
	<b>Ogółem**</b>	6/167 (4%) <sup>b</sup>	3/160 (2%) <sup>d</sup>	1,92 [0,49; 7,53]	0,02 [-0,02; 0,05]

bd – brak danych; nd – nie dotyczy; Mediana ekspozycji na leczenie: BV 47,9 tyg. (15 cykli) vs PLC 47,4 tyg. (15 cykli).

\* Dane pochodzą z publikacji Nademanee 2018.

\*\* Dane pochodzą z publikacji Moskowitz 2018.

a) Wśród pacjentów, którzy ukończyli <16 cykli leczenia, mediana (zakres) ukończonych cykli leczenia wynosiła 10,5 tyg. (2; 15).

b) W tym: zespoły mielodysplastyczne (2 pacjentów) oraz rak trzustki, rak płuc, ostra białaczka szpikowa, rak pęcherza moczowego (po 1 pacjencie).

c) W tym: zespoły mielodysplastyczne, chłoniak z komórek płaszczka (po 1 pacjencie).

d) W tym: zespoły mielodysplastyczne, chłoniak z komórek płaszczka, ostra białaczka szpikowa (po 1 pacjencie).

## 4.5. Jakość życia

W publikacji do badania AETHERA (Ramsey 2016) przedstawiono wyniki oceny jakości życia przeprowadzonej z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D, które wskazują, że leczenie BV nie wpływa negatywnie na jakość życia pacjentów w porównaniu do placebo (co ma szczególne znaczenie w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa). Wyniki oceny w populacji ITT pomiędzy grupami BV i PLC nie przekroczyły minimalnej istotnej klinicznie różnicy (wynoszącej 0,08) w żadnym z analizowanych okresów, w tym także na koniec badania (24 miesiące), oprócz oceny przeprowadzonej w 15 miesiącu od momentu randomizacji (Tabela 20).

Analiza szczegółowych skali włączonych do kwestionariusza EQ-5D nie wykazała znaczących różnic pomiędzy ramionami badania w żadnej ze skali (sprawność fizyczna, ból/dyskomfort, troska o siebie, codzienna aktywność, lęk/depresja). Średnia różnica dla wyników w skali wizualno-analogowej (VAS, ang. *visual analogue scale*) nie przekroczyła minimalnej istotnej klinicznie różnicy (8 pkt.) we wszystkich punktach czasowych oceny.

**Tabela 20.**  
Ocena jakości życia oceniana przez pacjentów w ramach kwestionariusza EQ-5D dla porównania BV vs PLC w terapii konsolidującej HL CD30+

Czas od randomizacji	BV		PLC		BV vs PLC
	N	Średnia	N	Średnia	MD [95%CI]
<b>Początek badania</b>	139	0,874	129	0,893	-0,019 [-0,050; 0,012]
<b>3 mies.</b>	153	0,838	150	0,853	-0,016 [-0,059; 0,027]
<b>6 mies.</b>	160	0,837	154	0,841	-0,004 [-0,050; 0,041]
<b>9 mies.</b>	158	0,770	156	0,829	<b>-0,059 [-0,111; -0,007]</b>
<b>12 mies.</b>	158	0,760	157	0,832	<b>-0,072 [-0,128; -0,017]</b>
<b>15 mies.</b>	157	0,744	158	0,828	<b>-0,084 [-0,143; -0,025]*</b>
<b>18 mies.</b>	157	0,737	157	0,815	<b>-0,079 [-0,144; -0,013]</b>
<b>21 mies.</b>	156	0,755	156	0,792	-0,036 [-0,105; 0,032]
<b>24 mies.</b>	154	0,725	155	0,766	-0,041 [-0,117; 0,036]

Dane pochodzą z publikacji Ramsey 2016. Stosowano metodę handlowania czasem (*time trade-off*); MD – średnia różnica (*mean difference*)

\* Minimalna istotna klinicznie różnica wynosi 0,08 i została przekroczona jedynie w 15 miesiącu.



## 5. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania BV na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA).

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania BV na stronach URPL i EMA.

Agencja FDA wydała komunikaty dotyczące ryzyka wystąpienia postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (PML, ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*) oraz toksyczności płucnej, jak również potencjalnego ryzyka działania hepatotoksycznego terapii BV [25, 26]. Wszystkie komunikaty odnośnie zdarzeń niepożądanych monitorowanych przez FDA zostały już odpowiednio zaadresowane w opisach ChPL.

Ponadto przeszukano bazę *VigiBase* (zarządzaną przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich. Od czasu wprowadzenia BV na rynek (rok 2011) zgłoszono 3087 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu. Najczęściej raportowano epizody należące do grupy „zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania” [27]. W 2018 roku zgłoszono 945 rekordów w przypadku zastosowania BV (Tabela 21).

**Tabela 21.**  
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu BV raportowanych przez WHO (stan na styczeń 2019) [27]

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
	BV
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2011
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	507
Zaburzenia serca	151
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	9
Zaburzenia słuchu i błędnika	18
Zaburzenia endokrynologiczne	7
Zaburzenia wzroku/oka	31
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	519
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	915
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	124
Zaburzenia układu immunologicznego	175

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
	BV
Infekcje i infestacje	590
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	551
Nieprawidłowości wynikach badań laboratoryjnych	481
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	263
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	164
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	385
Zaburzenia układu nerwowego	658
Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe	3
Problemy z produktem	1
Zaburzenia psychiczne	78
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	118
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	13
Zaburzenia układu oddechowego	490
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	348
Okoliczności społeczne	12
Procedury chirurgiczne i medyczne	41
Zaburzenia naczyniowe	182

## 6. Wyniki opracowań wtórnych

W ramach przeszukania systematycznego odnaleziono 1 przegląd systematyczny (Taverna 2016) oceniający skuteczność i bezpieczeństwo terapii konsolidującej (w tym BV) stosowanej u pacjentów z agresywnymi chłoniakami, w tym HL, będących w remisji po wysokodawkowej chemioterapii i ASCT [23]. Wiarygodność przeglądu oceniono jako krytycznie niską zgodnie z AMSTAR II. Charakterystykę przeglądu przedstawiono poniżej (Tabela 22).

W publikacji przedstawiono wyniki porównania BV vs PLC stosowanych w populacji chorych z HL, które pochodziły z jednego randomizowanego badania klinicznego AETHERA:

- BV w porównaniu z PLC istotnie statystycznie zmniejszył ryzyko progresji choroby (HR = 0,57 [0,40; 0,81], wartość p 0,001).
- Mediana PFS w ocenie niezależnej komisji była znacznie dłuższa w grupie BV niż w grupie PLC (42,9 mies. vs 24,1 mies., wartość p 0,0013).
- W grupie BV odnotowano więcej przypadków obwodowej neuropatii czuciowej oraz neutropenii niż w grupie PLC (odpowiednio 56% vs 16% oraz 35% vs 12%).

**Tabela 22.**  
Charakterystyka przeglądu systematycznego Taverna 2016 [23]

Obszar	Charakterystyka
<b>Cel</b>	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności terapii konsolidującej po wysokodawkowej CTH i ASCT u pacjentów z agresywnymi chłoniakami
<b>Populacja docelowa</b>	Pacjenci z agresywnymi chłoniakami (w tym HL) po wysokodawkowej CTH i ASCT
<b>Źródła informacji</b>	Ovid MEDLINE In Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE Daily, Ovid MEDLINE and Ovid OLDMEDLINE (1946 to 2014), Embase (1947 to 2014), Wiley Cochrane Library CENTRAL (1898 to 2014), Thomson Reuters Web of Science, Science Citation Index-Expanded (1900 to 2014), Thomson Reuters Web of Science, Conference Proceedings Citation Index- Science (1990 to 2014), Virtual Health Library IAH-X, LILACS (1982 to 2014), Virtual Health Library IAH-X, IBECs (1980 to 2005), clinicaltrials.gov, WHO ICTRP Portal
<b>Metodyka badań włączonych do przeglądu</b>	RCT, nRCT (oceniające bezpieczeństwo i skuteczność terapii konsolidującej u pacjentów z agresywnymi chłoniakami)
<b>Oceniane interwencje</b>	Terapia konsolidująca (w badaniach RCT dotyczących pacjentów z HL: BV, IFN-2b, IL2 + IFN-α)
<b>Liczba badań/liczba pacjentów*</b>	3 RCT/439; 4 nRCT/57
<b>Punkty końcowe</b>	PFS, EFS, DFS OS, bezpieczeństwo
<b>AMSTAR II (uzasadnienie)</b>	Krytycznie niska (negatywna ocena w przynajmniej 2 domenach krytycznych: brak protokołu do przeglądu systematycznego, brak informacji o ocenie błędu systematycznego, brak listy badań wykluczonych z przeglądu)

ASCT – autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *autologous stem cell transplantation*); CTH – chemioterapia; DFS – czas wolny od choroby (ang. *disease-free survival*); EFS – czas wolny od zdarzeń (ang. *event-free survival*); IFN – interferon; IL – interleukina; nRCT – nierandomizowane badanie kliniczne (ang. *non-randomized clinical trial*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomized clinical trial*)

\* Przedstawiono dane dotyczące wyłącznie pacjentów z HL.

## 7. Wnioski końcowe

BV stosowany w monoterapii u pacjentów z HL CD30+ po ASCT, którzy cechują się zwiększonym ryzykiem nawrotu lub progresji choroby, wykazuje wysoką skuteczność odnośnie do zapobiegania wystąpienia wznowy lub progresji HL.

W ramach randomizowanego badania III fazy (AETHERA) obejmującego dużą liczbę chorych (>300 pacjentów, w tym także z Polski) wykazano, że stosowanie BV w porównaniu z PLC przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w ramach oceny obejmującej długi, 5-letni okres obserwacji. Ponadto leczenie BV porównane z PLC wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do wystąpienia konieczności zastosowania kolejnej oraz drugiej kolejnej terapii po wystąpieniu progresji lub nawrotu HL.

W toku badania AETHERA nie wystąpiły nowe lub niespodziewane zdarzenia niepożądane, które odbiegałyby od tych poznanych już w ramach innych badań klinicznych dla BV. W grupie pacjentów otrzymujących BV w porównaniu z grupą PLC nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic odnośnie do poszczególnych SAE. W grupie pacjentów leczonych BV w porównaniu z grupą PLC istotne statystycznie wyższe było ryzyko wystąpienia typowej dla BV obwodowej neutropenii, a także neuropatii czuciowej i ruchowej, jednak większość przypadków miała 1. lub 2. stopień ciężkości. Pozostałe najczęściej zgłaszane zdarzenia miały charakter niespecyficzny.

Wysoka skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa BV znalazły odzwierciedlenie w ocenie jakości życia pacjentów. Mimo, że BV został porównany ze standardowym postępowaniem jakim jest obserwacja chorego i brak aktywnego leczenia, pacjenci nie odnotowali istotnego klinicznie pogorszenia ich jakości życia. Co więcej, nie obserwowano różnic pomiędzy BV i PLC odnośnie do podskal kwestionariusza EQ-5D obejmujących m.in. występowanie ból/dyskomfort, codzienną aktywność, czy odczuwanie lęku lub pojawienie się depresji.

## 8. Ograniczenia

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

1. Część analiz warstwowych została przeprowadzona w ramach analiz typu *post-hoc*.

## 9. Dyskusja

W toku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano jedno badanie III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (AETHERA), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii BV w porównaniu z placebo, stosowanymi jako leczenie konsolidujące u pacjentów z HL CD30+ po przebytych ASCT, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po tej procedurze, tj. obecność przynajmniej jednego czynnika ryzyka – HL opornego na leczenie, nawrotowego HL z wczesną remisją trwającą <12 mies oraz obecność umiejscowienia pozawęzłowego choroby w momencie rozpoczęcia chemioterapii ratunkowej przed ASCT. Istotne także jest, że w ramach zaplanowanych analiz warstwowych w badaniu uwzględniono także inne czynniki ryzyka nawrotu HL, takie jak rodzaj odpowiedzi uzyskanej na terapię ratunkową, stan sprawności pacjenta wg ECOG, liczbę otrzymanych uprzednio terapii ratunkowych, statusu wyniku badania PET przed zastosowaniem ASCT czy obecność objawów systemowych (tzw. objawy B) po terapii I linii, zatem badanie obejmuje bardzo szeroką populację pacjentów z szerokim spektrum wielu różnych czynników zwiększających ryzyko utraty remisji HL.

AETHERA jest badaniem o wysokiej wiarygodności obejmującym dużą liczbę pacjentów (ponad 300 chorych), w ramach którego bezpośrednio porównano BV z aktualnie stanowiącym standard postępowania w praktyce klinicznej brakiem aktywnego leczenia (placebo). Badanie miało charakter wieloośrodkowej próby klinicznej przeprowadzonej w 78 ośrodkach, w tym także w Polsce. W badaniu wykazano, że BV jest wysoce skuteczną opcją odnośnie do utrzymywania stanu remisji HL i zapobiegania wystąpienia wznowy tej choroby. Stosowanie BV w porównaniu z PLC przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji, stanowiącego I-rzędowy punkt końcowy, a także PFS w ocenie badacza. Efekt terapeutyczny BV został wykazany w długim, 5-letnim okresie obserwacji. Wybór PFS zamiast OS jako głównego punktu końcowego została uzasadniony przez EMA względnie długimi przeżyciami pacjentów z HL, którzy przebyli ASCT, a także potencjalnym wpływem *cross-over* i kolejnych terapii stosowanych już po nawrocie HL na ocenę OS [21].

Analiza odnośnie do progresji HL u pacjentów z badania AETHERA została przeprowadzona przez niezależną komisję oraz przez badacza, a zgodność wyników pomiędzy obiema analizami była wysoka. Pewne różnice w wynikach obu ocen są spowodowane dwoma rodzajami cenzurowania danych, które zastosowano w ramach oceny niezależnej komisji. Po pierwsze, pacjenci z progresją choroby stwierdzoną przez badacza, których jako progresujących uwzględniła natomiast niezależna komisja, byli zazwyczaj cenzurowani w ramach tej oceny w momencie otrzymania kolejnej terapii HL. Po drugie, tylko nieliczni pacjenci uwzględnieni w ocenie niezależnej komisji mieli wyniki tomografii komputerowej wykonanej po 24 miesiącach od otrzymania 1. dawki leku, co oznacza, że większość pacjentów bez progresji choroby była cenzurowana w ocenie niezależnej komisji przeprowadzonej dla 24-miesięcznego okresu trwania badania. Niewielka liczba zdarzeń (progresji) u niewielkiej liczby pacjentów, dla których bazą była ocena tomografii komputerowej wykonanej po 24

miesiącach, miała nieproporcjonalny wpływ na krzywą przeżycia bez progresji ocenianej przez niezależną komisję.

Opublikowana w 2018 roku przez Gautam et al. [7] analiza dodatkowa do badania AETHERA wykazała ponadto, że BV cechuje się wysoką siłą interwencji, na co wskazują dość niskie wartości NNT uzyskane w ramach analizy PFS. Wartości NNT dla odsetka pacjentów z PFS w konkretnych miesiącach trwania badania wynosiły od 8 w 3. miesiącu terapii, natomiast w kolejnych punktach obserwacji były jeszcze niższe i wyniosły 5 w miesiącach 6–21 oraz 6 od 24. miesiąca do końca obserwacji (60 mies.). Co istotne, jeszcze wyższa siła interwencji była widoczna w podgrupach pacjentów z obecnością przynajmniej 2. lub przynajmniej 3. czynników ryzyka nawrotu choroby, gdzie wartości NNT dla PFS były niższe i wynosiły odpowiednio 4–7 oraz 3–6.

Mediana OS w badaniu AETHERA nie została osiągnięta w obu ramionach badania, a kolejna analiza przeżycia całkowitego nie jest planowana do 2020 roku. Jednak koniecznie trzeba zwrócić uwagę na fakt, że na wynik dla tego punktu końcowego bardzo wpływają kolejne terapie stosowane już po wystąpieniu nawrotu HL. Zaznaczyć też trzeba, że oceniana interwencja BV jest zarejestrowana w Unii Europejskiej, a także refundowana w wielu krajach (w tym w Polsce) do stosowania wśród pacjentów po ASCT, z nawrotowym lub opornym na leczenie HL [28]. W badaniu AETHERA miał miejsce *cross-over*, a bardzo wysoki odsetek pacjentów z grupy PLC, którzy otrzymali kolejne leczenie HL stosował właśnie BV (85% chorych). Co więcej, aż dwa razy więcej chorych w grupie PLC (14%) niż w grupie BV (7%) przeżyło allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych, co także ma znaczny wpływ na uzyskiwane wyniki odnośnie do OS.

Jak wspomniano powyżej, dane odnośnie do przeżycia pacjentów nie są jeszcze dojrzałe. W związku z tym w ramach badania AETHERA przeprowadzone zostały analizy *post-hoc*, których celem była ocena wpływu stosowania BV i PLC na czas do konieczności zastosowania terapii nawrotowego HL. Wykazano, że stosowanie BV w porównaniu z PLC wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do zastosowania kolejnej oraz drugiej kolejnej terapii po wystąpieniu progresji lub nawrotu choroby, a siła zastosowanej interwencji była wysoka, o czym świadczą wartości NNT wynoszące 5.

Przy analizie i interpretacji danych odnośnie do bezpieczeństwa ocenianych terapii należy uwzględnić fakt, że grupę kontrolną stanowiło podawanie PLC, odpowiadające w praktyce klinicznej wyłącznie obserwacji pacjenta. Profil bezpieczeństwa BV jest znany i został przedstawiony w Charakterystyce Produktu Leczniczego Adcetris® [29]. W toku badania AETHERA nie zaobserwowano nowych lub niespodziewanych zdarzeń niepożądanych, które odbiegałyby od poznanych w ramach wcześniejszych badań klinicznych dla nawrotowego HL lub skórnym chłoniakiem T-komórkowym (CTCL). Jak skomentowano w raporcie EMA [21], zgodnie z przewidywaniami wyższe odsetki pacjentów zgłaszających AE ogółem, w tym tych uznanych za związane z leczeniem, AE prowadzących do zaprzestania terapii, a także SAE ogółem były zgłaszane w grupie stosującej aktywne leczenie (BV) w porównaniu z PLC. Jednak większość raportowanych zdarzeń miała nieswoisty charakter.

Celem leczenia konsolidującego u chorych będących w remisji po ASCT powinno być zapobieganie wystąpienia nawrotu choroby przy jak najmniejszym negatywnym wpływie na funkcjonowanie pacjenta. Warto podkreślić, że terapia BV spełnia te kryteria. Stosowanie BV w ramach terapii konsolidującej po ASCT w porównaniu z PLC nie wiązało się z istotnym klinicznie pogorszeniem jakości życia chorych.

Podsumowując, BV porównany z brakiem aktywnego leczenia w ramach dużego badania klinicznego z randomizacją III fazy, przeprowadzonego także w Polsce, wykazuje wysoce skuteczne działanie zapobiegające wznowie choroby. Terapia ta daje nadzieję na pozostanie w stanie remisji chorym, którzy aktualnie nie mają dostępu do żadnej terapii umożliwiającej zmniejszenie ryzyka wystąpienia nawrotu HL.



## 10. Zestawienie weryfikacyjne

**Tabela 23.**  
**Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej**

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
<b>§ 2.</b>		
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	APD Rozdz. 7 Aneks A.1.	33–36 46–49
<b>§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:</b>		
1. opis problemu zdrowotnego	APD Rozdz. 2	9–25
2. opis technologii opcjonalnych	APD Rozdz. 7	33–36
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	2	10–14
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	2.2	10–11
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	6	35
<b>§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:</b>		
6. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	1.2, 2.2	9–10
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	1.2, 2.2, APD Rozdz. 7	9–10 32–35
<b>§ 4.3 Przegląd zawiera:</b>		
8. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	1.2, 2.2,	9–10
9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	3.1	15–16
10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A.1.	46–49
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	3.1	16, Rys. 1
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	3.2., Aneks B	16–18, 54–57
13. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	4, Aneks C	19–33, 58–61
14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	5	33–34
<b>§ 4.4</b>		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy	Nie dotyczy

APD – analiza problemu decyzyjnego [5].

## 11. Bibliografia

1. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf).
2. (2012) 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://dziennikustaw.gov.pl/du/2012/388/D2012000038801.pdf>.
3. NCCN. (2018) NCCN Guidelines Version 3.2018. Hodgkin Lymphoma. Dostęp: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hodgkins.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf).
4. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, Engert A, Ladetto M, ESMO Guidelines Committee. (2018) Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 29(Supplement\_4):iv19-iv29.
5. [REDACTED]
6. (2016) Updated Efficacy and Safety Data From the AETHERA Trial of Consolidation With Brentuximab Vedotin After Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) in Hodgkin Lymphoma Patients at High Risk of Relapse. *Clin Adv Hematol Oncol* 14(2 Suppl 1):17–18.
7. Gautam A, Zhu Y, Ma E, Lee S-Y, Zagadailov E, Teasell J, Richhariya A, Bonthapally V, Huebner D. (2018) Brentuximab vedotin consolidation post-autologous stem cell transplant in Hodgkin lymphoma patients at risk of residual disease: number needed to treat. *Leukemia & Lymphoma* 59(1):69–76.
8. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, Chen AI, Stiff P, Gianni AM, Carella A, Osmanov D, Bachanova V, Sweetenham J, Sureda A, Huebner D, i in. (2015) 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. *The Lancet* 385(9980):1853–1862.
9. Moskowitz CH. Analysis of primary-refractory hodgkin lymphoma PTS in a randomized, placebo-controlled study of brentuximab vedotin consolidation after autologous stem cell transplant. *Hematological Oncology* 33(S1):100–180.
10. Moskowitz CH. Brentuximab vedotin after autologous stem cell transplant yields the strongest benefit in Hodgkin lymphoma patients with >2 risk factors: results of a multivariate analysis. *Conference: 10th international symposium on hodgkin lymphoma, ISHL 2016. Germany; 2016.*
11. Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, Chen AI, Stiff P, Viviani S, Bachanova V, Sureda A, McClendon T, Lee C, Lisano J, i in. (2018) Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood* 132(25):2639–2642.
12. Nademanee A, Sureda A, Stiff P, Holowiecki J, Abidi M, Hunder N, Pecsok M, Uttarwar M, Purevjal I, Sweetenham J. (2018) Safety Analysis of Brentuximab Vedotin from the Phase III AETHERA Trial in Hodgkin Lymphoma in the Post-Transplant Consolidation Setting. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 24(11):2354–2359.
13. Ramsey SD, Nademanee A, Masszi T, Holowiecki J, Abidi M, Chen A, Stiff P, Viviani S, Sweetenham JW, Radford J, Zhu Y, Bonthapally V, Thomas E, Richhariya A, Hunder NN, i in. (2016) Quality of life results from a phase 3 study of brentuximab vedotin consolidation following autologous haematopoietic stem cell transplant for persons with Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 175(5):860–867.
14. Sureda A. Subgroup analysis of patients participating in the AETHERA trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of brentuximab vedotin in patients at risk of progression following autologous stem cell transplant for hodgkin lymphoma. 2015; 50:65–66.
15. Sweetenham J, Walewski J, Nademanee AP, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, Chen AI, Stiff P, Viviani S, Carella AM, Osmanov D, Bachanova V, Sureda A, Huebner D, i in. (2015) Updated Efficacy and Safety Data from the AETHERA Trial of Consolidation with Brentuximab Vedotin after Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) in Hodgkin Lymphoma Patients at High Risk of Relapse. *Blood* 126(23):3172–3172.
16. Sweetenham JW, Walewski J, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, Chen AI, Stiff P, Viviani S, Carella A, Osmanov D, Bachanova V, Sureda A, Huebner D, i in. (2016) Updated Efficacy and Safety Data from the AETHERA Trial of Consolidation with Brentuximab Vedotin after Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) in Hodgkin Lymphoma Patients at High Risk of Relapse. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 22(3):S36–S37.
17. Walewski JA, Nademanee A, Masszi T, Holowiecki J, Abidi M, Chen AI, Stiff PJ, Viviani S, Bachanova V, Sweetenham JW, Lee S-Y, Huebner D, Larsen EK, Hunder NNH, Moskowitz CH. (2015) Multivariate analysis

- of PFS from the AETHERA trial: A phase III study of brentuximab vedotin consolidation after autologous stem cell transplant for HL. *J Clin Oncol* 33:(suppl; abstr 8519).
18. A Phase 3 Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients at High Risk of Residual Hodgkin Lymphoma Following Stem Cell Transplant (The AETHERA Trial). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01100502> (23.11.2018).
  19. EU Clinical Trials Register. Clinical Trials register. AETHERA 2009-016947-20. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-016947-20> (23.11.2018).
  20. FDA. (2018) ADCETRIS (brentuximab vedotin). FDA label. AETHERA. Dostęp: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/125388s097lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125388s097lbl.pdf).
  21. EMA. (2016) Assessment report. Invented name: Adcetris International non-proprietary name: brentuximab vedotin Procedure No. EMEA/H/C/002455/II/0025. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/adcetris-h-c-2455-ii/0025-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/adcetris-h-c-2455-ii/0025-assessment-report-variation_en.pdf).
  22. EMA. (2017) Assessment report. Adcetris International non-proprietary name: brentuximab vedotin Procedure No. EMEA/H/C/002455/II/0048. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/adcetris-h-c-002455-ii-0048-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/adcetris-h-c-002455-ii-0048-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
  23. Taverna JA, Yun S, Jonnadula J, Saleh A, Riaz IB, Abraham I, Yeager AM, Persky DO, McBride A, Haldar S, Anwer F. (2016) Role of Maintenance Therapy after High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Aggressive Lymphomas: A Systematic Review. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 22(7):1182–1196.
  24. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, i in. (2007) Revised response criteria for malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 25(5):579–586.
  25. FDA. (2012) Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: New Boxed Warning and Contraindication for Adcetris (brentuximab vedotin). Dostęp: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm287668.htm> (9.4.2018).
  26. FDA. (2014) FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) - Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Adcetris (brentuximab vedotin). Dostęp: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm398223.htm> (9.4.2018).
  27. WHO. Baza VigiBase. Baza zdarzeń niepożądanych WHO. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (24.1.2019).
  28. (2019) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2019 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: [https://www.gov.pl/documents/292343/436711/Za%C5%82%C4%85cznik\\_do\\_obwieszczenia2019.pdf/0200103f-ceac-0e74-788f-9abe754f4c1e](https://www.gov.pl/documents/292343/436711/Za%C5%82%C4%85cznik_do_obwieszczenia2019.pdf/0200103f-ceac-0e74-788f-9abe754f4c1e).
  29. ChPL Adcetris (brentuksymabu vedotin). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/adcetris-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/adcetris-epar-product-information_pl.pdf).

## 12. Spis tabel, rysunków i wykresów

### Tabele

Tabela 1.	Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy ...	9
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej.....	10
Tabela 3.	Publikacje dla BV włączone do analizy klinicznej.....	15
Tabela 4.	Charakterystyka populacji badania AETHERA odnośnie do obecności czynników ryzyka nawrotu HL po przebytym ASCT.....	17
Tabela 5.	Analizy pośrednie w badaniu AETHERA.....	18
Tabela 6.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania BV vs PLC w terapii konsolidującej HL CD30+.....	19
Tabela 7.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji (PFS) dla porównania BV vs PLC w terapii konsolidującej HL CD30+.....	19
Tabela 8.	Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla porównania BV vs PLC w terapii konsolidującej HL CD30+ w ocenie badacza.....	22
Tabela 9.	Analiza w podgrupach w zależności od liczby czynników ryzyka dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla porównania BV vs PLC w terapii konsolidującej HL CD30+ – analiza post-hoc.....	22
Tabela 10.	Przeżycie całkowite pacjentów (OS) dla porównania BV vs PLC w terapii konsolidującej HL CD30+.....	24
Tabela 11.	Analiza w podgrupach dla przeżycia całkowitego (OS) w zależności od liczby czynników ryzyka dla porównania BV vs PLC w terapii konsolidującej HL CD30+ w ocenie niezależnej komisji – analiza post-hoc.....	24
Tabela 12.	Czas do pierwszej z kolejnych terapii (TTST) oraz czas do drugiej z kolejnych terapii lub zgonu (TTSST) dla porównania BV vs PLC w terapii konsolidującej HL CD30+ - analiza post-hoc.....	25
Tabela 13.	Otrzymanie kolejnej („any new subsequent therapy”) terapii HL dla porównania BV vs PLC w terapii konsolidującej HL CD30+.....	25
Tabela 14.	Czas do kolejnej terapii oraz drugiej kolejnej terapii lub zgonu dla porównania BV vs PLC w terapii konsolidującej HL CD30+ - analiza post-hoc w populacji pacjentów z $\geq 2$ czynnikami ryzyka.....	25
Tabela 15.	Zdarzenia niepożądane (AE), ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) oraz zgony ogółem dla porównania BV vs PLC w terapii konsolidującej HL CD30+.....	27
Tabela 16.	Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) raportowane u $\geq 2$ pacjentów z grupy BV dla porównania BV vs PLC w HL CD30+.....	27
Tabela 17.	Czas do wystąpienia oraz ustąpienia lub poprawy objawów neuropatii obwodowej dla ramienia BV vs PLC w terapii konsolidującej HL CD30+.....	28
Tabela 18.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent</i> ) raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów dla porównania BV vs PLC w HL CD30+.....	29
Tabela 19.	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania dla ramienia BV vs PLC w terapii konsolidującej HL CD30+.....	30
Tabela 20.	Ocena jakości życia oceniana przez pacjentów w ramach kwestionariusza EQ-5D dla porównania BV vs PLC w terapii konsolidującej HL CD30+.....	32
Tabela 21.	Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu BV raportowanych przez WHO (stan na styczeń 2019) [27].....	33
Tabela 22.	Charakterystyka przeglądu systematycznego Taverna 2016 [23].....	35
Tabela 23.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej.....	41
Tabela 25.	Wynik wyszukiwania dla BV w bazie MEDLINE (przez PubMed).....	46
Tabela 26.	Wynik wyszukiwania dla BV w bazie Embase.....	46
Tabela 27.	Wynik wyszukiwania dla BV w bazie Cochrane.....	47
Tabela 28.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, stron producentów leków i agencji dla BV.....	48
Tabela 29.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia.....	50

Tabela 30.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania AETHERA na podstawie <i>Cochrane Handbook</i> .....	57
Tabela 31.	Estymowanie odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji (PFS) w zależności od liczby czynników ryzyka dla porównania BV vs PLC w terapii konsolidującej HL CD30+ – analiza post-hoc .....	58
Tabela 32.	Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla porównania BV vs PLC w terapii konsolidującej HL CD30+ w ocenie badacza – w subpopulacji pacjentów z pierwotnie opornym HL .....	58
Tabela 33.	Pacjenci biorący udział w badaniu dla porównania BV vs PLC w terapii konsolidującej HL CD30+ .....	59
Tabela 34.	Zaprzestanie terapii dla porównania BV vs PLC w terapii konsolidującej HL CD30+ .....	59
Tabela 35.	Pacjenci utraceni z długoterminowej obserwacji ( <i>off long-term follow-up</i> ) w momencie <i>cut-off</i> dla porównania BV vs PLC w terapii konsolidującej HL CD30+ .....	59
Tabela 36.	Ekspozycja na leczenie dla porównania BV vs PLC w terapii konsolidującej HL CD30+ ..	60
Tabela 37.	Kolejne terapie stosowane po progresji / nawrocie leczenia w grupach BV i PLC .....	60
Tabela 38.	Formularz do oceny Ryzyka Błędu (ang. <i>Risk of Bias</i> , RoB) badań RCT zaproponowany przez Cochrane.....	62
Tabela 39.	Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane.....	63

## Rysunki

Rysunek 1.	Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA.....	16
------------	--	----

## Wykresy

Wykres 1.	Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla porównania BV vs PLC w terapii konsolidującej HL CD30+ w ocenie niezależnej komisji.....	21
Wykres 2.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania BV vs PLC w terapii konsolidującej HL CD30+ w ocenie badacza w populacji pacjentów z (a) $\geq 2$ czynnikami ryzyka (b) $\geq 3$ czynnikami ryzyka – analiza post-hoc .....	23

## Aneks A. Wyniki przeszukań

### A.1. Strategia wyszukiwania badań

Tabela 24.  
Wynik wyszukiwania dla BV w bazie MEDLINE (przez PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	Brentuximab vedotin	723	757
#2	„Brentuximab vedotin”	723	757
#3	„brentuximab vedotin” [Supplementary Concept]	406	431
#4	brentuximab	758	795
#5	Adcetris	740	774
#6	CAC10-1006	723	757
#7	„CAC10-1006”	723	757
#8	"cAC10-vcMMAE"	5	5
#9	cAC10-vcMMAE	724	758
#10	SGN-35	728	762
#11	„SGN-35”	42	43
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	780	817
#13	"Hodgkin's lymphoma"	22 520	22 625
#14	"Hodgkin Disease" [Mesh]	33 244	33 324
#15	"Hodgkin Disease"	33 734	33 818
#16	"Hodgkin's Disease"	19 669	19 679
#17	"Hodgkin lymphoma"	15 094	15 351
#18	lymphogranulomatosis	73 652	74 053
#19	"reed sternberg disease"	2 380	2 388
#20	"Hodgkins lymphoma"	487	493
#21	"Hodgkins disease"	214	215
#22	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	97 732	98 334
#23	#12 AND #22	<b>472</b>	494
#24	#12 AND #22 Filters: Publication date from 2018/11/07	x	<b>25</b>
<b>Data przeszukania: 7 listopada 2018 roku</b>			
<b>Data aktualizacji: 28 styczeń 2019 roku</b>			

Tabela 25.  
Wynik wyszukiwania dla BV w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	'brentuximab vedotin' AND [embase]/lim	2 688	2 824

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#2	'brentuximab vedotin'/exp AND [embase]/lim	2 615	2 746
#3	brentuximab AND [embase]/lim	2 808	2 954
#4	adcetris AND [embase]/lim	465	474
#5	'cac10 1006' AND [embase]/lim	0	0
#6	'cac10-1006' AND [embase]/lim	0	0
#7	'cac10 vcmmae' AND [embase]/lim	9	9
#8	'cac10-vcmmae' AND [embase]/lim	9	9
#9	'sgn 35' AND [embase]/lim	315	318
#10	'sgn-35' AND [embase]/lim	315	318
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	2 854	3 000
#12	'Hodgkin disease' AND [embase]/lim	40 967	41 426
#13	'Hodgkin disease'/exp AND [embase]/lim	43 119	43 734
#14	'Hodgkins disease' [embase]/lim	193	194
#15	'Hodgkins disease'/exp [embase]/lim	43 119	43 734
#16	'Hodgkin s disease' AND [embase]/lim	14 970	14 984
#17	'Hodgkin s disease'/exp AND [embase]/lim	43 119	43 734
#18	'Hodgkin lymphoma' AND [embase]/lim	26 759	27 406
#19	'Hodgkin lymphoma'/exp AND [embase]/lim	43 119	43 734
#20	'Hodgkins lymphoma' AND [embase]/lim	1 037	1 054
#21	'Hodgkin s lymphoma' AND [embase]/lim	27 282	27 496
#22	'Hodgkin s lymphoma'/exp AND [embase]/lim	43 119	43 734
#23	lymphogranulomatosis AND [embase]/lim	587	587
#24	lymphogranulomatosis/exp AND [embase]/lim	43 119	43 734
#25	'reed sternberg disease' AND [embase]/lim	0	0
#26	'reed sternberg disease'/exp AND [embase]/lim	43 119	43 734
#27	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	78 836	79 811
#28	#11 AND #27	<b>1 763</b>	1 862
#29	#11 AND #27 AND [7-11-2018]/sd	x	<b>122</b>
<b>Data przeszukania: 7 listopada 2018 roku</b>			
<b>Data aktualizacji: 28 styczeń 2019 roku</b>			

Tabela 26.  
Wynik wyszukiwania dla BV w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	Brentuximab vedotin	199	196
#2	"Brentuximab vedotin"	199	196
#3	brentuximab	202	199



Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#4	Adcetris	7	7
#5	CAC10-1006	0	0
#6	"CAC10-1006"	0	0
#7	cAC10-vcMMAE	1	1
#8	"cAC10-vcMMAE"	1	1
#9	SGN-35	6	6
#10	"SGN-35"	6	6
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	203	200
#12	"Hodgkin's lymphoma"	3 036	3 035
#13	"Hodgkin lymphoma"	3 030	3029
#14	"Hodgkins lymphoma"	113	98
#15	MeSH descriptor: [Hodgkin Disease] explode all trees	755	754
#16	"Hodgkin's disease"	1 876	1880
#17	"Hodgkin disease"	1 874	1878
#18	"Hodgkins disease"	30	30
#19	lymphogranulomatosis	16	16
#20	"reed sternberg disease"	1	1
#21	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	4 264	4260
#22	#11 AND #21	162	160
#23	#11 AND #21 with Cochrane Library publication date from Nov 2018 to present	x	3
<b>Data przeszukania: 7 listopada 2018 roku</b>			
<b>Data aktualizacji: 28 styczeń 2019 roku</b>			

Nie odnaleziono wyników dla deskryptora MeSH.

**Tabela 27.**  
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, stron producentów leków i agencji dla BV

Towarzystwo naukowe / producent leków / agencja	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) <a href="https://ptok.pl/strona_glowna">https://ptok.pl/strona_glowna</a>	Brentuksymab Adcetris	12 (0) 3 (0)	28.01.2019
Polska Unia Onkologii (PUO) <a href="http://www.puo.pl/">http://www.puo.pl/</a>	Brentuksymab Adcetris	0 (0) 0 (0)	28.01.2019
Polska Grupa Badawcza Chłoniaków (PLRG) <a href="http://www.plrg.pl/">http://www.plrg.pl/</a>	Przeszukanie ręczne	0	28.01.2019
ASCO <a href="https://www.asco.org/">https://www.asco.org/</a> <a href="https://meetinglibrary.asco.org/">https://meetinglibrary.asco.org/</a>	Brentuximab Adcetris	188 (0) 72 (0)	28.01.2019
ESMO <a href="http://www.esmo.org/">http://www.esmo.org/</a> <a href="http://oncologypro.esmo.org/">http://oncologypro.esmo.org/</a>	Brentuximab Adcetris	62 (0) 14 (0)	28.01.2019
The American Society of Hematology (ASH) <a href="http://www.hematology.org/">http://www.hematology.org/</a>	Brentuximab Adcetris	149 (0) 1 (0)	28.01.2019
Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka (EORTC) <a href="http://www.eortc.org/">http://www.eortc.org/</a>	Brentuximab Adcetris	0 (0) 0 (0)	28.01.2019



Towarzystwo naukowe / producent leków / agencja	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
<b>Takeda</b> <a href="https://www.takedaclinicaltrials.com">https://www.takedaclinicaltrials.com</a>	Brentuximab Adcetris	13 (0) 13 (0)	28.01.2019
<b>EMA</b> <a href="https://www.ema.europa.eu/">https://www.ema.europa.eu/</a>	Przeszukanie ręczne	2	28.01.2019
<b>NICE</b> <a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a>	Brentuximab Adcetris	13 (0) 4 (0)	28.01.2019
<b>FDA</b> <a href="https://www.fda.gov/">https://www.fda.gov/</a>	Przeszukanie ręczne	38 (1)	28.01.2019
<b>Clinicaltrials.gov</b>	Brentuximab	141 (1)	28.01.2019
<b>Rejestr badań EMA</b> <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>	Brentuximab	47 (1)	28.01.2019

## A.2. Badania wykluczone z analizy klinicznej

**Tabela 28.**  
**Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia**

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
1.	Akhtar 2017	Metodyka	Badanie retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów opublikowane wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego	High risk patients with relapse or refractory Hodgkin lymphoma do significantly better after HDC auto-SCT compared to control arm of AETHERA trial. Mature results from a cohort of 234 patients	Akhtar S; Rauf S; Elhassan TAM; Maghfoor I	Bone marrow transplantation. Conference: 43rd annual meeting of the european society for blood and marrow transplantation. France. 2017;52:338-339
2.	Bachanova 2016	Punkty końcowe	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy	Evaluation of serum TARC levels in patients at risk of progression following autologous stem cell transplant for Hodgkin lymphoma: results from the aethera trial	Bachanova V; Carella A; Masszi T; Holowiecki J; Viviani S; Huebner D; Hunder N; Larsen E; Odegard J; Onsum M; et al.	Haematologica. Conference: 10th international symposium on hodgkin lymphoma, ISHL 2016. Germany. 2016;101:32
3.	Bonthapally 2015	Punkty końcowe	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy	Brentuximab vedotin in patients at increased risk of hodgkin lymphoma progression post autologous stem cell transplant: evaluation of healthcare resource utilization in the aethera trial	Bonthapally V; Ma E; Viviani S; Radford J; Brice P; Von Tresckow B; Thomas E; Teasell J; Gnanasakthy A; Odom D; et al.	Haematologica.. 2015;100:579-580
4.	Bonthapally 2015	Punkty końcowe	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy	Healthcare utilization in the aethera trial: phase 3 study of brentuximab vedotin in patients at increased risk of residual hodgkin lymphoma post ASCT	Bonthapally V; Ma E; Viviani S; Radford J; Brice P; Von Tresckow B; Thomas E; Teasell J; Gnanasakthy A; Odom D; et al.	Hematological oncology. 2015;33:193
5.	Brak autora 2015	Metodyka	Omówienie badania AETHERA/praca pogładowa	The AETHERA trial: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of brentuximab vedotin in the treatment of patients at risk of progression following autologous stem cell transplant for hodgkin lymphoma	Brak autora	Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2015;13:4-6
6.	Cashen 2017	Punkty końcowe	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy	Outcomes in hodgkin lymphoma patients following allogeneic transplant after post-autologous transplant consolidation therapy with brentuximab vedotin: results of an exploratory analysis in the AETHERA trial	Cashen A; Agura E; Matous J; Arai S; Chen AI; Nadamane A; Garcia-Sanz R; Carella A; Huebner D; Larsen EK; et al.	Biology of blood and marrow transplantation. Conference: 2017 BMT tandem meetings. United states. 2017;23:S35

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
7.	Chidiac 2016	Metodyka	Badanie retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów opublikowane wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego	Post-transplant brentuximab maintenance appears more effective than post-transplant salvage brentuximab for relapsed/refractory hogkin's lymphoma	Chidiac A.; Massoud R.; Haidar M.; Fares E.; Bazarbachi A.; Cheikh J.E.	Blood. 2016;128
8.	Clarivet 2017	Populacja	Pacjenci z nawrotowym HL w stanie progresji	Adverse effects related to brentuximab: A systematic retrospective study	Clarivet B.; Vincent L.; Vergely L.; Bres V.; Foglia K.; Cartron G.; Hillaire-Buys D.	Fundamental and Clinical Pharmacology. 2017;31:52
9.	Collins 2018	Populacja	Pacjenci z nawrotowym HL w stanie progresji	Management of Hodgkin lymphoma in the era of brentuximab vedotin: real-world data from five European countries	Collins, Graham P; Rueda, Antonio; Salles, Gilles; von Tresckow, Bastian; Zaja, Francesco	Leuk Lymphoma. 2018 Sep;59(9):2113-2120. doi: 10.1080/10428194.2017.1421762. Epub 2018 Jan 16
10.	Engert 2015	Metodyka	Komentarz do badania AETHERA	Hodgkin's lymphoma: who needs consolidation treatment?	Engert, Andreas	Lancet. 2015 May 9;385(9980):1810-2. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60583-9. Epub 2015 Mar 19
11.	Errico 2015	Metodyka	Komentarz do badania AETHERA	Haematological cancer: AETHERA--brentuximab wings its way as new standard of care in HL	Errico, Alessia	Nat Rev Clin Oncol. 2015 Jun;12(6):312. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.69. Epub 2015 Apr 14
12.	Errico 2015	Metodyka	Komentarz do badania AETHERA	AETHERA-brentuximab wings its way as new standard of care in HL	Errico A.	Nature Reviews Clinical Oncology. 2015;12:312
13.	Gautam 2016	Punkty końcowe	Brak nowych/innych wyników niż ujęte w publikacji pełnotekstowej dotyczącej bezpieczeństwa w badaniu AETHERA	Brentuximab vedotin (BV) consolidation post-autologous stem cell transplant (ASCT) in patients (PTS) with Hodgkin lymphoma (HL) at risk of residual disease: number needed to treat (NNT) analysis	Gautam A; Huebner D; Zhu Y; Ma E; Lee S-Y; Zagadailov E; Teasell J; Richhariya A; Bonthapally V	Journal of clinical oncology. Conference: asco's quality care symposium 2016. Phoenix, AZ united states. Conference start: 20160226. Conference end: 20160227. Conference publication: (var.pagings). 2016;34

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
14.	Moskowitz 2016	Metodyka	Wywiad z autorem badania AETHERA	Consolidation therapy after autologous stem cell transplant in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma	Moskowitz, Craig H	Clin Adv Hematol Oncol. 2016 Sep;14(9):662-4
15.	Moskowitz 2014	Punkty końcowe	Brak nowych/innych wyników niż ujęte w publikacji głównej badania AETHERA	The aethera trial: An ongoing phase 3 study of brentuximab vedotin in the treatment of patients at high risk of residual hodgkin lymphoma following autologous stem cell transplant	Moskowitz C.; Nadamane A.; Masszi T.; Agura E.; Holowiecki J.; Abidi M.; Chen A.; Stiff P.; Gianni A.; Carella A.; Osmanov D.; Sweetenham J.; Sureda A.; Huebner D.; Hunder N.; Yang Y.; Walewski J.	Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2014;20:S115-S116
16.	Moskowitz 2014	Punkty końcowe	Brak nowych/innych wyników niż ujęte w publikacji głównej badania AETHERA	The aethera trial: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of brentuximab vedotin in the treatment of patients at risk of progression following autologous stem cell transplant for hodgkin lymphoma	Moskowitz C.H.; Nadamane A.; Masszi T.; Agura E.; Holowiecki J.; Abidi M.H.; Chen A.I.; Stiff P.J.; Gianni A.M.; Carella A.M.; Osmanov D.; Bachanova V.; Sweetenham J.; Sureda A.; Huebner D.; Larsen E.K.; Hunder N.N.H.; Walewski J.	Blood. 2014;124
17.	Moskowitz 2015	Punkty końcowe	Brak nowych/innych wyników niż ujęte w publikacji głównej badania AETHERA	The aethera trial: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of brentuximab vedotin in the treatment of patients at risk of progression following autologous stem cell transplant for hodgkin lymphoma	Moskowitz CH; Nadamane A; Masszi T; Agura E; Holowiecki J; Abidi MH; Chen A; Stiff PJ; Gianni AM; Carella AM; et al.	Biology of blood and marrow transplantation. 2015;21:S28
18.	Nagle 2017	Metodyka	Badanie retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów opublikowane wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego	Brentuximab-induced peripheral neuropathy: Risk factors and patient experiences	Nagle S.; Strelec L.E.; Loren A.W.; Landsburg D.J.; Nasta S.; Mato A.R.; Schuster S.J.; Svoboda J.	Journal of Clinical Oncology. 2017;35
19.	Ramsey 2015	Punkty końcowe	Brak nowych/innych wyników niż ujęte w publikacji pełnotekstowej dotyczącej jakości życia w badaniu AETHERA	Quality of life EQ-5D results from the aethera trial: a phase 3 study of brentuximab vedotin consolidation following autologous stem cell transplant for HL	Ramsey S; Nadamane A; Masszi T; Holowiecki J; Abidi M; Chen A; Stiff P; Viviani S; Zhu Y; Bonthapally V; et al.	Haematologica.. 2015;100:577-578

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
20.	Roth 2014	Metodyka	Model ekonomiczny	Cost-effectiveness assessment of brentuximab vedotin to prevent progression following autologous stem cell transplant in hodgkin lymphoma in the united states	Roth J.A.; Carlson J.J.; Ramsey S.D.	Blood. 2014;124
21.	Tsirigotis 2016	Populacja	Pacjenci po allo-SCT	Brentuximab vedotin in combination with or without donor lymphocyte infusion for patients with Hodgkin lymphoma after allogeneic stem cell transplantation	Tsirigotis, P; Danylesko, I; Gkirkas, K; Shem-Tov, N; Yerushalmi, R; Stamouli, M; Avigdor, A; Spyridonidis, A; Gauthier, J; Goldstein, G; Apostolidis, J; Mohty, M; Shimoni, A; Nagler, A	Bone Marrow Transplant. 2016 Oct;51(10):1313-1317. doi: 10.1038/bmt.2016.129. Epub 2016 May 16
22.	Wagner-Johnston 2014	Metodyka	Opis pojedynczego przypadku	Erratum: Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with Hodgkin lymphoma treated with brentuximab vedotin	Wagner-Johnston N.D.; Bartlett N.L.; Cashen A.; Berger J.R.	Leukemia and Lymphoma. 2014;55:229

## Aneks B. Charakterystyka badania AETHERA

### AETHERA

Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo BV w porównaniu z PLC (obserwacja pacjenta) jako leczenie konsolidujące u pacjentów z chłoniakiem Hodgkina z obecnością ekspresji CD30 (HL CD30+), u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po przebytych ASCT

Badanie w toku. W ramach badania przeprowadzono trzy analizy pośrednie (IA):

IA1: Mediana okresu obserwacji: 30 mies. (2,5 roku); zakres 0–50 mies., data *cut-off*: 18 sierpnia 2014 roku

IA2: Okres obserwacji: 36 mies. (3 lata), data *cut-off*: bd

IA3: Okres obserwacji: 60 mies. (5 lat), data *cut-off*: 15 listopada 2017 roku

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Dorośli pacjenci (≥18 rok życia);</li> <li>2) Histologicznie potwierdzony klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. <i>classical Hodgkin's lymphoma</i>);</li> <li>3) Przebyte wcześniejsza terapia wysokodawkowa oraz ASCT<sup>a</sup> (w ciągu ostatnich 30–45 dni przed przyjęciem pierwszej dawki);</li> <li>4) Obecność przynajmniej 1 czynnika zwiększającego ryzyko progresji po ASCT: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierwotnie oporny HL (niepowodzenie w osiągnięciu CR stwierdzone przez badacza),</li> <li>• Nawrotowy HL z remisją trwającą &lt;12 mies.,</li> <li>• Umieszczenie pozawązłowe choroby w momencie rozpoczęcia CTH ratunkowej przed ASCT;</li> </ul> </li> <li>5) Uzyskanie CR, PR lub SD po CTH ratunkowej przed ASCT;</li> <li>6) Prawidłowe funkcjonowanie wątroby, nerek i szpiku kostnego potwierdzone hematologicznymi i chemicznymi wynikami badań laboratoryjnych;</li> <li>7) Stan sprawności 0–1 wg ECOG;</li> <li>8) Zgoda pacjenta na udział w badaniu.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Wcześniejsza terapia BV;</li> <li>2) Wcześniejsze przebyte allogenicznego przeszczepu komórek (allo-SCT);</li> <li>3) Inny pierwotny nowotwór w wywiadzie, który nie był w remisji przez co najmniej 3 lata;</li> <li>4) Stosowana obecnie lub po ASCT terapia innymi systemowymi środkami przeciwnowotworowymi lub będącymi w trakcie badań klinicznych;</li> <li>5) Pacjenci, u których najlepszą odpowiedź kliniczną po CTH ratunkowej bezpośrednio przed ASCT określono jako PD.</li> </ol>		
Oceniane punkty końcowe			
<p><b>I-rzędowy PK:</b> przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji</p> <p><b>Pozostałe PK:</b> przeżycie całkowite pacjentów (OS), toksyczność terapii, jakość życia, oceniano także kolejne stosowane terapie i czas do otrzymania kolejnych terapii (TTST/TTSST, analiza <i>post-hoc</i> w ocenie badacza)</p>			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	BV	PLC	
Liczba pacjentów	165	164	
Rasa biała (%)	153 (93%)	156 (95%)	
Wiek w latach, mediana (zakres)	33 (18–71)	32 (18–76)	
Odsetek mężczyzn (%)	46%	59%	
Centralnie potwierdzony HL	96%	95%	
Ocena ogólnej sprawności wg ECOG (%)	0	87 (53%)	97 (59%)
	1	77 (47%)	67 (41%)
	2	1 (1%)	0 (0%)
Liczba wcześniejszych systemowych terapii ratunkowych (%)	1	94 (57%)	86 (52%)
	≥2	71 (43%)	78 (48%)
>1 wcześniejszy ASCT (%)	5 (3%)	10 (6%)	
Czas od ASCT do otrzymania pierwszej dawki, dni (zakres)	41 (28–49)	41 (30–51)	
Terapia w I linii (%)	ABVD	119 (72%)	129 (79%)

AETHERA			
	<b>BEACOPP</b>	26 (16%)	20 (12%)
	<b>Inna</b>	20 (12%)	15 (9%)
<b>Schemat leczenia przygotowującego do ASCT (%)</b>	<b>BEAM</b>	106 (64%)	96 (59%)
	<b>CBV</b>	13 (8%)	22 (13%)
	<b>Inne</b>	46 (28%)	46 (28%)
	<b>Naświetlania ogółem</b>	11 (7%)	10 (6%)
	<b>Oporny</b>	99 (60%)	97 (59%)
<b>Status choroby po terapii I linii (%)</b>	<b>Nawrotowy &lt;12 mies.</b>	53 (32%)	54 (33%)
	<b>Nawrotowy ≥12 mies.</b>	13 (8%)	13 (8%)
	<b>CR</b>	61 (37%)	62 (38%)
<b>Najlepsza odpowiedź uzyskana na terapię ratunkową przed ASCT (%)</b>	<b>PR</b>	57 (35%)	56 (34%)
	<b>SD</b>	47 (28%)	46 (28%)
	<b>Fluorodeoksyglukoza: wynik pozytywny</b>	64 (39%)	51 (31%)
<b>Status PET przed ASCT (%)</b>	<b>Fluorodeoksyglukoza: wynik negatywny</b>	56 (34%)	57 (35%)
	<b>Nieznany</b>	45 (27%)	56 (34%)
	<b>Umiejscowienie pozawęzłowe w trakcie nawrotu przed ASCT (%)</b>	54 (33%)	53 (32%)
<b>Objawy nieswoiste (tzw. objawy B) po terapii I linii (%)</b>	47 (28%)	40 (24%)	
Interwencja i komparator			
<b>Schemat leczenia</b>	<b>BV</b>	<b>PLC</b>	
<b>Interwencje (dawkowanie)</b>	Dożylnie 1,8 mg/kg w 1. dniu 3-tygodniowego cyklu, przez maksymalnie 16 cykli.	Dożylnie w 1. dniu 3-tygodniowego cyklu, przez maksymalnie 16 cykli.	
<b>Okres leczenia</b>	Mediana okresu leczenia: 47,9 tyg.* Mediana otrzymanych 3-tygodniowych cykli leczenia: 15	Mediana okresu leczenia: 47,4 tyg.* Mediana otrzymanych 3-tygodniowych cykli leczenia: 15	
<b>Okres obserwacji</b>	IA1: Mediana okresu obserwacji: 30 mies. (2,5 roku) zakres 0–50 mies., data <i>cutoff</i> : 18 sierpnia 2014 roku IA2: Okres obserwacji: 36 mies. (3 lata), data <i>cutoff</i> : bd IA3: Okres obserwacji: 60 mies. (5 lat), data <i>cutoff</i> : 15 listopada 2017 roku		
<b>Cross-over</b>	Pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby (potwierdzona radiograficznie zgodnie z kryteriami ustalonymi przez badacza) mieli możliwość otrzymania terapii BV (przez bezpośredni dostęp do leku lub w ramach innego badania klinicznego) lub innych terapii.		
<b>Uwagi</b>	Stosowano profilaktykę infekcji po ASCT (tj. profilaktykę wirusa <i>herpes simplex</i> , wirusa <i>varicella-zoster</i> oraz <i>Pneumocystis jirovecii</i> ), dozwolone było również stosowanie leków z grupy czynników wzrostu oraz produktów krwiopochodnych. Możliwe były modyfikacje dawkowania leków.		

<b>AETHERA</b>		
<b>Metodyka (ocena wiarygodności)</b>		
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMIT</b>	IIA	
<b>Metoda randomizacji</b>	TAK; blokowa z wykorzystaniem systemu komputerowego w układzie 1:1, ze stratyfikacją ze względu na najlepszą uzyskaną odpowiedź po zakończeniu CTH ratunkowej (CR vs PR vs SD) oraz ze względu na status choroby po terapii I linii (HL oporny vs nawrotowy <12 mies. vs nawrotowy ≥12 mies.)	
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Niejasne (brak danych o metodzie ukrycia kodu alokacji)	
<b>Zaślepienie w badaniu</b>	TAK (pacjent, lekarz, badacz, osoba oceniająca wyniki)	
<b>Utrata z badania n (%)</b>	<u>Dane na dzień (cut-off) 18 sierpnia 2014 roku (IA1):</u>	<u>Dane na dzień (cut-off) 18 sierpnia 2014 roku (IA1):</u>
	Zaprzestanie terapii:	Zaprzestanie terapii:
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ogółem: 165/165 (100%),</li> <li>• z powodu zakończenia przewidywanych 16 cykli leczenia: 78/165 (47%),</li> <li>• z powodu progresji choroby: 24/165 (15%),</li> <li>• z powodu AE: 54/165 (33%),</li> <li>• z powodu wycofania zgody przez pacjenta: 9/165 (5%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ogółem: 164/164 (100%),</li> <li>• z powodu zakończenia przewidywanych 16 cykli leczenia: 81/164 (49%),</li> <li>• z powodu progresji choroby: 69/164 (42%),</li> <li>• z powodu AE: 10/164 (6%)</li> <li>• z powodu wycofania zgody przez pacjenta: 4/164 (2%)</li> </ul>
	Pacjenci pozostający w długoterminowej obserwacji (follow-up): 122/165 (74%)	Pacjenci pozostający w długoterminowej obserwacji (follow-up): 129/164 (79%)
<b>IA2:</b>	• z powodu AE: 54/165 (33%)	• z powodu AE: bd
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>	
<b>Metoda analizy wyników</b>	Sk: ITT Bp: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku) <sup>b</sup>	
<b>Lokalizacja badania</b>	Badanie wieloośrodkowe (78 ośrodków): Bułgaria, Czechy, Francja, Niemcy, Węgry, Włochy, Polska, Rumunia, Rosja, Serbia, Hiszpania, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone	
<b>Sponsor badania</b>	Seattle Genetics i Takeda Pharmaceuticals International	
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skuteczność terapii                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PFS – czas wolny od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>), definiowany jako czas od randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu pacjenta z jakiegokolwiek powodu, zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami dla chłoniaków<sup>c</sup> – w ocenie badacza oraz niezależnej komisji,</li> <li>○ OS - przeżycie całkowite pacjentów (ang. <i>overall survival</i>), definiowany jako czas od randomizacji do zgonu pacjenta z jakiegokolwiek powodu,</li> <li>○ Następne terapie i czas do następnych terapii (TTST/TTSSST, ang. <i>time to subsequent treatment / time to second subsequent treatment</i>; analiza <i>post-hoc</i> w ocenie badacza),</li> </ul> </li> <li>• Toksyczność terapii – kryteria NCI CTCAE v.4,</li> <li>• Jakość życia – kwestionariusz EQ-5D i EQ-VAS</li> </ul>	

ABVD – schemat CTH: doksorubicyna + bleomycyna + winblastyna + dakarbazyna; ASCT – autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *autologous stem cell transplantation*); BEACOPP – schemat CTH: bleomycyna + etopozyd + doksorubicyna + cyklofosfamid + winkrystyna + prokarbazyna + prednizon; BEAM – schemat CTH: karmustyna + etopozyd + cytarabina + melfalan; CBV – schemat CTH: cyklofosfamid + karmustyna + etopozyd; CR – całkowita remisja (ang. *complete remission*); CTH – chemioterapia; PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*); PET – badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (ang. *positron emission tomography*); IA – analiza pośrednia (ang. *interim analysis*); PR – częściowa remisja (ang. *partial remission*), SD – stabilna choroba (ang. *stable disease*); TTST/TTSSST – czas do kolejnej / 2-giej terapii lub zgonu (ang. *time to subsequent treatment / time to second subsequent treatment*);

\* Dane pochodzą z raportu EMA 2016.

a) Włączano również pacjentów, którzy przeszli >1 ASCT.

b) 2 pacjentów z grupy PLC przyjęło BV.

c) Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (2007) [24].



**Tabela 29.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego badania AETHERA na podstawie *Cochrane Handbook***

Obszar	Ryzyko	Uzasadnienie
<b>Proces randomizacji</b>	Niskie	Podano informację o randomizacji i o jej metodzie: randomizacja blokowa w układzie 1:1 (z wykorzystaniem systemu komputerowego) ze stratyfikacją ze względu na najlepszą uzyskaną odpowiedź po zakończeniu chemioterapii ratunkowej oraz ze względu na status choroby po terapii I linii
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	Niskie	Zastosowano centralny system alokacji
<b>Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego</b>	Niskie	Podwójne zaślepienie w badaniu zastosowane w prawidłowy sposób
<b>Zaślepienie oceny wyników</b>	Niskie	Zastosowano zaślepienie osób oceniających wyniki przeprowadzone w sposób poprawny
<b>Kompletność danych</b>	Niskie	Kompletnie raportowane dane końcowe, podano pełną informację o utracie pacjentów z badania, podano informację o metodzie imputacji brakujących danych
<b>Selektywne raportowanie wyników</b>	Niskie	Pomimo, braku dostępu do protokołu badania, wyniki wszystkich istotnych punktów końcowych przedstawione w raporcie z badania. Wszystkie punkty końcowe określone w celach badania raportowane w sposób poprawny.
<b>Inne</b>	Niskie	Badanie wolne od innych błędów systematycznych

## Aneks C. Pozostałe wyniki badania AETHERA

### C.1. Analiza w podgrupach

Tabela 30.

Estymowanie odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji (PFS) w zależności od liczby czynników ryzyka dla porównania BV vs PLC w terapii konsolidującej HL CD30+ – analiza post-hoc

Czas od randomizacji	Liczba czynników ryzyka	BV		PLC	
		N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
<b>Ocena niezależnej komisji*</b>					
1 rok	≥2	144	75% [67; 82]	136	52% [43; 60]
	≥3	82	71% [59; 80]	84	45% [33; 56]
2 lata	≥2	144	64% [56; 72]	136	45% [36; 54]
	≥3	82	60% [48; 70]	84	34% [23; 46]
<b>Ocena badacza**</b>					
2 lata	≥2	144	67% [58; 74]	136	37% [29; 45]
	≥3	82	60% [48; 70]	84	25% [16; 35]
3 lata	≥2	144	63% [54; 70]	136	36% [28; 44]
	≥3	82	57% [46; 67]	84	24% [15; 34]

Czynniki ryzyka: pierwotnie oporny HL lub nawrót w ciągu <12 mies. od zakończenia terapii I linii, PR lub SD jako najlepsza uzyskana odpowiedź po ostatniej terapii ratunkowej, umiejscowienie pozawęzłowe w trakcie nawrotu przed ASCT, objawy nieswoiste (tzw. objawy B) w trakcie nawrotu przed ASCT, ≥2 wcześniejsze terapie ratunkowe.

\* Dane pochodzą z raportu EMA 2016.

\*\* Dane pochodzą z publikacji Gautam 2018.

Tabela 31.

Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla porównania BV vs PLC w terapii konsolidującej HL CD30+ w ocenie badacza – w subpopulacji pacjentów z pierwotnie opornym HL

Podgrupa	Liczba pacjentów w podgrupie	BV vs PLC	
		HR [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Liczba wcześniejszych terapii przed ASCT	2	0,79 [0,44; 1,40]	0,255
	>2	<b>0,39 [0,22; 0,71]</b>	
Objawy nieswoiste (tzw. objawy B) po niepowodzeniu terapii 1. linii	Tak	<b>0,36 [0,19; 0,72]</b>	0,332
	Nie	0,63 [0,38; 1,04]	
Umiejscowienie pozawęzłowe w trakcie nawrotu przed ASCT	Tak	<b>0,37 [0,18; 0,78]</b>	0,394
	Nie	<b>0,61 [0,37; 0,98]</b>	

Mediana okresu obserwacji: 2,5 roku.

Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Moskowitz 2015b.

## C.2. Ekspozycja na leczenie

**Tabela 32.**  
Pacjenci biorący udział w badaniu dla porównania BV vs PLC w terapii konsolidującej HL CD30+

Kontynuowanie terapii	BV	PLC
	n/N (%)	n/N (%)
Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia	0/165 (0%)	4/164 (2%) <sup>a</sup>
Pacjenci, którzy otrzymali leczenie	165/165 (100%)	160/164 (98%)
Pacjenci utraceni z badania ( <i>off study</i> ) w momencie <i>cut-off</i>	6/165 (4%) <sup>b</sup>	5/164 (3%) <sup>c</sup>
Pacjenci, którzy otrzymali 16 cykli leczenia	78/165 (47%)	81/164 (49%)
Pacjenci włączeni do długoterminowej obserwacji ( <i>long-term follow-up</i> )	159/165 (96%)	159/164 (97%)
Pacjenci pozostający w długoterminowej obserwacji ( <i>in long-term follow-up</i> ) w momencie <i>cut-off</i>	122/165 (74%)	129/164 (79%)

Stan na dzień 18 sierpnia 2014 (*cut-off*). Mediana okresu obserwacji: 2,5 roku.

a) W tym 2 pacjentów nie otrzymało żadnej przypisanej interwencji, a 2 pacjentów otrzymało nieprzypisaną interwencję (BV).

b) W tym 4 pacjentów wycofało zgodę, a 2 pacjentów zmarło.

c) Wszyscy utraceni z badania pacjenci wycofali zgodę.

**Tabela 33.**  
Zaprzestanie terapii dla porównania BV vs PLC w terapii konsolidującej HL CD30+

Przyczyna zaprzestania terapii	BV	PLC	BV vs PLC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNI/NNH [95% CI]
Progresja choroby	24/165 (15%)	69/164 (42%)	<b>0,35 [0,23; 0,52]</b>	<b>NNT = 4 [3; 6]</b>
Zdarzenia niepożądane	54/165 (33%)	10/164 (6%)	<b>5,37 [2,83; 10,17]</b>	<b>NNH = 3 [2; 5]</b>
Otrzymanie wszystkich (16) cykli leczenia	78/165 (47%)	81/164 (49%)	ND	ND
Decyzja pacjenta	9/165 (5%)	4/164 (2%)	ND	ND

Mediana okresu obserwacji: 2,5 roku.

**Tabela 34.**  
Pacjenci utraceni z długoterminowej obserwacji (*off long-term follow-up*) w momencie *cut-off* dla porównania BV vs PLC w terapii konsolidującej HL CD30+

Przyczyna utraty z długoterminowej obserwacji	BV	PLC	BV vs PLC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Ogółem	43/159 (27%)	35/159 (22%)	1,23 [0,83; 1,81]	0,05 [-0,04; 0,14]
Zgon	28/159 (18%)	25/159 (16%)	1,12 [0,68; 1,83]	0,02 [-0,06; 0,10]
Wycofanie zgody	10/159 (6%)	8/159 (5%)	1,25 [0,51; 3,08]	0,01 [-0,04; 0,06]
Utrata z badania	5/159 (3%)	2/159 (1%)	2,50 [0,49; 12,70]	0,02 [-0,01; 0,05]

Stan na dzień 18 sierpnia 2014 (*cut-off*). Mediana okresu obserwacji: 2,5 roku

Dane pochodzą z raportu EMA 2016.

**Tabela 35.**  
**Ekspozycja na leczenie dla porównania BV vs PLC w terapii konsolidującej HL CD30+**

Punkt końcowy	BV			PLC		
	N	Mediana (IQR)	SD	N	Mediana (IQR)	SD
Ekspozycja na leczenie [tyg.]*	167	47,9 (bd)	bd	160	47,4 (bd)	bd
Ekspozycja na leczenie [liczba otrzymanych 3-tygodniowych cykli leczenia]	167	15 (bd)	bd	160	15 (bd)	bd

bd – brak danych

Mediana okresu obserwacji: 2,5 roku

\* Dane pochodzą z raportu EMA 2016.

### C.3. Terapie otrzymane po progresji / nawrocie choroby

**Tabela 36.**  
**Kolejne terapie stosowane po progresji / nawrocie leczenia w grupach BV i PLC**

Terapia		BV n/N (%)	PLC n/N (%)
<b>Kolejna terapia: ogółem*</b>			
	<b>Ogółem</b>	51/165 (31%)	85/164 (52%)
<b>SCT</b>	<b>Ogółem</b>	13/165 (8%)	24/164 (15%)
	<b>Allo-SCT</b>	12/165 (7%)	23/164 (14%)
	<b>Monoterapia BV</b>	8/165 (5%)	72/164 (44%)
	<b>Terapia skojarzona zawierająca BV</b>	1/165 (1%)	1/164 (1%)
	<b>Terapia skojarzona</b>	35/165 (21%)	34/164 (21%)
	<b>Monoterapia</b>	22/165 (13%)	22/164 (13%)
	<b>Radioterapia</b>	22/165 (13%)	23/164 (14%)
	<b>Infuzja limfocytów dawcy</b>	2/165 (1%)	1/164 (1%)
	<b>Inna</b>	1/165 (1%)	2/164 (1%)
<b>Kolejna terapia: pierwsza terapia*</b>			
	<b>Allo-SCT</b>	3/165 (2%)	0/164 (0%)
	<b>Monoterapia BV</b>	3/165 (2%)	63/164 (38%)
	<b>Terapia skojarzona zawierająca BV</b>	1/165 (1%)	0/164 (0%)
	<b>Terapia skojarzona</b>	27/165 (16%)	12/164 (7%)
	<b>Monoterapia</b>	7/165 (4%)	5/164 (3%)
	<b>Radioterapia</b>	10/165 (6%)	4/164 (2%)
	<b>Inna</b>	0/165 (0%)	1/164 (1%)
<b>Kolejna terapia: druga terapia**</b>			
	<b>SCT</b>	19/165 (12%)	35/164 (21%)
	<b>Monoterapia BV</b>	10/165 (6%) <sup>a</sup>	77/164 (47%)
<b>Terapia skojarzona</b>	<b>Ogółem</b>	38/165 (23%)	46/164 (28%)
	<b>Zawierająca BV</b>	2/165 (1%)	2/164 (1%)

Terapia		BV n/N (%)	PLC n/N (%)
<b>Monoterapia (inna niż BV)</b>		24/165 (15%)	33/164 (20%)
<b>Radioterapia</b>		25/165 (15%)	29/164 (18%)
<b>Inna</b>	<b>Ogółem</b>	3/165 (2%)	4/164 (2%)
	<b>Infuzja limfocytów dawcy</b>	2/165 (1%)	2/164 (1%)

Allo-SCT – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *allogenic stem cell transplantation*); ORR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *overall response rate*); SCT – przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *stem cell transplantation*)

\* Mediana okresu obserwacji: 2,5 roku

\*\* Czas trwania okresu obserwacji: 5 lat.

a) Wśród 10 pacjentów, którzy ponownie otrzymywali BV, ORR wynosił 6% (CR: 4 pacjentów, PR: 2 pacjentów, SD:1 pacjent, PD:1 pacjent, nieznanne: 2 pacjentów).

## Aneks D. Formularz do oceny ryzyka błędu badań RCT

Tabela 37. Formularz do oceny Ryzyka Błędu (ang. *Risk of Bias, RoB*) badań RCT zaproponowany przez Cochrane

Ocena w skali RoB dla randomizowanych badań klinicznych		
Kryterium - domena	Ocena autora przeglądu	Ocena
<b>Proces randomizacji (błąd selekcji)</b>	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do opracowania sekwencji przydziału chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę jej skuteczności, to jest wygenerowania wyjściowo porównywalnych grup. (badania quasi-RCT muszą być ocenione jako „wysokiego ryzyka”)
<b>Ukrycie kodu alokacji (błąd selekcji)</b>	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do utajnienia informacji o przydziale chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę możliwości przewidzenia przydziału chorych do grup przed lub w trakcie alokacji.
<b>Zaślepienie uczestników i personelu (błąd wykonania)</b>	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia uczestników badania i badaczy co do badanego i stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wszelkie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna.
<b>Zaślepienie osób oceniających wyniki (błąd detekcji)</b>	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia osób oceniających wyniki co do stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wszelkie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna.
<b>Niekompletność wyników (błąd utraty)</b>	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać w jakim stopniu dane dla każdego głównego punktu końcowego były kompletne oraz jak przedstawiały się wyłączenia chorych z badania z poszczególnych przyczyn.
<b>Selektywne raportowanie wyników (błąd raportowania)</b>	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwość selektywnego raportowania wyników.
<b>Inny rodzaj błędu (błąd nieuwzględniony powyżej)</b>	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać inne aspekty badania mogące być źródłem błędów.

**Tabela 38.**  
**Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane**

<b>Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB</b>	
<b>PROCES RANDOMIZACJI</b>	
Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego procesu randomizacji.	
<b>Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji.</b>	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób losowy wykorzystując kod randomizacji wygenerowany za pomocą metody opisanej jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabela liczb losowych (<i>random number table</i>);</li> <li>• System komputerowy (<i>computer random number generator</i>);</li> <li>• Rzut monetą (<i>coin tossing</i>);</li> <li>• Tasowanie kart lub kopert (<i>shuffling cards or envelopes</i>);</li> <li>• Rzut kośćmi (<i>throwing dice</i>);</li> <li>• Losowanie, np. poprzez ciągnięcie słomek (<i>drawing of lots</i>);</li> <li>• Minimalizacja*.</li> </ul> <p>*Minimalizacja przeprowadzona z pominięciem losowej selekcji jest poprawną metodą przydziału pacjentów do grup.</p>
<b>Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów selekcji.</b>	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób nielosowy, wykorzystując kod wygenerowany za pomocą metody opartej na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selekcji na podstawie parzystych lub nieparzystych dat urodzenia;</li> <li>• Selekcji na podstawie daty rejestracji;</li> <li>• Selekcji na podstawie numeru kartoteki.</li> </ul> <p>Inne, rzadziej stosowane, metody obarczone wysokim ryzykiem błędów selekcji to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selekcja na podstawie oceny lekarza;</li> <li>• Selekcja na podstawie preferencji uczestnika;</li> <li>• Selekcja na podstawie wyników testów laboratoryjnych;</li> <li>• Selekcja na podstawie dostępności interwencji.</li> </ul>
<b>Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów selekcji.</b>	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji.
<b>UKRYCIE KODU ALOKACJI</b>	
Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego ukrycia kodu alokacji.	
<b>Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji.</b>	<p>Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci nie znają przydziału do grupy, poprzez zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Centralnego systemu alokacji (telefonicznie, internetowo, alokacja kontrolowana przez aptekę);</li> <li>• Ponumerowanych opakowań leków nieróżniących się wyglądem;</li> <li>• Ponumerowanych, nieprzeźroczystych i zapieczętowanych kopert.</li> </ul>
<b>Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów selekcji.</b>	<p>Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci mogą poznać przydział do grupy. Podczas przydziału do grup zastosowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Otwarty system alokacji (np. listy kodów);</li> <li>• Koperty zawierające kod alokacji nie zostały odpowiednio zabezpieczone (np. koperty nie są ponumerowane, zapieczętowane lub są przeźroczyste);</li> <li>• System oparty na dacie urodzenia;</li> <li>• System oparty na numerze kartoteki;</li> <li>• Jakikolwiek inny proces niegwarantującym poufności procesu alokacji.</li> </ul>
<b>Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów selekcji.</b>	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji. Sytuacja taka ma miejsce w przypadku braku opisu szczegółów procesu alokacji (np. kody przydzielone za pomocą kopert, jednak brak informacji dotyczącej ich numerowania, nieprzeźroczystości i zapieczętowania).

### Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB

#### ZAŚLEPIENIE UCZESTNIKÓW I PERSONELU

Błędy wykonania wynikające ze znajomości kodów alokacji przez uczestników badania i lekarzy.

Którekolwiek z poniższych:

- |   |   |
|---|---|
| <b>Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów wykonania.</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Brak lub niekompletne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie nie wpływa na wyn k badania;</li><li>• Podwójne zaślepienie przeprowadzone poprawnie, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.</li></ul> |
|---|---|

Którekolwiek z poniższych:

- |  |  |
|--|--|
| <b>Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów wykonania.</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie wpływa na wynik badania;</li><li>• Podwójne zaślepienie przeprowadzone niepoprawnie, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem wykonania.</li></ul> |
|--|--|

Którekolwiek z poniższych:

- |  |   |
|--|---|
| <b>Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów wykonania.</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów wykonania;</li><li>• W badaniu nie poruszono tematu wpływu podwójnego zaślepienia na wyn ki.</li></ul> |
|--|---|

#### ZAŚLEPIENIE OSÓB OCENIAJĄCYCH WYNIKI

Błędy detekcji wynikające ze znajomości kodu alokacji przez osoby oceniające wyn ki badań.

Którekolwiek z poniższych:

- |  |   |
|--|---|
| <b>Kryteria określające niskie ryzyko błędów detekcji.</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie osoby oceniającej wyn ki w przypadku, gdy zaślepienie nie wpływa na wynik badania;</li><li>• Poprawne zaślepienie osób oceniających wyniki badań, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.</li></ul> |
|--|---|

Którekolwiek z poniższych:

- |   |  |
|---|--|
| <b>Kryteria określające wysokie ryzyko błędów detekcji.</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Brak zaślepienia osób oceniających wyn ki w przypadku, gdy zaślepienie wpływa na wynik badania;</li><li>• Zaślepienie osób oceniających wyniki badań przeprowadzone w sposób niepoprawny, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem detekcji.</li></ul> |
|---|--|

Którekolwiek z poniższych:

- |   |   |
|---|---|
| <b>Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów detekcji.</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów detekcji;</li><li>• W badaniu nie poruszono tematu zaślepienia osób oceniających wyn ki.</li></ul> |
|---|---|

#### NIEKOMPLETNOŚĆ WYNIKÓW WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Błąd z utraty wynikający z niekompletności danych włączonych do analizy.

Którekolwiek z poniższych:

- |  |  |
|--|--|
| <b>Kryteria określające niskie ryzyko błędów utraty.</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Brak utraty z badania;</li><li>• Przyczyny utraty z badania nie są związane z ocenianym wynikiem;</li><li>• Utrata z badania rozłożona jest w sposób równomierny w analizowanych grupach, przyczyny utraty z badania są podobne;</li><li>• W przypadku dychotomicznych punktów końcowych odsetek brakujących wyników jest niewielki w porównaniu z obserwowanym ryzykiem zdarzeń i nie wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji;</li><li>• W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników nie wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;</li><li>• Imputacja przeprowadzona przy użyciu poprawnych metod.</li></ul> |
|--|--|



### Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB

Którekolwiek z poniższych:

#### Kryteria określające wysokie ryzyko błędów utraty.

- Przyczyny utraty z badania mogą być związane z ocenianym wynikiem (nierównomierna utrata w grupach badanych, nierównomierny rozkład przyczyny utraty w grupach badanych);
- W przypadku dychotomicznych punktów końcowych brakujące wyniki wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji;
- W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;
- W analizie „as treated” zastosowana interwencja jest przeprowadzona z odstępstwami w stosunku do interwencji przypisanej podczas randomizacji;
- Potencjalnie błędne przeprowadzenie imputacji.

Którekolwiek z poniższych:

#### Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów utraty.

- Brak dostatecznych informacji dotyczących utraty lub wykluczenia z badania by określić ryzyko błędów utraty (brak informacji na temat liczby randomizowanych pacjentów, brak informacji na temat przyczyn utraty z badania);
- W badaniu nie poruszono tematu wpływu niekompletności danych na oceniany wynik.

### RAPORTOWANIE WYNIKÓW

Błędy raportowania wynikające z wybiórczego sposobu opisywania i przedstawiania wyników.

Którekolwiek z poniższych:

#### Kryteria określające niskie ryzyko błędów raportowania.

- Dostępny protokół badania wymienia pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe istotne z punktu widzenia analizy. Wyniki prezentowane są w sposób z góry założony w protokole;
- Pomimo, iż protokół badania jest niedostępny wyniki wszystkich istotnych punktów końcowych są dostępne w raporcie z badania.

Którekolwiek z poniższych:

#### Kryteria określające wysokie ryzyko błędów raportowania.

- Raport nie zawiera wyników wszystkich pierwszorzędowych punktów końcowych;
- Wyniki jednego lub więcej pierwszorzędowych punktów końcowych podawane są w podzbiorach danych, lub przy użyciu miar i metod niesprecyzowanych w protokole;
- Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych nie został z góry sprecyzowany w protokole. Nie dotyczy to uzasadnionych przypadków np. oceny nieprzewidzianych działań niepożądanych;
- Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych podany jest w sposób niekompletny, przez co nie można wykorzystać go w meta-analizie;
- Wyniki istotnych punktów końcowych oczekiwanych z perspektywy podejmowanej tematyki nie są zawarte w raporcie z badań.

#### Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów raportowania.

Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć badanie do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów raportowania. Sytuacja ta dotyczy większości badań.

### INNE RODZAJE OGRANICZEŃ BADAŃ

Błędy nieuwzględnione powyżej.

#### Kryteria określające niskie ryzyko błędów.

Badanie wydaje się być pozbawione innych błędów.

#### Kryteria określające wysokie ryzyko błędów.

Istnieje przynajmniej jeden czynnik wskazujący istnienie błędów, np.:

- Potencjalne źródła błędów wynikające ze sposobu zaprojektowania badań;
- Potencjalne ryzyko sfałszowania badań;
- Inne.

#### Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów.

Istnieje prawdopodobieństwo błędów, jednak:

- Brak dostatecznych informacji pozwalających ocenić wagę istniejących błędów;
- Brak przesłanek lub dowodów świadczących o tym, że zidentyfikowany problem prowadzi do błędów.