



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku
Adcetris (brentuksymab vedotin)
w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych
na chłoniaki CD30+ (ICD-10 C81; C84.5)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.48.2021

Data ukończenia: 9 grudnia 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Takeda Pharma Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AITL	chłoniak z komórek T angioimmunoblastyczny (ang. angioimmunoblastic T-cell lymphoma)
AKL	analiza kliniczna
ALCL	chłoniak z dużych komórek anaplastyczny (ang. anaplastic large cell lymphoma)
allo-HSCT	przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplant)
ALT/ALAT	aminotransferaza alaninowa
ANC	bezwzględna liczba neutrofilów (ang. absolute neutrophil count)
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCT/ auto-HSCT	autologiczna transplantacja komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplant)
AST/AspAT	aminotransferaza asparaginianowa;
ATLL	białaczka/chłoniak z komórek T dorosłych (ang. adult T-cell leukemia/lymphoma)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
b/d	brak danych
BICR	zaślepiiony komitet centralny (ang. Blinded Independent Central Review)
BV	brentuksymab vedotin
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD30+	ekspresja cząsteczki będącej markerem powierzchniowym komórek Hodgkina i Reed-Sternberga
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CHB	cena hurtowa brutto
CHOEP	schemat chemioterapii: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon i etopozyd
CHOP	schemat chemioterapii: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon
CHP	schemat chemioterapii: cyklofosfamid, doksorubicyna i prednizon
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CR	całkowita odpowiedź (ang. complete response)
CTH	chemioterapia
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
EATL	chłoniak z komórek T związany z enteropatią (ang. enteropathy-associated T-cell lymphoma);
ECOG	skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group;
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GGN	górną granicą normy;
HAS	Haute Autorité de Santé

HR	iloraz ryzyka/hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
i.v.	dożylnie (łac. in venam)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IFRT	radioterapia pól zajętych (ang. involved-field radiotherapy)
IPI	Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (ang. International Prognostic Index)
IPSS	Międzynarodowy System Oceny Prognostycznej (ang. International Prognostic Scoring System);
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. Intention-to-treat)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974, 981)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory serca (left ventricular ejection fraction)
LY	lata życia (ang. life years)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MF	ziarniniak grzybiasty (ang. mycosis fungoides)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n/o	nie odnotowano
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
p.o.	doustnie (łac. per os)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PET	pozytonowa tomografia emisyjna (ang. positron emission tomography)
PFS	czas przeżycia bez progresji (ang. progression free survival)
PKB	produkt krajowy brutto
PML	postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. progressive multifocal leuoencephalopathy)
PN	neuropatia obwodowa (ang. peripheral neuropathy)
PTCL	chłoniak z obwodowych komórek (ang. peripheral T-cell lymphoma)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)

Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
sALCL	układowy chłoniak z dużych komórek anaplastyczny (ang. systemic anaplastic large cell lymphoma)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SMC	Scottish Medicine Consortium
TEAE	zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse event)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TK	tomografia komputerowa
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1285, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	20
3.5. Refundowane technologie medyczne	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę	21
4. Ocena analizy klinicznej	23
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	25
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	27
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	29
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	29
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	29
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	35
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	41
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	41

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	44
4.3.	Komentarz Agencji	47
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	49
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	49
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy	49
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	50
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	56
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	56
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	56
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	57
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	58
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy	60
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	61
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	62
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	62
5.4.	Komentarz Agencji	62
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	64
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	64
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy.....	64
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	65
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	67
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	67
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy	68
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	69
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	70
6.4.	Komentarz Agencji	71
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę.....	72
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	73
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	74
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	76
11.	Kluczowe informacje i wnioski	77
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	83
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	85
14.	Źródła.....	86
15.	Załączniki.....	88

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 29.09.2021
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1139.2021.23.PRU

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Adcetris (brentuksymab vedotin), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 05909991004545;
- we wskazaniu: w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na chłoniaki CD30+ (ICD-10 C81; C84.5)”
-

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

- lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na system ochrony zdrowia
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny:

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dania

Wnioskodawca:

Takeda Pharma Sp. z o.o.
ul. Prosta 68
00-838 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 29.09.2021 r., znak PLR. 4500.1139.2021.23.PRU (data wpływu do AOTMiT 29.09.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Adcetris (brentuksymab vedotin), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 05909991004545;

w ramach programu lekowego we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 05.11.2021 r. znak OT.4231.48.2021.MPo.8. (data odbioru 08.11.2021 r.) Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Pismo z wyjaśnieniami poruszanych kwestii zostało przekazane Agencji w dniu 29.11.2021 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego: „Adcetris (brentuksymab w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek”, Wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 18.11.2021 r..
- Analiza kliniczna: „Adcetris (brentuksymab w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek”, Wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 18.11.2021 r.
- Analiza ekonomiczna: „Adcetris (brentuksymab w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek”, Wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 18.11.2021 r.
- Analiza wpływu na budżet: „Adcetris (brentuksymab w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek”, Wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 18.11.2021 r.
- Analiza racjonalizacyjna: „Adcetris (brentuksymab w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek”, Wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 18.11.2021 r.

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Adcetris

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Adcetris, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 05909991004545;
Kod ATC	Kod ATC: L01XC12 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe; inne leki przeciwnowotworowe; przeciwciała monoklonalne.
Substancja czynna	brentuksymab vedotin
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na chłoniaki CD30+ (ICD-10 C81; C84.5)”
Dawkowanie	Wcześniej nieleczony sALCL W leczeniu skojarzonym z chemioterapią (cyklofosamid [C], doksorubicyna [H] i prednizon [P], [CHP]) zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie przez 6 do 8 cykli. Główna profilaktyka ze wspomaganie czynnikiem wzrostu (G-CSF), stosowana od podania pierwszej dawki, jest zalecana u wszystkich pacjentów z wcześniej nieleczonym sALCL, u których stosowane jest leczenie skojarzone. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) poszczególnych leków stosowanych w chemioterapii i podawanych w skojarzeniu z produktem ADCETRIS u pacjentów z wcześniej nieleczonym sALCL.
Droga podania	Produkt leczniczy Adcetris jest przeznaczony do podawania dożylnego.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Brentuksymab vedotin stanowi koniugat przeciwciała i leku (ang. antibody drug conjugate, ADC), który transportuje lek przeciwnowotworowy powodujący wybiórczo apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30. Dane niekliniczne sugerują, że aktywność biologiczna brentuksymabu vedotin wynika z procesu wielostopniowego. Wiązanie ADC do CD30 na powierzchni komórek zapoczątkowuje internalizację kompleksu ADC-CD30, który następnie przenika do przestrzeni lizosomalnej. W obrębie komórki poprzez rozkład proteolityczny uwalniana jest pojedyncza substancja czynna MMAE. Wiązanie MMAE z tubuliną rozrywa sieć mikrotubuli w obrębie komórki, indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego i powoduje apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30.

Źródło: ChPL Adcetris

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego – Adcetris

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data pierwszego pozwolenia: 25.10.2012 r. EMA Data ostatniego przedłużenia: 16.09.2021 r. EMA Oceniane wskazanie zostało zatwierdzone decyzją Komisji dnia 12.05.2020 r.*
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Chłoniak ziarniczy (chłoniak Hodgkina)</u> ADCETRIS jest wskazany do stosowania u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z chłoniakiem ziarniczym (chłoniakiem Hodgkina, ang. Hodgkin's lymphoma) CD30+ w IV stadium zaawansowania choroby w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (AVD). ADCETRIS jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych (ang. autologous stem cell transplant, ASCT).

	<p>ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarnicznym CD30+:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. po ASCT, lub 2. po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia. <p><u>Układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek</u></p> <p>ADCETRIS w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (CHP) jest wskazany do stosowania u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (ang. systemic anaplastic large cell lymphoma, sALCL).</p> <p>ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym sALCL.</p> <p><u>Skórny chłoniak T-komórkowy</u></p> <p>ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze skórnym chłoniakiem T-komórkowym CD30+ (ang. cutaneous T-cell lymphoma, CTCL), u których stosowano uprzednio co najmniej 1 leczenie systemowe.</p>
Status leku sierocego	Tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)</p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unjnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <p>Przeprowadzić badanie z jednym ramieniem w podobnej populacji pacjentów jak populacja pacjentów z sALCL, oceniające odsetek odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi, odsetek (drugiego) ASCT i dane z subpopulacji (z włączeniem, ale niekoniecznie ograniczone do stanu i wieku pacjentów z ALK) w oparciu o protokół badania uzgodniony z CHMP (badanie C25006). Termin: Raport końcowy: 4. kw. 2021.</p>

*https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/adcetris-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf [dostęp: 19.11.2021 r.]

Źródło: ChPL Adcetris

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Adcetris we wskazaniu: w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

Produkt leczniczy Adcetris był wcześniej przedmiotem oceny w AOTMiT we wskazaniach szerszych niż wnioskowane oraz analogicznych do wnioskowanego.

Poniżej przedstawiono szczegóły wcześniejszych ocen Agencji dotyczących układowego chłoniaka anaplastycznego (sALCL) z dużych komórek oraz dla obwodowych chłoniaków z komórek T oraz zastosowania Adcetris w ramach programu lekowego w leczeniu chłoniaków CD30+.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Opinie RP oraz Opinie Prezesa AOTMiT
Adcetris (brentuksymab vedotin) we wskazaniu: agresywny chłoniak z obwodowych limfocytów T CD30+ (ICD-10: C84.4)	
Opinia Rady Przejrzystości nr 165/2020 z dnia 6.07.2020 r.	„Rada Przejrzystości <u>uważa za niezasadne</u> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Adcetris (brentuximab vedotin), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, ampulka á 50 mg we wskazaniu: agresywny chłoniak z obwodowych limfocytów T CD30+ (ICD-10: C84.4).”
Opinia AOTMiT nr 81/2020 z dnia 10.07.2020 r.	<p>„Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 357) <u>opiniuje negatywnie</u> zasadność finansowania ze środków publicznych leku Adcetris (brentuksymab vedotin), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, ampulka á 50 mg we wskazaniu: agresywny chłoniak z obwodowych limfocytów T CD30+ (ICD-10: C84.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Uzasadnienie opinii Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Adcetris (brentuksymab vedotin), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, ampulka á 50 mg we wskazaniu: agresywny chłoniak z obwodowych limfocytów T CD30+ (ICD-10: C84.4) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>W opiniowanym przypadku wzięto pod uwagę fakt, że nie odnaleziono dowodów naukowych oceniających schemat leczenia przewidziany we wniosku, tj. leczenie skojarzone brentuksymabem vedotin z gemcytabiną oraz cytarabiną lub ze schematem HD-MTX/IV AC.”</p>

Nr i data wydania	Opinie RP oraz Opinie Prezesa AOTMiT
Adcetris (brentuksymab vedotin) we wskazaniu: układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T CD30+ (ICD-10: C84.5) u pacjenta z przeciwwskazaniami do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych	
Opinia Rady Przejrzystości nr 132/2019 z dnia 20.05.2019 r.	„Rada Przejrzystości <u>uznaje za zasadne</u> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Adcetris (brentuximab vedotin), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, fio ka à 50 mg, we wskazaniu: układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T CD30+ (ICD-10: C84.5) u pacjenta z przeciwwskazaniami do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych, pod warunkiem udokumentowania nawrotu choroby lub oporności na dotychczas stosowane leczenie.”
Opinia AOTMiT nr 38/2019 z dnia 24.05.2019 r.	„Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784) <u>opiniuje pozytywnie</u> zasadność finansowania ze środków publicznych leku Adcetris (brentuximab vedotin), we wskazaniu: układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T CD30+ (ICD-10: C84.5) z przeciwwskazaniami do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Uzasadnienie opinii: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.”
Adcetris (brentuksymab vedotin) w ramach programu lekowego: Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD 30 (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 136/2015 z dnia 26.10.2015 r.	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin), 50 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka, kod EAN: 5909991004545, we wskazaniach: 1. leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarnicznym (chłoniakiem Hodgkina) CD30+: <ul style="list-style-type: none"> • po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szp ku lub • po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy autologiczny przeszczep komórek macierzystych lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia, 2. leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek, w ramach programu lekowego: „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”. Jednocześnie, Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin), 50 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka, kod EAN: 5909991004545, we wskazaniach: 1. leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarnicznym (chłoniakiem Hodgkina) CD30+: <ul style="list-style-type: none"> • po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szp ku lub • po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy autologiczny przeszczep komórek macierzystych lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia, 2. leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek, w ramach programu lekowego: „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”, pod warunkiem sprecyzowania zapisów programu lekowego, zgodnie z uwagami przedstawionymi w uzasadnieniu stanowiska. Rada, jednocześnie, nie akceptuje proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 83/2015 z dnia 28.10.2015 r.	Prezes Agencji <u>rekomenduje</u> objęcie refundacją produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin), 50 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka, kod EAN: 5909991004545, we wskazaniu: Choroba Hodgkina, pod warunkiem doprecyzowania kryteriów włączenia do programu lekowego, zgodnie z którymi będą to dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarnicznym CD30+ po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (ASCT) szpiku lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia, u których nastąpiła progresja choroby. Prezes Agencji <u>nie rekomenduje</u> objęcia refundacją produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin), 50 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka, kod EAN: 5909991004545 we wskazaniu: układowy anaplastyczny chłoniak z dużych komórek C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”. Uzasadnienie rekomendacji Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe dla brentuksymabu vedotin, uważa za zasadne jego finansowanie ze środków publicznych tylko w jednym ze wskazań objętych proponowanym programem lekowym, tj. chorobie Hodgkina.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDAKTOWANE]
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	istniejąca grupa limitowa - 1142.0 Brentuksymab vedotin.
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

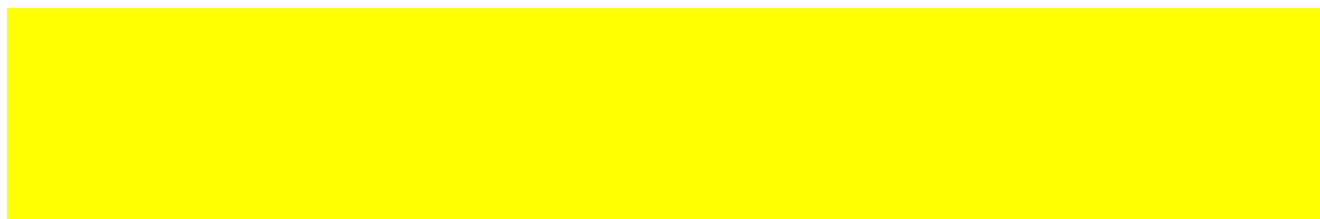
Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na chłoniaki CD30+ (ICD-10 C81; C84.5)”
Kryteria kwalifikacji	Do leczenia brentuksymabem vedotin w ramach programu kwalifikują się pacjenci z potwierdzonym histologicznie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (sALCL) spełniający kryterium 1) albo 2): 1) chory z wcześniej nieleczonym sALCL, terapia brentuksymabem vedotin w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (CHP): a) sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
Określenie czasu leczenia w programie	Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów włączenia i kryteriów zakończenia udziału w programie. Chorzy stosujący brentuksymab vedotin: a) powinni otrzymywać maksymalnie 16 cykli; b) w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (CHP) powinni otrzymywać maksymalnie 8 cykli.
Kryteria wykluczenia z programu	1.3.2 terapia brentuksymabem vedotin w skojarzeniu z CHP 1) Wystąpienie objawów nadwrażliwości na brentuksymab vedotin lub którykolwiek ze składników preparatu; 2) Progresja choroby podczas leczenia (wg kryteriów zawartych w kol. 3 ust. 4), nie wcześniej niż po dwóch cyklach leczenia; 3) Podanie ośmiu cykli leczenia w ciągu około roku; 4) Cięża.

Skróty: ECOG - skala oceny stanu ogólnego pacjenta na podstawie kryteriów zaproponowanych przez specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie



Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Lek Adcetris ma być objęty refundacją w ramach programu lekowego B.77. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Adcetris, będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie. Proponowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest zakwalifikowanie produktu leczniczego Adcetris w ocenianym wskazaniu do istniejącej grupy limitowej 1142.0 *Brentuksymab vedotin*. W ramach grupy limitowej 1142.0 *Brentuksymab vedotin* refundowany jest produkt leczniczy Adcetris w programie lekowym B.77 „Leczenie chorych na chłoniaki CD30+ (ICD-10 C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)” oraz w programie lekowym B.66 „Leczenie chorych na pierwotne chłoniaki skórne T – komórkowe (ICD-10 C84 – Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T)”. Propozycja zgodna z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.

3.2. Problem zdrowotny

ICD-10 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T

Definiowanie problemu zdrowotnego

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

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

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

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

Etiologia i patogenezę

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

Obraz kliniczny

ALCL cechuje zajęcie węzłów chłonnych obwodowych, śródpiersiowych lub brzusznych. Objawia się rozwojem bezbolesnych i powiększonych węzłów chłonnych, zwłaszcza szyjnych i pachowych. Uogólnione objawy to m.in. utrata łaknienia, zmęczenie oraz gorączka, ubytek masy ciała i nocne poty (objawy B). Zajęcie śródpiersia objawia się kaszlem, dusznościami i (lub) obrzękami. ALCL może też zająć okolice pozawęzłowe takie jak kości, szpik kostny, tkankę podskórną, płuca, śledzionę i wątrobę.

Epidemiologia

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

ALCL stanowi około 3% chłoniaków niezziarnicznych u osób dorosłych i 10% do 20% chłoniaków u dzieci. Jego częstość występowania nie jest znana. Podtyp ALK- częściej dotyka starszych chorych powyżej wieku 40 lat.

Częstość występowania chłoniaków nie-Hodgkina zależy od obszaru geograficznego (największa w Europie i USA) i wynosi 2-18/100 000 mężczyzn i 1-11/100 000 kobiet. Zapadalność stale rosła od początku XXI w., obecnie wydaje się stabilna. W Polsce występuje kilkanaście nowych przypadków zachorowań na 100 000 mieszkańców rocznie. Pierwszy szczyt zachorowań przypada na 2. i 3. dekadę życia, a drugi na 6. i 7. dekadę życia. Większość NHL to rozrosty limfocytów B (86% przypadków), rzadziej limfocytów T (12% przypadków) i naturalnych komórek cytotoksycznych (2% przypadków).

Rozpoznanie

Badania histologiczne

Ostateczne rozpoznanie NHL ustala się wyłącznie na podstawie badania histologicznego. W tym celu pobiera się węzeł chłonny lub wycinek zajętego narządu. ALCL ALK+ występuje głównie u osób <30 r.ż. i stanowi 2/3 przypadków ALCL. Utkanie chłoniaka tworzą duże, polimorficzne komórki CD30+ z podkowiastym lub nerkowatym jądrem, charakterystyczna jest obecność licznych granulocytów i makrofagów. Komórki chłoniakowe często przypominają komórki Reed i Sternberga oraz komórki Hodgkina. Niekiedy w obrazie histopatologicznym dominują histiocyty.

Badania cytogenetyczne i molekularne

Markerem molekularnym choroby w badaniu FISH jest translokacja t(2,5) lub rzadziej t(1,2), których produktem jest białko fuzyjne o aktywności kinazy tyrozynowej. ALCL ALK- nie różni się morfologicznie od postaci ALK+, ale występuje zwykle u chorych w średnim i starszym wieku oraz cechuje się bardziej agresywnym przebiegiem klinicznym. U 30% chorych stwierdza się rearanżację genu DUSP22.

Badanie immunohistochemiczne

W przypadku podejrzenia NHL ocenę histologiczną należy rozszerzyć o badania immunohistochemiczne węzła chłonnego lub zajętego narządu, które różnicują chłoniaki. Obecność markerów pan-T (CD2, CD3, CD7) pozwala na określenie przynależności liniowej danego klonu chłoniakowego do komórek T.

W celu wyboru optymalnej metody leczenia oraz umożliwienie oceny jego skuteczności rozpoznanie histopatologiczne uzupełnia się oceną stopnia zaawansowania choroby wg zmodyfikowanej klasyfikacji chłoniaków pierwotnie węzłowych z Ann Arbor. W 2013 roku, podczas 12. Międzynarodowej Konferencji Chłoniaków Złośliwych w Lugano, sformułowano modyfikację tej klasyfikacji. W obecnej wersji klasyfikacja ta od 2014 roku funkcjonuje pod nazwą klasyfikacja Lugano.

Tabela 6. Stopień zaawansowania klinicznego chłoniaków wg skali Lugano – zmodyfikowana klasyfikacja z Ann Arbor

Stopień	Zmiany węzłowe	Zmiany pozawęzłowe (E)
Ograniczony		
I	Jeden węzeł chłonny lub grupa węzłów przyległych	Pojedyncza zmiana pozawęzłowa bez zajęcia węzłów chłonnych
II/	Dwie lub więcej grup węzłowych po tej samej stronie przepony	Stopień I lub II dla zmian węzłowych z ograniczonym umiejscowieniem pozawęzłowym przez ciągłość
II masywny*	Stopień II, jak wyżej, ze zmianą masywną	Nie dotyczy
Zaawansowany**		
III	Węzły po obu stronach przepony; węzły powyżej przepony i zajęcie śledziony	Nie dotyczy
IV	Dodatkowe zajęcie narządu pozalimfatycznego niesąsiadującego z zajętymi węzłami chłonnymi	Nie dotyczy

* – Stopień II ze zmianą masywną (ang. bu ky) uważa się za chorobę ograniczoną lub zaawansowaną zależnie od typu histologicznego chłoniaka i liczby czynników rokowniczych;

** – Zaawansowanie choroby jest oceniane w PET-CT w przypadku chłoniaków awidnych i w CT w przypadku chłoniaków nieawidnych. Migdałki, pierścień Waldeyera i śledzionę uznaje się za tkankę limfatyczną

Źródło: Lech-Marañda 2015

W celu wyboru optymalnej metody leczenia oraz umożliwienie oceny jego skuteczności rozpoznanie histopatologiczne uzupełnia się także określeniem czynników rokowniczych wchodzących w zakres międzynarodowego wskaźnika rokowniczego (ang. International Prognostic Index, IPI) dla chłoniaków agresywnych lub innych indeksów w zależności od typu chłoniaka.

Tabela 7. Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy (IPI) dla agresywnych chłoniaków nie-Hodgkina

Czynnik rokowniczy	Parametr różnicujący
Wiek chorego	≤60 lat vs >60 lat
Stan sprawności chorego wg kryteriów ECOG (ang. <i>Eastern Cooperative Study Group</i>)	<2 vs ≥2
Zaawansowanie kliniczne chłoniaka	I/II vs III/IV
Liczba pozawęzłowych lokalizacji chłoniaka	≤1 vs >1
Aktywność LDH (dehydrogenazy mleczanowej) w surowicy	≤norma vs >norma
Grupa ryzyka	Liczba obciążających czynników
Małego	≤1
Pośrednio małego	2
Pośrednio dużego	3
Dużego	≥4

Źródło: opracowanie na podstawie <https://www.mp.pl/interna/table/B16.15.13-2>. [dostęp: 08.11.2021]

Rokowanie

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

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

Monitorowanie postępów choroby

Rutynowe wykonywanie badań obrazowych w ramach obserwacji po leczeniu chorych na chłoniaki nie jest zalecane. Badania takie należy wykonywać jedynie w razie występowania wskazań klinicznych. Nawrót chłoniaka w tym samym lub innym podtypie WHO trzeba zawsze potwierdzić za pomocą badania histologicznego. W przypadku chłoniaków, w których szansa na wyleczenie jest duża (większość chłoniaków agresywnych), częstość wizyt kontrolnych po uzyskaniu całkowitej remisji powinna się zmieniać – na początku co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata (wówczas istnieje największe ryzyko wznowy), następnie co pół roku przez kolejne 3 lata. Po 5 latach zaleca się wizyty raz w roku w celu oceny pod kątem późnego nawrotu i następstw przebytej terapii.

Leczenie

Chemioterapia oparta na antracyklinie, np. protokół CHOP (cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednison) lub protokoły zbliżone do CHOP stanowią terapię pierwszego rzutu. Można ją połączyć z radioterapią tylko w chorobie I/II stopnia zaawansowania. U pacjentów pediatrycznych stosuje się osobne protokoły podobne do tych stosowanych w chłoniakach z komórek B z innymi lekami, takimi jak metotreksat, etopozyd i cytarabina. Można też stosować terapię dużymi dawkami leków a następnie przeprowadzić przeszczep autologicznych komórek macierzystych. Takie postępowanie stosowane jest z reguły w przypadkach nawrotu lub jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów ze złym rokowaniem. Można podać leczenie skojarzone przeciwciał z chemioterapeutykami (brentuksymab vedotin) jeśli przynajmniej jeden protokół chemioterapeutyczny był nieskuteczny.

Źródło: Raport OT.422.38.2019, OrphaNet 2014, Szczeklik 2020

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego do terapii produktem leczniczym Adcetris mają być kwalifikowani pacjenci z wcześniej nieleczonym układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek. Dodatkowo pacjenci muszą spełniać wymóg sprawności w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG.

W trakcie prac nad AWA uzyskano dane z bazy NFZ, udostępnionej Agencji, dotyczące liczby osób z rozpoznaniem wg kodu ICD-10 C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T. Zgodnie z danymi NFZ można wskazać,

że w 2020 roku liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C84.5 wyniosła 624, z czego dorośli pacjenci to 606 osób. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C84.5 leczonych za pomocą terapii skojarzonej: doksorubicyna, winkrystyna, bez substancji etopozyd (w założeniu odpowiadająca schematowi CHOP) w 2020 roku wyniosła 87, natomiast liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C84.5 leczonych za pomocą terapii skojarzonej: doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd (w założeniu odpowiadająca schematowi CHOEP) wyniosła 29 pacjentów. Uzyskane dane przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 8. Liczba osób dorosłych z rozpoznaniem wg kod ICD-10 C84.5

Parametr	2018	2019	2020	2021 (1 połowa)
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C84.5	592	619	624	438
Liczba pacjentów powyżej 18 r.ż. z rozpoznaniem ICD-10 C84.5	580	603	606	419
Liczba pacjentów powyżej 18 r.ż. z rozpoznaniem ICD-10 C84.5 leczonych za pomocą terapii skojarzonej: doksorubicyna, winkrystyna*, bez substancji etopozyd	72	76	87	44
Liczba pacjentów powyżej 18 r.ż. z rozpoznaniem ICD-10 C84.5 leczonych za pomocą terapii skojarzonej: doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd*	26	30	29	22

*Leki podane w odstępie maksymalnie trzech dni

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 05.11.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie miejsca ocenianej terapii w algorytmie leczenia sALCL oraz wskazanie komparatorów. Zastosowano następujące słowa kluczowe: „systemic anaplastic large cell lymphoma” / „T-cell lymphoma” / „sALCL” / „guidelines”. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>);
 - Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>);
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>);
 - European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (<https://www.eortc.org/>);
- amerykańskie:
 - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>);

Korzystano również z wyszukiwarki google. Na potrzeby niniejszego raportu odnaleziono i opisano 3 dokumenty: wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 r., wytyczne europejskie European Society for Medical Oncology z 2015 r. oraz wytyczne amerykańskie National Comprehensive Cancer Network z 2021 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
PTOK 2020 (Polska)	<p>Zalecenia dotyczące nowotworów z dojrzałymi komórkami T i NK</p> <p><u>Terapia I linii</u></p> <p>Leczenie nowotworów z dojrzałymi komórkami T</p> <ul style="list-style-type: none"> • u chorych na wczesną postać (stopień I – CS I) bez zmiany masywnej (<7,5 cm) zaleca się zastosowanie 3-4 cykli CHOP z uzupełniającą radioterapią zajętej okolicy (ISRT) w dawce 35-40 Gy na okolice o dobrej tolerancji radioterapii (pachwina, pacha, szyja) [IB]. W przypadku lokalizacji choroby w obszarach,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>w których występuje duże ryzyko pojawienia się wczesnej lub późnej toksyczności po radioterapii, alternatywą dla leczenia skojarzonego może być wyłączna chemioterapia 6 cyklami CHOP [IA];</p> <ul style="list-style-type: none"> • u chorych na wczesną postać (stopień II – CS II) bez zmiany masywnej (<7,5 cm) zaleca się zastosowanie 6 cykli CHOP [IA]; • u chorych na wczesną postać (stopnie I-II – CS I-II) ze zmianą masywną (≥7,5 cm) zaleca się zastosowanie 6 cykli CHOP z uzupełniającą ISRT w dawce 35-40 Gy, na obszary masywnej zmiany (ang. bulky) [IB]; • w przypadku postaci zaawansowanej (stopnie III-IV – CS III-IV) należy zastosować 6-8 cykli CHOP co 21 dni (CHOP-21), których wariantami u chorych poniżej 65. roku życia mogą być CHOEP-21 lub CHOEP-14 [IA]. W celu konsolidacji remisji można rozważyć zastosowanie — z wyjątkiem chorych na ALCL ALK+ — wysokodawkowanej CTH wspomaganą auto-HSCT, zwłaszcza w ramach protokołów badań klinicznych [IIIB]; • u chorych z czynnikami ryzyka zajęcia OUN powinno się rozważyć profilaktykę [IIB]; • pacjentom niekwalifikującym się do leczenia radykalnego można zalecać monoterapię gemcytabiną lub bendamustyną. <p>Obecnie trwa randomizowane badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność i toksyczność skojarzenia BV z CHP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna) versus CHOP u wcześniej nieleczonych chorych na nowotwory z dojrzałych komórek T CD30+ (ECHELON-2, NCT01777152).</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: brak informacji <u>Źródło finansowania</u>: brak informacji <u>Poziomy jakości dowodów naukowych</u>: brak informacji</p>
Rekomendacje zagraniczne	
ESMO 2015 (Europa)	<p>Zalecenia dotyczą diagnostyki, leczenia i obserwacji pacjentów z chłoniakiem z obwodowych komórek T.</p> <p><u>Terapia I linii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • strategię leczenia powinny być dostosowane do czynników takich jak: wiek, wynik IPI, choroby współistniejące, które określają możliwość zakwalifikowania pacjentów do schematów leczenia wykorzystujących zintensyfikowane dawki; • zaleca się włączenie pacjentów do badań klinicznych, jeśli jest taka możliwość. <p>Chorzy z nowo rozpoznany PTCL (postać węzłowa stadium I):</p> <ul style="list-style-type: none"> • skrócony harmonogram chemioterapii (np. 3 cykle), a następnie radioterapia z intencją wyleczenia. Najczęściej stosowany schemat to CHOP lub jego inne warianty. <p>Chorzy z nowo rozpoznany PTCL (postać węzłowa stadium II-IV):</p> <p>PTCL-NOS, AITL, ALCL ALK-, ALCL ALK+</p> <ul style="list-style-type: none"> • CHOEP 14x6, u chorych w wieku poniżej 60 lat z ALCL ALK+ (dodatek etopozydu do CHOP) wykazał pewne korzyści w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń, ale brak korzyści w przypadku OS; • u chorych z PTCL wcześniej nieleczonych, schemat 6 cykli CHOEP co 2 tygodnie, a następnie auto-HSCT wykazały wysoki wskaźnik odpowiedzi ORR=82% i CR=52%; • na podstawie dostępnych danych, schemat CHOEP ze zintensyfikowaną dawką, a następnie auto-HSCT u chorych wrażliwych na chemioterapię i kwalifikujących się do przeszczepienia stanowi podejście terapeutyczne oparte na dowodach naukowych, które można zastosować poza badaniem klinicznym [III, B]; • wypróbowano inne schematy m.in. kombinacje platyny i gemcytabiny, jednak badania kliniczne nie przyniosły oczekiwanych efektów; • u chorych na ALCL ALK+ z profilem wysokiego ryzyka (np. IPI >2) w przypadku konsolidacji należy rozważyć autoSCT, natomiast nie jest ono zalecane u chorych o niskim profilu ryzyka; • u chorych na ALCL ALK- wrażliwych na chemioterapię, u których osiągnięto odpowiedź całkowitą lub częściową kwalifikujących się do przeszczepienia zalecane jest przeprowadzenia autoSCT; • u osłabionych chorych, którzy nie kwalifikują się do schematów intensywnej chemioterapii, można rozważyć mniej toksyczne metody leczenia, tj. schematy monoterapii, np. z gemcytabiną lub bendamustyną. <p>Dodatkowo istnieje możliwość radioterapii.</p> <p><u>Konflikt interesów</u> – autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów <u>Źródło finansowania</u> – brak informacji <u>Poziomy dowodów</u>:</p> <p><i>I - Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędny) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędny (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</i></p> <p><i>III - Prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><u>Siła rekomendacji</u>:</p> <p><i>A - Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane</i></p> <p><i>B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>C – Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższające ryzyka lub wady (zdarzenia niepożądane, koszty itp.)</i>
NCCN 2021 (USA)	<p>Zalecenia dotyczące chłoniaków z dojrzałych komórek T i</p> <p><u>Terapia I linii</u></p> <p>ALCL ALK+ (stopień I, II):</p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia wieloskładnikowa - 6 cykli +/- ISRT • chemioterapia wieloskładnikowa 3-4 cykle + ISRT [siła rekomendacji: 2B]. <ul style="list-style-type: none"> ▪ BV+CHP [siła rekomendacji: 1]; ▪ CHOP [siła rekomendacji: 2A]; ▪ CHOEP (etopozyd p.o. w dawce 200 mg/kg2 można zastąpić w dniu 2 i 3 etopozydem podanym i.v., należy rozważyć podzielenie dziennych dawek etopozydu p.o. >200 mg) [siła rekomendacji: 2A]; ▪ EPOCH z dostosowaniem dawki [siła rekomendacji: 2A]; <p>Leczenie konsolidacyjne w I. linii leczenia</p> <p>Należy rozważyć konsolidację terapią wysokodawkową i ratunkowym autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych [siła rekomendacji: 2A].</p> <p>ALCL ALK+ (stopień III, IV):</p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia wieloskładnikowa (6 cykli) – terapie jak wskazane powyżej dla sALCL. <p>Leczenie konsolidacyjne w I. linii leczenia.</p> <p>Należy rozważyć konsolidację terapią wysokodawkową i ratunkowym autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych u chorych z grupy wysokiego ryzyka wg IPI będących w stanie całkowitej odpowiedzi na leczenie [siła rekomendacji: 2A].</p> <p>ALCL ALK- (stopień I-IV):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ALCL ALK- z rearanżacją DUSP22 związane jest z podobnym rokowaniem do podtypu ALK+ dlatego można rozważyć leczenie zgodnie z algorytmem dla ALCL ALK+; • udział w badaniach klinicznych (preferowane) lub chemioterapia wieloskładnikowa (6 cykli) +/- ISRT – terapie jak wskazane powyżej dla sALCL. <p>Po 3-4 cyklach należy ponownie ocenić stopień zaawansowania choroby z wykorzystaniem PET/CT (pozytonowa tomografia emisyjna, preferowane) lub C/A/P CT (ang. chest/abdomen/pelvis CT – tomografia komputerowa klatki piersiowej/brzucha/miednicy) z kontrastem.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznych źródeł finansowania pochodzących od przemysłu farmaceutycznego</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>1 - W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji;</p> <p>2A - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji;</p> <p>2B - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji;</p> <p>3 - W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</p>

Skróty: ALCL (anaplastic large cell lymphoma) — chłoniak z dużych komórek anaplastyczny, auto-HSCT – autologiczna transplantacja komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation), CD30+ – ekspersja cząsteczki będącej markerem powierzchniowym komórek Hodgkina i Reed-Sternberga, CHOEP - cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon, etopozyd, CHOP - cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon, CTH – chemioterapia, ESMO – European Society for Medical Oncology, IFRT – radioterapia pól zajętych (ang. involved-field radiotherapy), NCCN – National Comprehensive Cancer Network, PTCL (peripheral T-cell lymphoma) — chłoniak z obwodowych komórek T, PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.

Rekomendacje NCCN 2021 jako preferowaną I linię leczenia zalecają stosowanie brentuksymabu vedotin – BV w skojarzeniu z CHP u pacjentów z sALCL z podtypem ALK+ i ALK-. Natomiast wytyczne polskie PTOK 2020 zaznaczają, iż obecnie trwa randomizowane badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność i toksyczność skojarzenia BV z CHP vs CHOP u wcześniej nieleczonych chorych na nowotwory z dojrzałych komórek T CD30+ (ECHELON-2, NCT01777152). Należy zaznaczyć, że wytyczne ESMO 2015 zostały opublikowane przed rejestracją leku Adcetris w ocenianym wskazaniu, natomiast rekomendacje PTOK 2020 zostały opublikowane 14 dni po zarejestrowaniu leku Adcetris w ocenianym wskazaniu.

Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują na możliwość zastosowania w I linii, jako jednej z opcji terapeutycznych, schematu chemioterapii CHOP - cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon oraz CHOEP - cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon (w wytycznych PTOK 2020 oraz ESMO 2015 sprecyzowano, że schemat CHOEP można stosować odpowiednio u pacjentów poniżej 65 r.ż. i 60 r.ż.). Wytyczne wskazują na możliwość leczenia dodatkowo uzupełniającą radioterapią zajętej okolicy, u wybranych pacjentów.

Wytyczne PTOK 2020 i ESMO 2015 rekomendują rozważenie w przypadku chorych, którzy nie kwalifikują się do schematów intensywnej chemioterapii zastosowanie monoterapii np. gemcytabiną lub bendamustyną. Wszystkie wytyczne zalecają także udział pacjentów w badaniach klinicznych.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do pięciu ekspertów klinicznych i jednego stowarzyszenia pacjenckiego. Do dnia publikacji AWA otrzymano opinię od jednego eksperta klinicznego, która spełniała kryteria dot. konfliktów interesów. Szczegóły opinii przedstawiono poniżej.

Tabela 10. Opinie ekspertów klinicznych

Ekspert	Aktualnie stosowane technologie	Odsetek pacjentów stosujących		Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	
Prof. dr hab. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Chemioterapia wielolekowa wg międzynarodowego programu ALCL-99 i pochodnych.*	-	-	-

*Chemioterapia ALCL-99: bloki chemioterapii wielolekowej opierające się na następujących lekach: deksametazon, cyklofosfamid, metotreksat, ifosfamid, cytarabina, etopozyd, doksorubicyna, winblastyna, leki podawane dożylnie

Tabela 11. Opinie ekspertów klinicznych

Prof. dr hab. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?
<i>W 2021r program międzynarodowy ALCL-99 (lub jego modyfikacje) dla dzieci z ALCL jest akceptowany w Europie.</i>
Istotny klinicznie punkt końcowy
<i>Progresja choroby i zgon.</i>
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego
<i>Brak progresji choroby i przeżycie.</i>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?
Czy znane są Państwu dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.10.2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach chemioterapii (katalog C) we wskazaniu ICD 10 C84.5 (inne i nieokreślone chłoniaki T): bleomycyna, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, kladrybina, cyklofosfamid, cytarabina,

dakarbazyne, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, ifosfamid, melfalan, merkaptopuryna, metotreksat, pegaspargaza, tiotepa, tioguanina, winkrystyna, pleryksafor, mitoksantron;

- w ramach chemioterapii (katalog C) we wskazaniu ICD 10 C84.5 (inne i nieokreślone chłoniaki T z wyszczególnieniem pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe): bendamustyna, gemcytabina;
- w ramach programu lekowego B.77 we wskazaniu ICD 10 C84.5: „Leczenie chorych na chłoniaki CD30+ (C81; C84.5)” z wyszczególnieniem pacjentów z chłoniakiem Hodgkina CD30+ (HL) – nawrotowy lub oporny na leczenie HL lub chory po ASCT ze zwiększonym ryzykiem nawrotu lub progresji choroby; lub układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek CD30+ (sALCL) – nawrotowy lub oporny na leczenie sALCL: brentuksymab vedotin.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Adcetris we wnioskowanym wskazaniu wskazał schemat chemioterapii CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) oraz CHOEP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon). W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się Wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon)	Zgodnie z analizami Wnioskodawcy opcje terapeutyczne w zdefiniowanej populacji w I linii leczenia zostały wybrane na podstawie analizy wytycznych klinicznych wiodących organizacji, zarówno polskich jak i zagranicznych. Wytyczne wykazały następujące opcje: schemat CHOP, schemat CHOEP (zalecany u chorych poniżej 65 lat), brentuksymab vedotin oraz gemcytabinę lub bendamustynę (u pacjentów nie kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii).	Wybór zasadny
CHOEP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon)	Podsumowując technologie alternatywne dla brentuksymab vedotin w I linii leczenia zgodnie z powyższymi informacjami oraz zgodnie z aktualną refundacją w Polsce są schematy CHOP i CHOEP.	

Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych oraz dostępność technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, wybór komparatorów należy uznać za zasadny.

W analizie klinicznej przedstawiono wyniki porównania BV+CHP vs CHOP (porównanie bezpośrednie na podstawie badania ECHELON-2). W ramach przeglądu Wnioskodawca nie zidentyfikował badań bezpośrednio porównujących skuteczność BV vs CHOEP, dlatego podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego. W tym celu wykonano przegląd systematyczny dla CHOEP w poszukiwaniu badań RCT obejmujących wnioskowaną populację. Kryteria selekcji były tożsame z kryteriami w zakresie populacji, punktów końcowych oraz metodyki (wyłączono jedynie opracowania wtórne) jak dla pierwotnego wyszukiwania. Wyszukiwano badań, w których interwencją był schemat chemioterapii CHOEP a komparatorem schemat CHOP. Nie odnaleziono badań, które spełniałoby kryteria włączenia do porównania pośredniego.

W analizie ekonomicznej porównano BV+CHP vs CHOP. Natomiast w AWB przyjęto, iż BV+CHP będzie przejmował udziały CHOP. Można wskazać, że głównym komparatorem, spójnym dla trzech analiz (AKL, AE i AWB) jest schemat CHOP.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii preparatu Adcetris (brentuksymab vedotin) stosowanego w skojarzeniu ze schematem chemioterapii CHP (cyklofosfamid, doksorubicyna, prednizon) u wcześniej nieleczonych pacjentów z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek.


Wnioskodawca podzielił kryteria włączenia na trzy części:

- etap I dotyczący przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- etap II dotyczący przeszukania baz dodatkowych. W ramach podetapu IIa Wnioskodawca przeszukał stronę EMA pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań pierwotnych włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb zostały przeszukane dodatkowe bazy pod kątem uzupełniającej analizy bezpieczeństwa ocenianej interwencji;

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji jakie przyjął Wnioskodawca do przeglądu systematycznego dla etapu I, tj. wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych. Kryteria selekcji z etapu II znajdują się w AKL Wnioskodawcy w rozdz. 3.4.2.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Wcześniej nieleczeni dorośli chorzy z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek. Komentarz: do analizy włączano badania, w których chorzy ze zdiagnozowanym sALCL stanowili co najmniej 75% ($\pm 5\%$) wszystkich chorych włączonych do badania.	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy wcześniej leczeni.	
Interwencja	Brentuksymab vedotin stosowany zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) ADCETRIS®</i> , tj. w leczeniu skojarzonym z chemioterapią (cyklofosfamid [C], doksorubicyna [H] i prednizon [P], [CHP]) w dawce 1,8 mg/kg podawanej we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie przez 6 do 8 cykli.	Inna niż wymieniona, np. BV stosowany w innych dawkach/schematach terapeutycznych.	
Komparatory	Schemat CHOP: <ul style="list-style-type: none"> • cyklofosfamid: 750 mg/m² IV w 1. dniu; • doksorubicyna: 50 mg/m² IV w 1. dniu; • winkrystyna: 1,4 mg/m² IV w 1. dniu; • prednizon 100 mg/dzień w 1.-5. dniu. Schemat CHOEP: <ul style="list-style-type: none"> • cyklofosfamid: 750 mg/m² IV w 1. dniu; • doksorubicyna: 50 mg/m² IV w 1. dniu; • winkrystyna: 1,4 mg/m² IV w 1. dniu; • etopozyd; 100 mg/m² w 1.-3. dniu; • prednizon: 100 mg/dzień w 1.-5. dniu. 	Niezgodny z założonymi.	Brak uwag.
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. progression free survival) • przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival); • odpowiedź na leczenie; • jakość życia związana ze zdrowiem; • profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi, np. dotyczące farmakokinetyki.	<p>Oceniano zarówno istotne klinicznie punkty końcowe jak i surogaty.</p> <p>Wybrane punkty końcowe są zgodne z głównymi celami leczenia określonymi w aktualnych polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych.</p> 
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe	Brak uwag
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)		
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).		
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ¹).		
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.		
	Publikacje pełnotekstowe Komentarz: Do analizy włączano również materiały konferencyjne, w przypadku, gdy zawierały dodatkowe dane względem publikacji pełnotekstowej.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	
Komentarz: Do analizy włączane będą publikacje lub abstrakty konferencyjne o <u>najdłuższym okresie obserwacji</u> dostępnym dla danego badania.			

W związku z tym, że w pierwszym etapie przeglądu nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących skuteczność BV vs CHOEP, podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego. W tym celu wykonano przegląd systematyczny dla CHOEP w poszukiwaniu badań RCT obejmujących wnioskowaną populację. Kryteria selekcji były tożsame z kryteriami przedstawionymi powyżej w zakresie populacji, punktów końcowych oraz metodyki (wyłączono jedynie opracowania wtórne). Wyszukiwano badań, w których interwencją był schemat chemioterapii CHOEP a komparatorem schemat CHOP (schematy dawkowania jak w powyższej tabeli). Szczegółowe kryteria selekcji przedstawiono w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 3.5.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania baz Medline, EMBASE (przez Ovid) oraz The Cochrane Library. Wnioskodawca zastosował strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do chłoniaka anaplastycznego oraz chłoniaka z obwodowych komórek T (PTCL), ponieważ sALCL stanowi podtyp chłoniaka z grupy PTCL. Strategia wyszukiwania objęła również terminy odnoszące się do interwencji badanej (brentuksymab vedotin) oraz zapytań odnoszących się do metodyki badań.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLWMIpB i WHO UMC zastosowano strategię, wykorzystując nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej. Dokonano także przeszukiwania w rejestrach badań klinicznych: badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla ocenianej technologii.

¹ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i komparatora w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach informacji medycznych).

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez Wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli abstrakt konferencyjny, w którym przedstawiono dane z badania ECHELON-2 z dłuższego okresu obserwacji niż w publikacjach przedstawionych w AKL Wnioskodawcy – Iyer 2021 (dodatkowe dane względem publikacji pełnotekstowej, praca została opisana w ramach uzupełnień do wymagań minimalnych przez Wnioskodawcę).

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono dwa badania pierwotne:

- ECHELON-2 – randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie fazy III porównujące skuteczność i bezpieczeństwo BV+CHP oraz CHOP (publikacja pełnotekstowa Horwitz 2019, raport EMA 2020, Dane od Wnioskodawcy);
- NCT01309789 – badanie fazy I, jednoramienne, otwarte, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo BV+CHP w I. etapie badania oraz BV w monoterapii podczas długookresowej obserwacji chorych (publikacje Fanale 2014 i Fanale 2018). Przy opracowywaniu AWA, analitycy Agencji odstąpili od przedstawiania wyników badania eksperymentalnego NCT01309789 jako badania z dowodami niższej jakości.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego przeglądu systematyczne spełniającego kryterium systematyczności.

W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych Wnioskodawca przedstawił także wyniki z abstraktu konferencyjnego zawierające dodatkowe dane względem publikacji pełnotekstowej badania ECHELON-2 – Iyer 2021.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę głównego badania włączonego do przeglądu Wnioskodawcy – ECHELON-2. Szersza charakterystyka badania znajduje się w rozdz. 7.8.1. AKL Wnioskodawcy.

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
ECHELON-2 (Horwitz 2019) NCT01777152 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Seattle Genetics Inc. oraz Millennium Pharmaceuticals Inc.;</i>	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, double-dummy, maskowane z kontrolą placebo, międzynarodowe, faza III Liczba ośrodków: 132 ośrodki w 17 krajach (Ameryka Północna, Europa – w tym Polska, Azja i Pacyfik, Bliski Wschód); Randomizacja: tak, w stosunku 1:1 do grupy badanej i kontrolnej. Stratyfikacja według podtypu histologicznego choroby zgodnie z oceną lokalnego patologa (ALK+ sALCL vs wszystkie inne typy)	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 r.ż.; • chorzy z nowo rozpoznanym PTCL CD30+ wg kryteriów REALWHO 2008 o postaciach histologicznych: <ul style="list-style-type: none"> ○ sALCL ALK+ z wynikiem IPI ≥ 2; ○ sALCL ALK-; ○ PTCL niewymienione gdzie indziej; ○ AITL; ○ ATLL; ○ ELATL; ○ chłoniak T-komórkowy wątroby i śledziony; • chłoniak fluorodeoksyglukozy awidny w badaniu PET i mierzalna zmiana 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie BICR; <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> • PFS w ocenie badacza (INV); • PFS wg BICR u chorych z sALCL • przeżycie całkowite (OS); • odpowiedź na leczenie; • obecność przeciwciał przeciwko BV; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>histologiczne) i wyjściowym wyn kiem (IPI) (0-1 vs 2-3 vs 4-5). Randomizacja została przeprowadzona centralnie przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej. Zaślepienie: tak; badacze, sponsor badania, chorzy pozostawali zaślepieni względem stosowanej terapii; Typ hipotezy: <i>superiority</i>; Interwencje: Leczenie podawane w 21-dniowych cyklach, liczba cykli (6 lub 8) była ustalana przy rejestracji chorych Grupa badana: <u>BV+CHP:</u> brentuksymab vedotin 1,8 mg/kg i.v., podawany 1. dnia każdego cyklu + cyklofosamid 750 mg/m², doksorubicyna 50 mg/m² oraz prednizon 100 mg dziennie p.o. w dniach 1- 5 każdego cyklu; Grupa kontrolna: <u>CHOP:</u> cyklofosamid 750 mg/m², doksorubicyna 50 mg/m² i winkrystyna 1,4 mg/m² (maksymalna dawka 2,0 mg/m²) podawane i.v. w 1. dniu każdego cyklu oraz prednizon 100 mg dziennie p.o. w dniach 1- 5 każdego cyklu Leczenie wspomagające: dozwolone było stosowanie G-CSF (wg uznania lekarza prowadzącego w oparciu o standardy obowiązujące w danej placówce). Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analiza PFS: mediana czasu obserwacji: 36,2 (95%CI: 35,9; 41,8) miesiąca; • Analiza OS: mediana czasu obserwacji 42,1 (95%CI: 40,4; 4,8) <p>Data odcięcia danych: 15.08.2021 r.</p>	<p>o wielkości co najmniej 1,5 cm w TK, wg oceny radiologa; • stan sprawności wg ECOG ≤2; • wartości laboratoryjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ bilirubina ≤1,5xGGN lub ≤3xGGN u chorych z Zespołem Gilberta lub udokumentowanym zajęciem wątroby przez chłoniaka; ○ ALT i AST ≤3xGGN lub ≤5xGGN u chorych z udokumentowanym zajęciem wątroby przez chłoniaka; ○ kreatynina w surowicy ≤2xGGN; ○ ANC ≥1 000/μl*; ○ PLT ≥50 000/μl*; <p>• brak ciąży oraz stosowanie skutecznej metody antykoncepcji; • pisemna, świadoma zgoda chorych lub ich prawnych opiekunów. <u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w wywiadzie: inny pierwotny inwazyjny rak, nowotwór hematologiczny lub zespół mielodysplastyczny, który nie ustępował od co najmniej 3 lat; • bieżące rozpoznanie: <ul style="list-style-type: none"> ○ pierwotne skórne choroby limfoproliferacyjne komórek T i chłoniaki CD30+***; ○ MF, w tym transformowany MF; • PML w wywiadzie; • choroba mózgu/opon mózgowo-rdzeniowych związana z chorobą nowotworową; • wcześniejsze leczenie BV; • neuropatia obwodowa stopnia 2 na początku badania lub chorzy z demielinizacyjną postacią zespołu Charcot Marie-Tooth; • LVEF <45% lub objawowa choroba serca lub zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub wcześniejsze leczenie całkowitymi skumulowanymi dawkami doksorubicyny lub innymi antracyklinami; • aktywne infekcje wirusowe, bakteryjne lub grzybicze; • zakażenie HIV, WZW typu B lub C; • leczenie innymi ogólnoustrojowymi lekami przeciwnowotworowymi lub terapiami badanymi; • ciąża lub karmienie piersią; • znana nadwrażliwość na jakąkolwiek substancję pomocniczą zawartą w którymkolwiek z preparatów w badanym leczeniu; • rozpoznana przeszkoda podpęcherzowa. <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa BV+CHP: 226 pacjentów (w tym 162 pacjentów z sALCL) Grupa CHOP: 226 pacjentów (w tym 154 pacjentów z sALCL)</p>	

AITL – chłoniak z komórek T angioimmunoblastyczny (ang. angioimmunoblastic T-cell lymphoma); ALT – aminotransferaza alaninowa; ANC – bezwzględna liczba neutrofilów (ang. absolute neutrophil count); AST – aminotransferaza asparaginianowa; ATLL – białaczka/chłoniak z komórek T dorosłych (ang. adult T-cell leukemia/lymphoma); BICR – zaślepiiony komitet centralny (ang. Blinded Independent Central Review) ECOG – skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group; EATL – chłoniak z komórek T związany z enteropatią (ang. enteropathy-associated T-cell lymphoma); GGN – górna granica normy; IPSS – Międzynarodowy System Oceny Prognostycznej (ang. International Prognostic Scoring System); i.v – dożylnie (łac. in venam); LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory serca (left ventricular ejection fraction); MF – ziarniniak grzybiasty (ang. mycosis fungoides); PET – pozytonowa tomografia emisyjna (ang. positron emission tomography); PLT – płytki krwi; PML – postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. progressive multifocal leucoencephalopathy); p.o. – doustnie (łac. per os); PTLC – chłoniak z obwodowych limfocytów T (ang. peripheral T-cell lymphoma); sALCL – układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ang. systemic anaplastic large cell lymphoma) TK – tomografia komputerowa;

Charakterystyka wybranych punktów końcowych z badania ECHELON-2

Progresja choroby lub zgon (PFS) – czas od randomizacji do pierwszego udokumentowanego nawrotu, progresji choroby, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub otrzymania kolejnej chemioterapii systemowej w celu leczenia choroby resztkowej lub progresji chłoniaka, w zależności od tego co nastąpiło jako pierwsze w ocenie BICR stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy, natomiast w ocenie badacza drugorzędowy. Otrzymanie po leczeniu radioterapii konsolidacyjnej, chemioterapii w celu mobilizacji hematopoetycznych komórek macierzystych lub konsolidującego przeszczepienia autologicznych lub allogenicznych komórek macierzystych przy braku progresji choroby nie było uważane za zdarzenie PFS. Dodatkowo drugorzędowym punktem końcowym była ocena PFS wg BICR u chorych z sALCL.

Przeżycie całkowite (OS) – czas przeżycia całkowitego zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny ($OS = \text{data zgonu} - \text{data randomizacji} + 1$); stanowił drugorzędowy punkt końcowy.

Odpowiedź na leczenie (ORR) – drugorzędowy punkt końcowy, zdefiniowany jako odsetek chorych z CR lub PR. Brak oceny odpowiedzi (dane brakujące) traktowano jako brak zdarzenia.

Definicja parametrów ocenianych przez BICR zgodnie z kryteriami Cheson 2007:

- całkowita remisja (CR): ustąpienie objawów choroby oraz całkowita regresja zmian chorobowych w badaniu obrazowym lub negatywny wynik badania FDG-PET;
- częściowa remisja (PR): redukcja wymiarów zmian chorobowych o $\geq 50\%$ w badaniu obrazowym oraz brak nowych zmian;
- stabilizacja choroby (SD): zmiany wymiarów zmian o $< 50\%$;
- progresja choroby (PD): wzrost wymiarów zmian $\geq 50\%$ lub wystąpienie nowych zmian.

Jakość życia: ocena jakości życia stanowiła dodatkowy punkt końcowy. Do oceny jakości życia wykorzystano kwestionariusz EORTC QLQ C-30, podskale dot. neurotoksyczności FACT/GOG-NTX oraz kwestionariusz EQ5D US TTO.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę wiarygodności randomizowanego badania ECHELON-2, przeprowadzanej zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Ryzyko błędu systematycznego we wszystkich pięciu typach błędów systematycznych (selekcji, znajomości interwencji, oceny punktów końcowych, wykluczenia oraz raportowania) oceniano jako niskie. Szczegóły oceny znajdują się w rozdz. 3.8. AKL Wnioskodawcy. Wnioskodawca przeprowadził także ocenę jakości randomizowanego badania ECHELON-2 włączonego do analizy klinicznej wg skali Jadad z wynikiem 5 punktów na 5 możliwych.

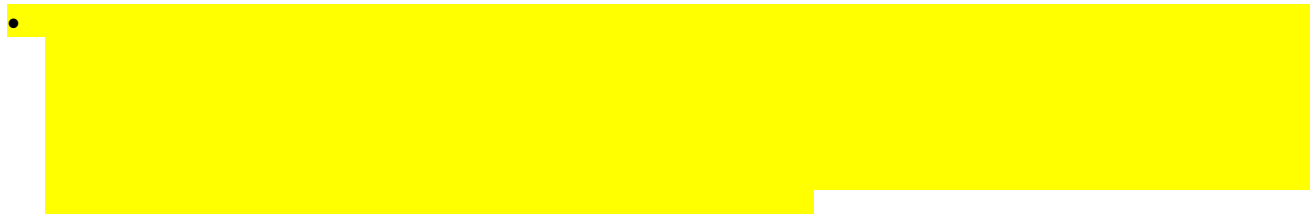
Agencja przeprowadziła weryfikację oceny jakości badań dokonanej przez Wnioskodawcę i nie zgłasza zastrzeżeń do wykonanej przez Wnioskodawcę oceny.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

Wyniki włączonego do AKL badania ECHELON-2 opisanego w publikacji Horwitz 2019 zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. Przy opracowywaniu wyników autorzy AKL korzystali z programów Microsoft Excel 2016 oraz RevMan 5.3. Dla wyników o charakterze dychotomicznym obliczano parametr względny – iloraz szans (ang. odds ratio, OR) i parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (ang. risk difference, RD) z 95% przedziałami ufności, liczbę NNT (w przypadku wyników korzystnych dla ocenianej interwencji) lub liczbę NNH (w przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji). Liczbę NNT oraz NNH obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas przeżycia wolnego od progresji) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (MD) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR) w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Ograniczenia analizy klinicznej według Wnioskodawcy:

- „nie odnaleziono spełniających kryteria włączenia badań obserwacyjnych dla BV+CHP stosowanego w docelowej populacji chorych, przez co niemożliwa była ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji. Należy przy tym pokreślić, iż stosowanie brentuksymabu vedotin w skojarzeniu z CHP jest terapią zarejestrowaną stosunkowo niedawno”;
- „jak wskazują autorzy badania ECHELON-2 podczas ustalania mocy testu statystycznego nie uwzględniono analizy w podgrupach, nie zmienia to jednak faktu, że dla podgrupy chorych z sALCL uzyskano wyniki istotne statystycznie w odniesieniu do wszystkich kluczowych punktów końcowych (podgrupa ta stanowiła ~70% chorych w populacji ITT)”;
- „dla populacji ITT w żadnej z grup nie osiągnięto mediany OS (dane niedojrzałe). W raporcie nie przedstawiono końcowej analizy OS. Należy jednak zauważyć, iż wnioskowana terapia stanowi leczenie w I. linii, dla której odnotowano wyraźne korzyści kliniczne, które nie są zakłócone przez późniejsze leczenie”;
- „W I. etapie przeglądu nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących skuteczność BV+CHP vs CHOEP, dlatego podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego. W tym celu wykonano przegląd systematyczny dla CHOEP w poszukiwaniu badań RCT, pozwalających na wykonanie porównania pośredniego BV+CHP vs CHOEP, we wnioskowanej populacji. Żadne z badań nie spełniło kryterium włączenia do porównania pośredniego. W związku z powyższym w niniejszej analizie ostatecznie uwzględniono wyniki dla porównania ze schematem CHOP, który zgodnie z wynikami badania ankietowego stanowi najczęściej stosowaną opcję terapeutyczną w praktyce klinicznej w Polsce. Ponadto stosowanie schematu CHOEP jest opcją dostępną jedynie dla chorych poniżej 60. roku życia z powodu toksyczności etopozydu (np. zwiększonego ryzyka występowania leukocytopenii o 3./4. stopniu nasilenia, trombocytopenii, niedokrwistości, infekcji i zapalenia błon śluzowych) [d’Amore 2015, Pfreundschuh 2004]. Należy również zauważyć, że wyniki dostępnych badań wskazują, że w tej grupie chorych stosowanie schematu CHOEP zapewnia jedynie ograniczoną poprawę w zakresie przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń i brak znaczącej korzyści w zakresie OS [Schmitz 2010]. W związku z powyższym brak porównania z tym komparatorem nie powinien stanowić znaczącego ograniczenia analizy”;
- „wyniki dotyczące jakości życia zostały odczytane z wykresu”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- jak wskazano w dokumencie SMC 2020, ze względu na brak przedstawienia danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa dla populacji pacjentów z ALK+ sALCL i wynikiem IPI <2 istnieje niepewność co do możliwości uogólnienia wyników na powyższą subpopulację pacjentów. Również HAS w 2020 wydał negatywną opinię dla refundacji schematu BV+CHP u pacjentów z ALK+ sALCL z wynikiem IPI <2 ze względu na brak dostępnych danych.
- Wnioskodawca przedstawił wyniki dla odpowiedzi na leczenie jedynie dla populacji ITT. Wyniki odpowiedzi na leczenie dla subpopulacji sALCL wraz z wynikami PFS i OS z dłuższego okresu obserwacji zostały przedstawione przez analityków Agencji w rozdz. 4.2.2.1. niniejszej AWA;
- wyniki oceny jakości życia w AKL Wnioskodawcy zostały sczytane z wykresów, co stanowi niepewność precyzji przedstawionych danych. Nie odnaleziono opublikowanych danych liczbowych dot. oceny jakości życia. W analizie Wnioskodawcy przedstawiono najlepszej dostępne dane;
- część wyników badania ECHELON-2 pochodzi z niepublikowanego źródła (dane zaczerpnięte od podmiotu odpowiedzialnego), tym samym doniesienia te nie podlegały ocenie *peer review*;
- w najnowszym ChPL Adcetris (aktualizacja 12.10.2021 r., tj. po złożeniu wniosku) przedstawione wyniki OS w populacji sALCL po zamknięciu badania, które wskazują na brak istotności statystycznej wyniku dla tego punktu końcowego [HR = 0,66 (95% CI: 0,43; 1,01)]. Jednak należy wskazać, że badanie nie zostało zaprojektowane na wykrycie różnic dla tego punktu końcowego w tej podgrupie pacjentów.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Populacja wnioskowana to wcześniej nieleczeni chorzy z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (sALCL).

Wyniki analizy klinicznej pochodzą z publikacji Horwitz 2019, dotyczącej badania ECHELON-2, wielośrodkowego, podwójnie zaślepionego, randomizowanego badania III fazy, porównującego skuteczność i bezpieczeństwo brentuksymabu vedotin (BV) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią CHP (cyklofosfamid, doksorubicyna, prednizon) względem schematu CHOP (CHP + winkrystyna). W AKL Wnioskodawcy uwzględniono dodatkowe dane przedstawione w dokumencie EMA 2020. W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych, analizy przedłożono dodatkowe dane pochodzące z abstraktu konferencyjnego Iyer 2021 z wynikami z dłuższego okresu obserwacji względem publikacji Horwitz 2019 oraz EMA 2020.

W przedstawionej pełnotekstowej publikacji Horwitz 2019, mediana czasu obserwacji chorych wyniosła 36,2 (95% CI: 35,9; 41,8) mies. w przypadku analizy PFS oraz 42,1 (95% CI: 40,4; 43,8) mies. w przypadku analizy OS. W abstrakcie konferencyjnym Iyer 2021 przedstawiono dane dla dłuższego okresu obserwacji chorych tj. dla analizy PFS 47,6 miesięcy, a dla analizy OS 66,8 miesięcy.

Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ITT, ang. *intention-to-treat*), tzn. szerszej od populacji wnioskowanej. W poniższym rozdziale zaprezentowano wybrane wyniki zarówno dla populacji ITT jak i populacji zgodnej z wnioskiem, tj. chorzy z sALCL. Szczegółowe informacje zostały przedstawione w rozdz. 3.10. AKL Wnioskodawcy.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Ocena skuteczności BV+CHP względem CHOP na podstawie randomizowanego badania ECHELON-2

W badaniu ECHELON-2 uczestniczyli chorzy z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z obwodowych limfocytów T CD30+. Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- progresja choroby lub zgon;
- przeżycie całkowite;
- jakość życia;
- odpowiedź na leczenie;
- zastosowanie kolejnej terapii przeciwnowotworowej;
- obecność przeciwciał przeciwko brentuksymabowi vedotin;
- wykorzystanie zasobów medycznych;

Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ITT, ang. *intention-to-treat*), tzn. szerszej od populacji wnioskowanej. Czas trwania leczenia był zbliżony w obydwu grupach. Mediana czasu leczenia w grupie BV+CHP wyniosła 18,1 tyg., a w grupie CHOP 18,0 tyg. W tym czasie mediana liczby otrzymanych cykli zarówno w grupie kontrolnej i badanej wyniosła 6,0 (zakres: 1; 8) cykli.

W poniższym rozdziale zaprezentowano wybrane wyniki zarówno dla populacji ITT jak i populacji zgodnej z wnioskiem, tj. chorzy z sALCL. Wyniki przedstawiono dla daty odcięcia 15.08.2018 r. odpowiadającej analizie pierwotnej. Wyniki istotne statystycznie zostały wyróżnione pogrubioną czcionką. Szczegółowe informacje zostały przedstawione w rozdz. 3.10. oraz 7.1. AKL Wnioskodawcy.

Czas przeżycia wolny od progresji choroby lub zgonu

Populacja ITT

Czas przeżycia wolny od progresji choroby lub zgonu w ocenie BICR dla populacji ITT stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy badania ECHELON-2, a w ocenie badacza kluczowy, drugorzędowy punkt końcowy. W grupie chorych stosujących BV+CHP wykazano istotną statystycznie redukcję (o 29%) ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu w porównaniu z grupą CHOP (HR=0,71 [95% CI: 0,54; 0,93]; p=0,0110). Dla analizowanego

okresu obserwacji (mediana czasu trwania obserwacji= 36,2 miesiąca) mediana PFS w grupie BV+CHP wyniosła 48,20 mies. (95% CI: 35,15; n/o), z kolei w grupie CHOP 20,80 mies. (95% CI: 12,7; 47,57).

Populacja sALCL

Analiza PFS wg BICR w podgrupie chorych z centralnie potwierdzonym sALCL (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy) wykazała istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu o 41% w ramieniu BV+CHP w porównaniu z ramieniem CHOP (HR=0,59 [95% CI: 0,42; 0,84]; p=0,0031). Mediana PFS osiągnęła 55,66 mies. (95% CI: 48,20, n/o) w grupie BV+CHP, a w grupie CHOP 54,18 mies. (95% CI: 13,44, n/o).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności badania ECHELON-2 – czas przeżycia wolnego od progresji w populacji ITT oraz sALCL (mediana czasu obserwacji 36,2 mies.)

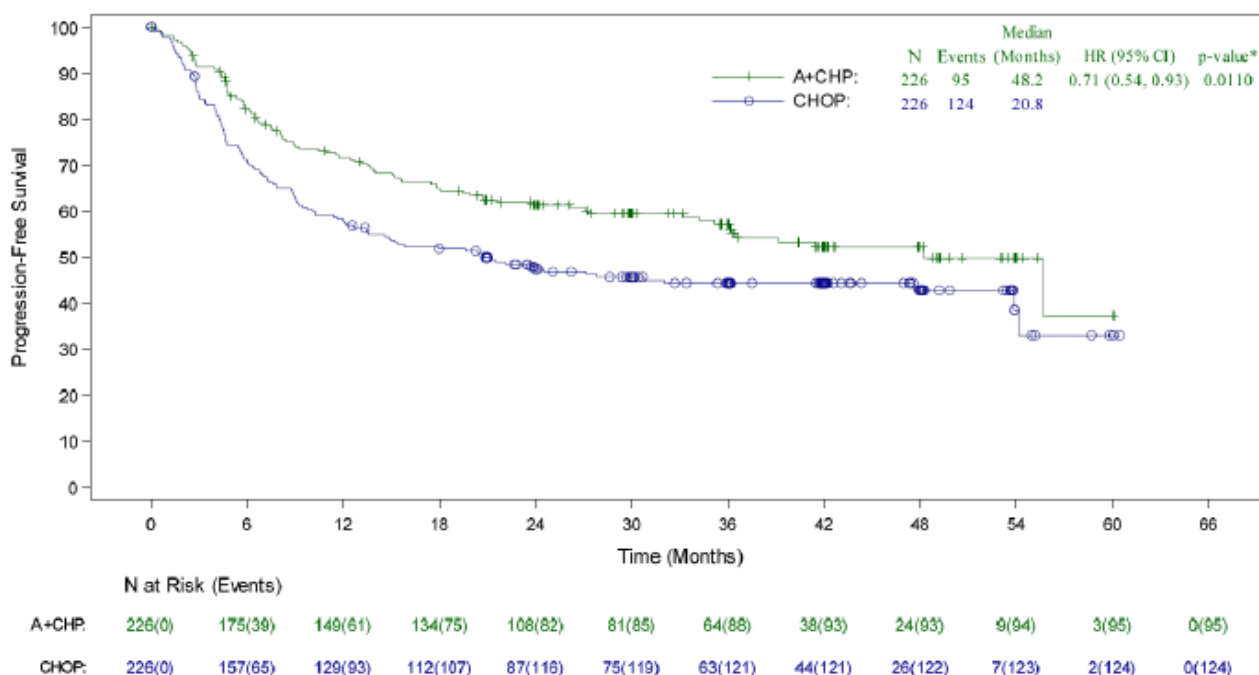
Populacja	BV+CHP		CHOP		HR (95% CI)	IS
	Mediana (95%CI)	N	Mediana (95%CI)	N		
w ocenie BICR						
ITT	48,20 (35,15; n/o)	226	20,80 (12,68; 47,57)	226	0,71 (0,54; 0,93)	TAK p=0,0110
sALCL*	55,66 (48,20; n/o)	163	54,18 (13,44; n/o)	151	0,59 (0,42; 0,84)	TAK p=0,0031
w ocenie badacza						
ITT**	55,66 (b/d)	226	30,78 (b/d)	226	0,720 (0,548; 0,946)	TAK p=0,0179
sALCL						

* – analizę PFS przeprowadzono u 163 i 151 chorych z centralnie potwierdzonym typem histologicznym chłoniaka odpowiednio w grupie BV+CHP i CHOP;

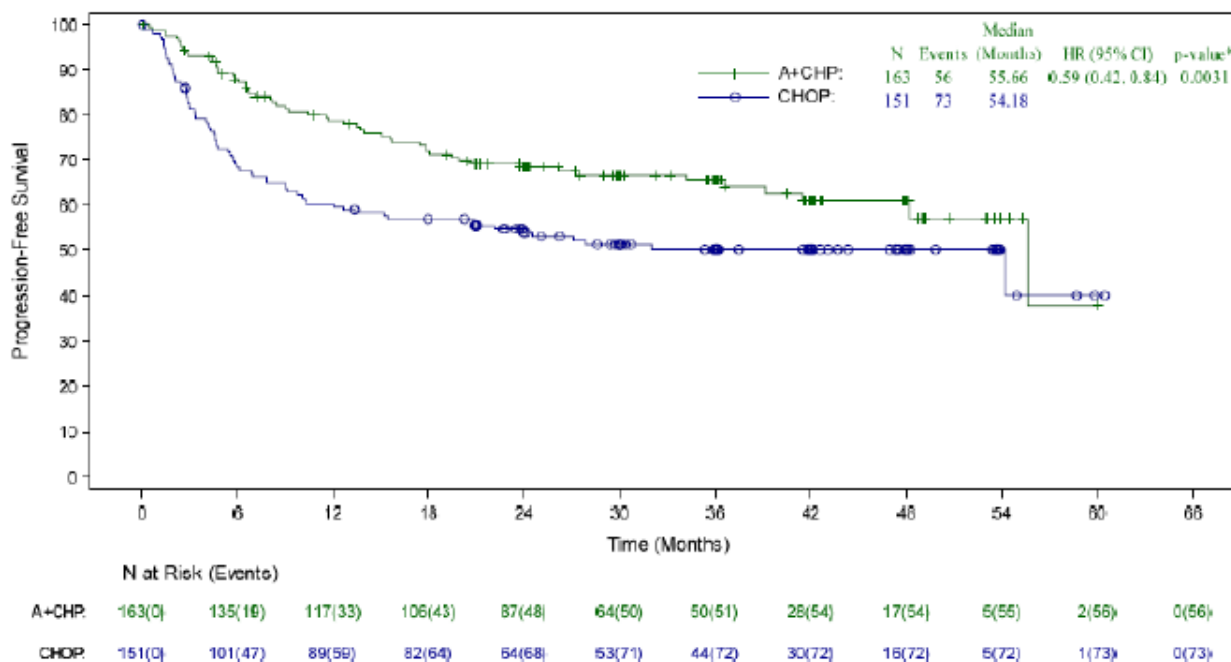
** – data odcięcia danych 25.09.2019 r. [EMA 2020]

Prawdopodobieństwo 36-miesięcznego PFS w grupie BV+CHP oraz CHOP wyniosło odpowiednio: 57,1% (95%CI: 49,9; 63,7) oraz 44,4% (95%CI: 37,6; 50,9) w populacji ITT i 65,5% (95%CI: 57,1; 72,7) oraz 50,2% (95%CI: 41,6; 58,1) w populacji sALCL.

Poniżej przedstawiono wykresy Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od progresji choroby dla populacji ITT oraz sALCL (data odcięcia danych 15.08.2018 r.).



Rycina 1. Wykres Kaplana-Meiera PFS – populacja ITT w ocenie BICR z badania ECHELON-2 [EMA 2020]



Rycina 2. Wykres Kaplana-Meiera PFS – subpopulacja sALCL w ocenie BICR z badania ECHELON-2 [EMA 2020]

Przeżycie całkowite

Populacja ITT

Analiza czasu przeżycia w populacji ITT (kluczowy, drugorzędowy punkt końcowy) wykazała istotną statystycznie przewagę z leczenia BV+CHP w porównaniu z CHOP. Leczenie BV+CHP skutkowało redukcją ryzyka zgonu o 34% względem leczenia CHOP (HR=0,66 [95% CI: 0,46; 0,95]; p=0,0244). Zarówno w grupie kontrolnej jak i badanej nie osiągnięto mediany OS.

Populacja sALCL



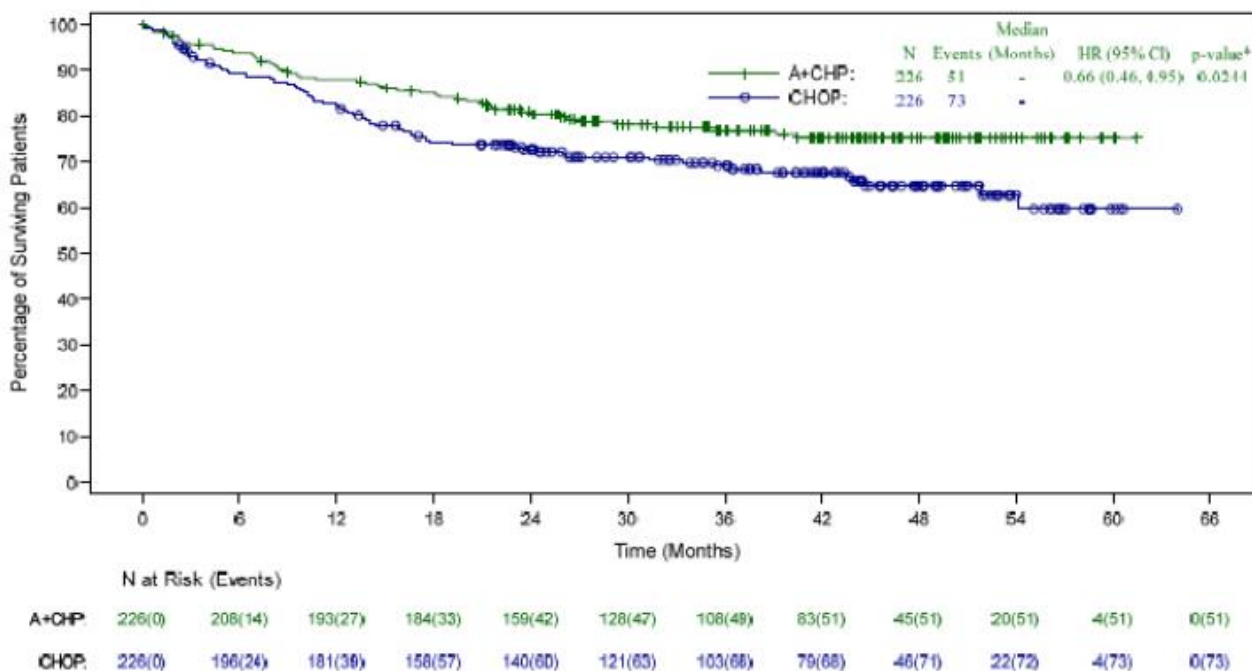
Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności badania ECHELON-2 – OS w ocenie BICR populacji ITT oraz sALCL (mediana czasu obserwacji 42,12 mies.)

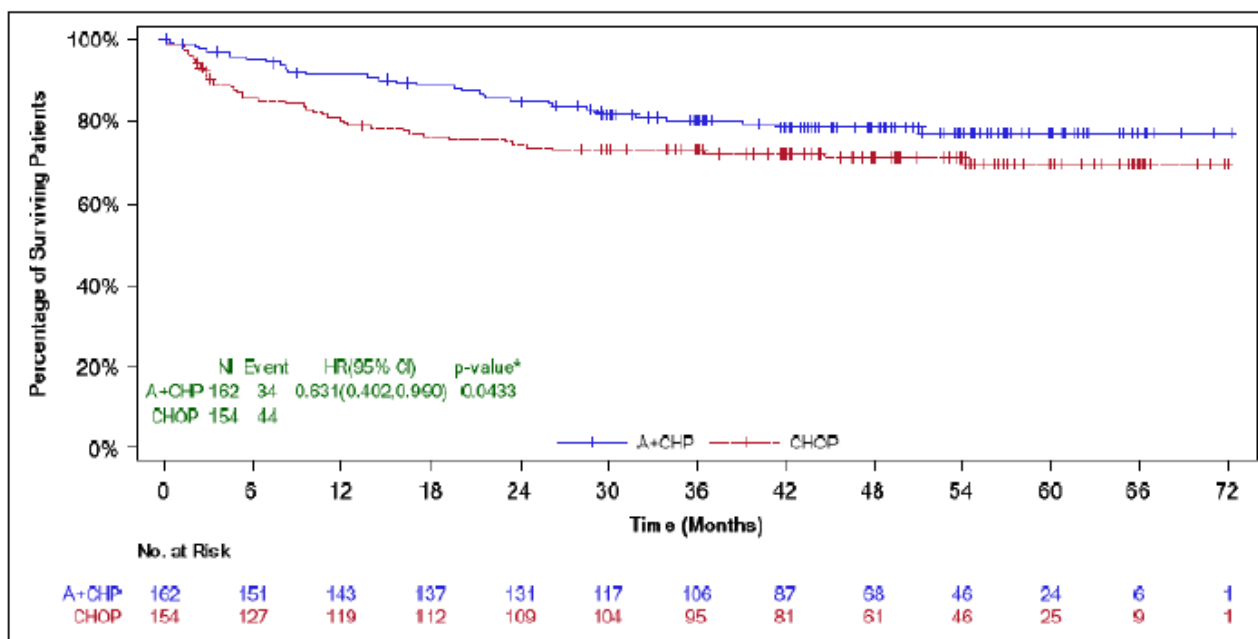
Populacja	BV+CHP		CHOP		HR (95% CI)	IS
	Mediana (95%CI)	N	Mediana (95%CI)	N		
ITT	n/o (n/o; n/o)	226	n/o (54,2; n/o)	226	0,66 (0,46; 0,95)	TAK p=0,0244
sALCL	■	■	■	■	■	■

W dokumencie EMA 2020 opublikowano zaktualizowane dane dla OS dla chorych z sALCL (data odcięcia 25.09.2019 r.), które świadczą o utrzymującej się przewadze BV+CHP nad CHOP (HR=0,631 [95% CI: 0,402; 0,990]; p=0,0433).

Na poniższych wykresach przedstawiono wykresy Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego dla populacji ITT (data odcięcia danych 15.08.2018 r.) oraz zaktualizowanego dla populacji sALCL (data odcięcia danych 25.09.2019 r.).



Rycina 3. Wykres Kaplana-Meiera dla OS – populacja ITT z badania ECHOLON-2 [EMA 2020]



Rycina 4 Wykres Kaplana-Meiera dla OS – subpopulacja sALCL z badania ECHOLON-2. [EMA 2020]

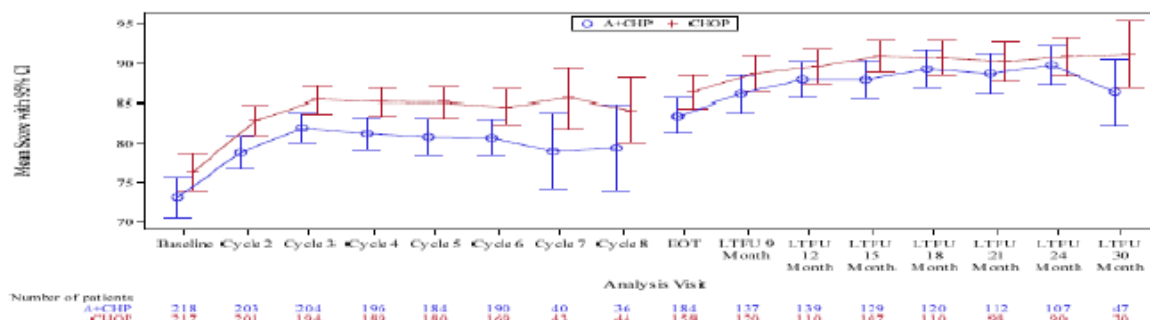
Jakość życia

Ocena jakości życia stanowiła w badaniu ECHOLON-2 dodatkowy punkt końcowy. Ocenę jakości życia przeprowadzono w oparciu o kwestionariusz EORTC QLQ c-30 oraz kwestionariusz EQ5D. Jakość życia wg kwestionariusza EQ5D oszacowano metodą handlowania czasem (TTO, ang. time trade-of).

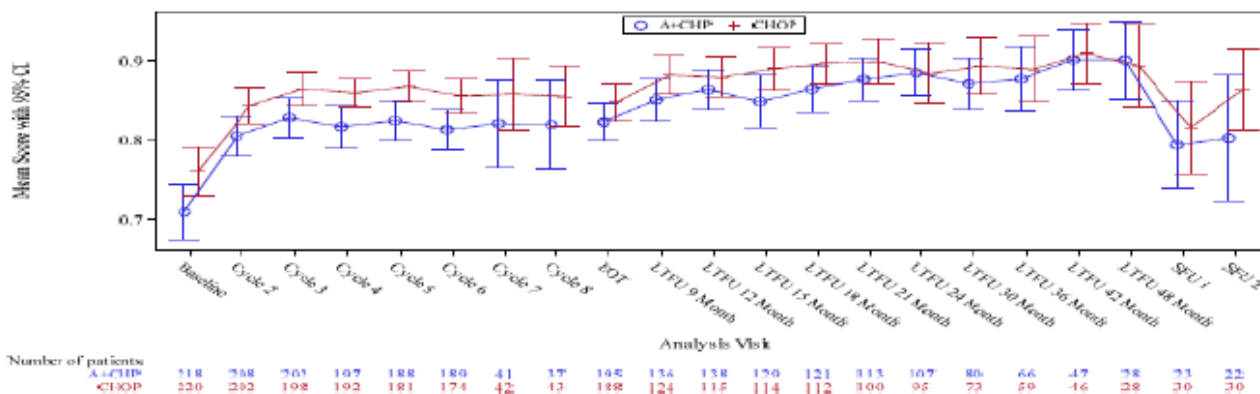
Średni wynik całkowity i średni wynik dotyczący funkcjonowania fizycznego wg EORTC QLQ c-30 był niższy na początku badania w ramieniu BV+CHP w porównaniu z ramieniem CHOP, przy czym dla obydwu grup obserwowano wzrost średniego wyniku powyżej poziomu wyjściowego w czasie leczenia. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Różnice istotne statystycznie na niekorzyść grupy BV+CHP odnotowano dla zmian wyniku względem wartości początkowej dla następujących domen: funkcjonowanie (cykl 2.-6.),

funkcjonowanie społeczne (cykl 2., 3. i 6.), ocena objawów takich jak: biegunka (cykl 2. i 7.), nudności i wymioty (cykl 2. i 7.) oraz ból (cykl 2., 3. i 4.).

Poniżej przedstawiono wyniki uzyskane w badaniu jakości życia w formie wykresów



Rycina 5. Średni wynik jakości życia z badania ECHOLON-2 w populacji ITT wg QLC-30 [EMA 2020]



Rycina 6. Średni wynik jakości życia z badania ECHOLON-2 w populacji ITT wg EQ5D US TTO [EMA 2020]

Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie, mierzona po zakończeniu leczenia dla populacji ITT, została oceniona przez BICR na podstawie zmienionych kryteriów odpowiedzi w chłoniakach złośliwych – Cheson 2007.

W populacji ITT częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg BICR na końcu badania tj. obiektywnej odpowiedzi (ORR) i całkowitej remisji (CR) była istotnie statystycznie wyższa w grupie badanej niż kontrolnej zarówno. W populacji ITT obiektywna odpowiedź (ORR) wystąpiła 83,2% chorych w grupie badanej oraz u 72,1% chorych w grupie kontrolnej. Z kolei całkowitą remisję (CR) odnotowano u 67,7% chorych w ramieniu BV+CHP oraz u 55,8% w ramieniu CHOP. Różnice między grupami były znamienne statystycznie.

Mediana czasu trwania całkowitej odpowiedzi (CR) w grupie interwencji wyniosła 52,70 mies., a w grupie kontrolnej 49,94 mies. Natomiast, mediana czasu trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) w grupie BV+CHP oraz CHOP wyniosła odpowiednio 52,70 mies. oraz 51,35 mies.

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności badania ECHELON-2 populacja ITT – odpowiedź na leczenie w ocenie BICR po zakończeniu leczenia

Punkt końcowy	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	Mediana (95%CI)	N	Mediana (95%CI)	N				
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie								
ORR	188 (83,2)	226	163 (72,1)	226	1,91 (1,21; 3,01)	0,11 (0,03; 0,19)	10 (6; 34)	TAK
CR	153 (67,7)		126 (55,8)		1,66 (1,13; 2,44)	0,12 (0,03; 0,21)	9 (5; 34)	TAK
PR	35 (15,5)		37 (16,4)		0,94 (0,57; 1,55)	-0,01 (-0,08; 0,06)	n/d	NIE
SD	5 (2,2)		11 (4,9)		0,44 (0,15; 1,29)	-0,03 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE
PD	15 (6,6)		31 (13,7)		0,45 (0,23; 0,85)	-0,07 (-0,13; -0,02)	15 (8; 50)	TAK
Punkt końcowy	BV+CHP		CHOP		HR (95%CI)	IS		
	Mediana (95%CI)	Mediana (95%CI)	Mediana (95%CI)	N				
Czas trwania odpowiedzi na leczenie								
Czas trwania CR [mies]	52,70 (b/d)	226	49,94 (b/d)	226	b/d		b/d	
Czas trwania ORR [mies]	52,70 (b/d)		51,35 (b/d)		b/d		b/d	

CR – remisja całkowita (ang. complete remission); n/d – nie dotyczy; b/d – brak danych; ORR – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. objective response rate); PD – progresja choroby (ang. progressive disease); PR – częściowa remisja (ang. partial remission); SD – stabilizacja choroby (ang. stable disease);

Obecność przeciwciał przeciwko brentuksymabowi vedotin

W badaniu chorych oceniano okresowo pod kątem obecności przeciwciał przeciwko brentuksymabowi vedotin za pomocą elektrochemiluminescencyjnego testu immunologicznego. Ocena częstości występowania przeciwciał przeciwko lekowi (ATA, ang. *anti-therapeutic antibodies*) stanowiła dodatkowy punkt końcowy w badaniu ECHELON-2.

U 49 (23,9%) chorych stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko BV, w tym u 9 (18,4%) chorych stwierdzono ATA na początku badania, z kolei u 40 (81,6%) chorych obecność ATA została odnotowana po rozpoczęciu leczenia. Spośród 49 chorych z obecnością ATA jedynie u 2 (1,0%) chorych przeciwciała utrzymywały się trwale, a u 47 (22,9%) występowały przejściowo. Jak wskazano w EMA 2020, nie zaobserwowano znaczących różnic między krzywymi PFS lub wynikami PFS dla pacjentów z ujemnym wynikiem ATA i z przejściowo dodatnim wynikiem ATA. Dwie osoby, które były stale ATA-dodatnie, nie miały zdarzeń PFS i zostały ocenzone między 36 a 54 miesiącem.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności badania ECHELON-2 – obecność przeciwciał przeciwko BV u chorych, dla których dysponowano próbkami do pomiaru na początku badania

Punkt końcowy	BV+CHP	
	n (%)	N
Częstość występowania przeciwciał przeciwko BV	49 (23,9)*	205
Częstość występowania przeciwciał przeciwko BV utrzymujących się przejściowo	47 (22,9)	
Częstość występowania przeciwciał przeciwko BV utrzymujących się trwale	2 (1,0)	
Obecność przeciwciał neutralizujących przeciwko BV	5 (2,4)	

*U 9 (18,4%) chorych stwierdzono ATA na początku badania, z kolei u 40 (81,6) chorych obecność ATA została odnotowana po rozpoczęciu leczenia

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W niniejszym rozdziale przedstawiono wybrane, najważniejsze informacje dotyczące bezpieczeństwa terapii produktem leczniczym Adcetris w skojarzeniu ze schematem CHP oraz komparatorem, czyli schematem chemioterapii CHOP.

W badaniu ECHELON-2 ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (ang. adverse events resulting in death);
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-related serious adverse events);
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-related adverse event);
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z leczeniem (ang. treatment-related treatment emergent adverse event);
- ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events);
- ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. serious treatment emergent adverse event);
- zdarzenia niepożądane (ang. adverse events);
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ogólnej oraz podgrupie chorych z sALCL. Wyniki istotne statystycznie zostały wyróżnione pogrubioną czcionką. Szczegółowe dane znajdują się w materiałach Wnioskodawcy AKL rozdział 3.11 oraz 7.3.

Profil bezpieczeństwa

Podsumowania bezpieczeństwa obejmowały AE zgłaszane podczas okresu oceny bezpieczeństwa, zdefiniowanego jako okres podczas lub po pierwszej dawce schematu leku do 30 dni po ostatniej dawce dowolnego składnika schematu leku. TEAE dowolnego stopnia, związane z leczeniem (brentuksymab vedotin lub winkrystyna), TEAE stopnia 3 lub wyższego, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) i AE, które doprowadziły do przerwania leczenia w ramach badania, zgłaszano u podobnego odsetka pacjentów w grupach leczenia. SAE uważane za związane z brentuksymabem vedotin zgłaszano u większego odsetka pacjentów w ramieniu BV+CHP niż SAE uważane za związane z winkrystyną u pacjentów w ramieniu CHOP. W grupie CHOP zgłoszono wyższy odsetek SAE ze skutkiem zgonu niż w grupie BV+CHP.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa w badaniu ECHELON-2 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa z badania ECHELON-2

Populacja	Punkt końcowy	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95%CI)	NNT (95%CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Zgon									
ogółem	Zgony ogółem	50 (22,4)	223	73 (32,3)	226	0,61 (0,40; 0,92)	-0,10 (-0,18; -0,02)	10 (6; 50)	TAK
Zdarzenia niepożądane (AE) prowadzące do zgonu									
ogółem	AE prowadzące do zgonu ogółem	8 (3,6)	223	16 (7,1)	226	0,49 (0,20; 1,17)	-0,03 (-0,08; 0,01)	n/d	NIE
sALCL		4 (2,5)	160	15 (9,7)	154	0,24 (0,08; 0,73)	-0,07 (-0,13; -0,02)	15 (8; 50)	TAK
Zdarzenia niepożądane (AE)									
ogółem	AE ≥3. stopniu nasilenia ogółem	147 (65,9)	223	146 (64,6)	226	1,06 (0,72; 1,56)	0,01 (-0,07; 0,10)	n/d	NIE
	AE prowadzące do przerwania leczenia ogółem [^]	14 (6,3)	223	15 (6,6)	226	0,94 (0,44; 2,00)	-0,00 (-0,05; 0,04)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane (AE) zaistniałe w trakcie leczenia									
ogółem	TEAE ogółem	221 (99,1)	223	221 (97,8)	226	2,50 (0,48; 13,02)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
sALCL		159 (99,4)	160	150 (97,4)	154	4,24 (0,47; 38,37)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE

Populacja	Punkt końcowy	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95%CI)	NNT (95%CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
ogółem	TEAE o ≥ 3 . stopniu nasilenia ogółem	147 (65,9)	223	146 (64,6)	226	1,06 (0,72; 1,56)	0,01 (-0,07; 0,10)	n/d	NIE
sALCL		94 (58,8)	160	98 (63,6)	154	0,81 (0,52; 1,28)	-0,05 (-0,16; 0,06)	n/d	NIE
ogółem	TEAE prowadzące do przerwania leczenia ogółem	14 (6,3)	223	15 (6,6)	226	0,94 (0,44; 2,00)	-0,00 (-0,05; 0,04)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane (AE) zaistniałe w trakcie leczenia związane z leczeniem									
ogółem	TEAE związane z BV lub WIN ogółem	201 (90,1)	223	193 (85,4)	226	1,56 (0,88; 2,77)	0,05 (-0,01; 0,11)	n/d	NIE
	TEAE związane z CHP ogółem	198 (88,8)	223	205 (90,7)	226	0,81 (0,44; 1,50)	-0,02 (-0,08; 0,04)	n/d	NIE
sALCL	TEAE związane z leczeniem ogółem	143 (89,4)	160	129 (83,8)	154	1,63 (0,84; 3,16)	0,06 (-0,02; 0,13)	n/d	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)									
ogółem	SAE ogółem	87 (39,0)	223	87 (38,5)	226	1,02 (0,70; 1,49)	0,01 (-0,08; 0,10)	n/d	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) zaistniałe w trakcie leczenia									
ogółem	SAE zaistniałe w trakcie leczenia ogółem	87 (39,0)	223	87 (38,5)	226	1,02 (0,70; 1,49)	0,01 (-0,08; 0,10)	n/d	NIE
sALCL		51 (31,9)	160	55 (35,7)	154	0,84 (0,53; 1,35)	-0,04 (-0,14; 0,07)	n/d	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) związane z leczeniem									
ogółem	SAE związane z BV lub WIN ogółem	58 (26,0)	223	45 (19,9)	226	1,41 (0,91; 2,20)	0,06 (-0,02; 0,14)	n/d	NIE
	SAE związane z CHP ogółem	62 (27,8)	223	53 (23,5)	226	1,26 (0,82; 1,92)	0,04 (-0,04; 0,12)	n/d	NIE

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z leczeniem (ang. treatment-related TEAE)

Populacja ogólna

Różnice w częstości występowania zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia związanych z leczeniem między grupami w populacji ogólnej nie były znamienne statystycznie.

Populacja sALCL

W populacji pacjentów z układowym chłoniakiem anaplastycznym różnicę istotną statystycznie między grupą badaną a komparatorem odnotowano w przypadku zaburzeń naczyniowych ogółem (stopień dowolny), która świadczyła na korzyść grupy badanej – częstość zdarzeń w grupie BV+CHP i CHOP wyniosła odpowiednio 2,5% i 8,4% chorych. Dla pozostałych TEAE nie odnotowano różnic istotnych statystycznie. Do najczęściej występujących TEAE związanych z leczeniem w grupie BV+CHP należały zaburzenia w obrębie: układu nerwowego (54,4% chorych), żołądka i jelit (51,3% chorych) oraz krwi i układu chłonnego (43,8% chorych).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa z badania ECHELON-2 – TEAE z różnicą istotną statystycznie w populacji sALCL

Populacja	Punkt końcowy	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95%CI)	NNT (95%CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia naczyniowe									
sALCL	Zaburzenia naczyniowe ogółem (stopień dowolny)	4 (2,5)	160	13 (8,4)	154	0,28 (0,09; 0,87)	-0,06 (-0,11; -0,01)	17 (10; 100)	TAK

Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczeniaPopulacja ogólna

Różnice w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia związanych z leczeniem między grupami w populacji ogólnej nie były znamienne statystycznie.

Populacja sALCL

Do najczęściej występujących ciężkich TEAE w grupie BV+CHP należały: zaburzenia krwi i układu chłonnego (12,5%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (11,9%). Pozostałe zdarzenia w ramach głównych kategorii zdarzeń nie występowały częściej niż u 5% chorych. Różnicę istotną statystycznie świadczącą na korzyść interwencji badanej (częstość zdarzeń w grupie BV+CHP i CHOP wyniosła odpowiednio 1,3% i 8,4%) odnotowano w przypadku nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy) ogółem. W przypadku pozostałych ciężkich TEAE nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa z badania ECHELON-2 – ciężkie TEAE z różnicą istotną statystycznie w populacji sALCL

Populacja	Punkt końcowy	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95%CI)	NNT (95%CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia naczyniowe									
sALCL	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone ogółem	2 (1,3)	160	13 (8,4)	154	0,14 (0,03; 0,62)	-0,07 (-0,12; -0,02)	14 (8; 50)	TAK

Zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczeniaPopulacja ogólna

W grupie BV+CHP do najczęściej raportowanych TEAE o dowolnym stopniu nasilenia należały: nudności (46,2%), obwodowa neuropatia czuciowa (44,8%), biegunka (38,1%), neutropenia (38,1%) oraz zaparcia (28,7%). Natomiast do najczęściej raportowanych TEAE o co najmniej 3. stopniu nasilenia należały: zakażenia i zarażenia pasożytnicze (18,8%), neutropenia (34,5%), niedokrwistość (13,5%) i gorączka neutropeniczna (12,5%). Różnicę istotną statystycznie odnotowano w przypadku takich zdarzeń o dowolnym stopniu nasilenia jak: biegunki (także ≥ 3 . stopniu nasilenia), wymioty oraz uszkodzenia wątroby. – różnice na niekorzyść grupy badanej.

Populacja sALCL

Profil bezpieczeństwa w populacji sALCL określono jako zgodny z profilem bezpieczeństwa dla populacji ogólnej. W grupie badanej do najczęściej raportowanych TEAE o dowolnym stopniu nasilenia należały: neutropenia (33,8%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (14,4%) oraz gorączka neutropeniczna (12,5%). Różnicę istotną statystycznie w populacji sALCL, na korzyść grupy badanej, odnotowano w przypadku takich zdarzeń o dowolnym stopniu nasilenia jak: nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) ogółem biegunki (także ≥ 3 . stopniu nasilenia). Różnice istotne statystycznie na niekorzyść grupy badanej odnotowano w przypadku takich zdarzeń o dowolnym stopniu nasilenia jak: wymioty, biegunka oraz zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa z badania ECHELON-2 – zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia

Pop.	Punkt końcowy	St. nasil.	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95%CI)	NNT/NNH (95%CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia										
sALCL	TEAE ogółem	Dowolny	221 (99,1)	223	221 (97,8)	226	2,50 (0,48; 13,02)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
ogółem			159 (99,4)	160	150 (97,4)	154	4,24 (0,47; 38,37)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
		1.	15 (6,7)	223	23 (10,2)	226	0,64 (0,32; 1,25)	-0,03 (-0,09; 0,02)	n/d	NIE
		2.	59 (26,5)		52 (23,0)		1,20 (0,78; 1,85)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d	NIE
		3.	77 (34,5)		67 (29,6)		1,25 (0,84; 1,86)	0,05 (-0,04; 0,14)	n/d	NIE

Pop.	Punkt końcowy	St. nasil.	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95%CI)	NNT/NNH (95%CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		4.	62 (27,8)	160	63 (27,9)	154	1,00 (0,66; 1,51)	-0,00 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
		5.	8 (3,6)		16 (7,1)		0,49 (0,20; 1,17)	-0,03 (-0,08; 0,01)	n/d	NIE
		<3.	74 (33,2)		75 (33,2)		1,00 (0,68; 1,48)	-0,00 (-0,09; 0,09)	n/d	NIE
		≥3.	147 (65,9)		146 (64,6)		1,06 (0,72; 1,56)	0,01 (-0,07; 0,10)	n/d	NIE
sALCL			94 (58,8)	160	98 (63,6)	154	0,81 (0,52; 1,28)	-0,05 (-0,16; 0,06)	n/d	NIE
Ogółem	TEAE prowadzące do przerwania leczenia ogółem	Dowolny	14 (6,3)	223	15 (6,6)	226	0,94 (0,44; 2,00)	-0,00 (-0,05; 0,04)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
sALCL	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	Dowolny	73 (45,6)	160	63 (40,9)	154	1,21 (0,77; 1,90)	0,05 (-0,06; 0,16)	n/d	NIE
Ogółem		≥3.	42 (18,8)	223	31 (13,7)	226	1,46 (0,88; 2,42)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
sALCL		≥3.	23 (14,4)	160	17 (11,0)	154	1,35 (0,69; 2,64)	0,03 (-0,04; 0,11)	n/d	NIE
Ogółem	Zakażenia – AESI	Dowolny	116 (52,0)	223	102 (45,1)	226	1,32 (0,91; 1,91)	0,07 (-0,02; 0,16)	n/d	NIE
	Zakażenia prowadzące do przerwania udziału w badaniu – AESI	Dowolny	2 (0,9)		4 (1,8)		0,50 (0,09; 2,77)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
sALCL	Zapalenie płuc	Dowolny	9 (5,6)	160	3 (1,9)	154	3,00 (0,80; 11,30)	0,04 (-0,01; 0,08)	n/d	NIE
		≥3.	6 (3,8)		2 (1,3)		2,96 (0,59; 14,90)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
	Posocznica	Dowolny	3 (1,9)		3 (1,9)		0,96 (0,19; 4,84)	-0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		≥3.	3 (1,9)		3 (1,9)		0,96 (0,19; 4,84)	-0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
sALCL	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) ogółem	Dowolny	2 (1,3)	160	17 (11,0)	154	0,10 (0,02; 0,45)	-0,10 (-0,15; -0,05)	NNT= 10 (7; 20)	TAK
		≥3.	2 (1,3)		16 (10,4)		0,11 (0,02; 0,48)	-0,09 (-0,14; -0,04)	NNT= 12 (8; 25)	TAK
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
sALCL	Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	Dowolny	86 (53,8)	160	81 (52,6)	154	1,05 (0,67; 1,63)	0,01 (-0,10; 0,12)	n/d	NIE
		≥3.	75 (46,9)		71 (46,1)		1,03 (0,66; 1,61)	0,01 (-0,10; 0,12)	n/d	NIE
Ogółem	Neutropenia	Dowolny	85 (38,1)	223	85 (37,6)	226	1,02 (0,70; 1,50)	0,01 (-0,08; 0,09)	n/d	NIE
sALCL		Dowolny	59 (36,9)	160	59 (38,3)	154	0,94 (0,60; 1,49)	-0,01 (-0,12; 0,09)	n/d	NIE
Ogółem	Neutropenia – AESI*	Dowolny	132 (59,2)	223	131 (58,0) ^^	226	1,05 (0,72; 1,53)	0,01 (-0,08; 0,10)	n/d	NIE
	Neutropenia	≥3.	77 (34,5)		76 (33,6)		1,04 (0,70; 1,54)	0,01 (-0,08; 0,10)	n/d	NIE
sALCL		≥3.	54 (33,8)	160	53 (34,4)	154	0,97 (0,61; 1,55)	-0,01 (-0,11; 0,10)	n/d	NIE
Ogółem	Niedokrwistość	Dowolny	46 (20,6)	223	36 (15,9)	226	1,37 (0,85; 2,22)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
	Niedokrwistość – AESI**		147 (65,9)		133 (58,8)		1,35 (0,92; 1,98)	0,07 (-0,02; 0,16)	n/d	NIE
	Niedokrwistość	≥3.	30 (13,5)		23 (10,2)		1,37 (0,77; 2,45)	0,03 (-0,03; 0,09)	n/d	NIE
		Dowolny	41 (18,4)		33 (14,6)		1,32 (0,80; 2,17)	0,04 (-0,03; 0,11)	n/d	NIE
sALCL	Gorączka neutropeniczna	Dowolny	20 (12,5)	160	16 (10,4)	154	1,23 (0,61; 2,48)	0,02 (-0,05; 0,09)	n/d	NIE
Ogółem	≥3.	20 (12,5)	16 (10,4)		1,23 (0,61; 2,48)		0,02 (-0,05; 0,09)	n/d	NIE	

Pop.	Punkt końcowy	St. nasil.	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95%CI)	NNT/NNH (95%CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	Trombocytopenia – AESI***	Dowolny	38 (17,0)	223	29 (12,8)	226	1,40 (0,83; 2,35)	0,04 (-0,02; 0,11)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
sALCL	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem	Dowolny	46 (28,8)	160	36 (23,4)	154	1,32 (0,80; 2,19)	0,05 (-0,04; 0,15)	n/d	NIE
		≥3.	15 (9,4)		12 (7,8)		1,22 (0,55; 2,71)	0,02 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE
Ogółem	Spadek apetytu	Dowolny	39 (17,5)	223	27 (11,9)	226	1,56 (0,92; 2,65)	0,06 (-0,01; 0,12)	n/d	NIE
	Hipokaliemia		27 (12,1)		18 (8,0)		1,59 (0,85; 2,98)	0,04 (-0,01; 0,10)	n/d	NIE
Zaburzenia psychiczne										
Ogółem	Bezsенność	Dowolny	25 (11,2)	223	31 (13,7)	226	0,79 (0,45; 1,39)	-0,03 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
sALCL	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	Dowolny	104 (65,0)	160	99 (64,3)	154	1,03 (0,65; 1,64)	0,01 (-0,10; 0,11)	n/d	NIE
		≥3.	8 (5,0)		16 (10,4)		0,45 (0,19; 1,09)	-0,05 (-0,11; 0,00)	n/d	NIE
Ogółem	Obwodowa neuropatia czuciowa	Dowolny	100 (44,8)	223	92 (40,7)	226	1,18 (0,81; 1,72)	0,04 (-0,05; 0,13)	n/d	NIE
sALCL			77 (48,1)		65 (42,2)		1,27 (0,81; 1,98)	0,06 (-0,05; 0,17)	n/d	NIE
Ogółem		≥3.	8 (3,6)	223	6 (2,7)	226	1,36 (0,47; 4,00)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
sALCL			5 (3,1)	160	4 (2,6)	154	1,21 (0,32; 4,59)	0,01 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
Ogółem	Ból głowy	Dowolny	31 (13,9)	223	31 (13,7)	226	1,02 (0,59; 1,74)	0,00 (-0,06; 0,07)	n/d	NIE
	Zawroty głowy		28 (12,6)		20 (8,8)		1,48 (0,81; 2,71)	0,04 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE
Zaburzenia serca										
sALCL	Zaburzenia serca ogółem	Dowolny	15 (9,4)	160	11 (7,1)	154	1,34 (0,60; 3,03)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
		≥3.	3 (1,9)		5 (3,2)		0,57 (0,13; 2,42)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
sALCL	Zaburzenia naczyniowe ogółem	Dowolny	22 (13,8)	160	31 (20,1)	154	0,63 (0,35; 1,15)	-0,06 (-0,15; 0,02)	n/d	NIE
		≥3.	4 (2,5)		8 (5,2)		0,47 (0,14; 1,59)	-0,03 (-0,07; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
sALCL	Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	Dowolny	58 (36,3)	160	55 (35,7)	154	1,02 (0,65; 1,62)	0,01 (-0,10; 0,11)	n/d	NIE
		≥3.	10 (6,3)		8 (5,2)		1,22 (0,47; 3,17)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
Ogółem	Duszność	Dowolny	32 (14,3)	223	24 (10,6)	226	1,41 (0,80; 2,48)	0,04 (-0,02; 0,10)	n/d	NIE
	Kaszel		27 (12,1)		22 (9,7)		1,28 (0,70; 2,32)	0,02 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
sALCL	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	Dowolny	121 (75,6)	160	106 (68,8)	154	1,40 (0,86; 2,31)	0,07 (-0,03; 0,17)	n/d	NIE
		≥3.	12 (7,5)		17 (11,0)		0,65 (0,30; 1,42)	-0,04 (-0,10; 0,03)	n/d	NIE
Ogółem	Nudności	Dowolny	103 (46,2)	223	87 (38,5)	226	1,37 (0,94; 2,00)	0,08 (-0,01; 0,17)	n/d	NIE
sALCL			74 (46,3)		64 (41,6)		1,21 (0,77; 1,89)	0,05 (-0,06; 0,16)	n/d	NIE
Ogółem		≥3.	5 (2,2)	223	4 (1,8)	226	1,27 (0,34; 4,80)	0,00 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
sALCL			2 (1,3)	160	3 (1,9)	154	0,64 (0,10; 3,87)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Ogółem	Biegunka	Dowolny	85 (38,1)	223	46 (20,4)	226	2,41 (1,58; 3,67)	0,18 (0,10; 0,26)	NNH=5 (3; 10)	TAK

Pop.	Punkt końcowy	St. nasil.	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95%CI)	NNT/NNH (95%CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
sALCL			55 (34,4)	160	34 (22,1)	154	1,85 (1,12; 3,05)	0,12 (0,02; 0,22)	NNH=8 (4; 50)	TAK
Ogółem		≥3.	13 (5,8)	223	2 (0,9)	226	6,93 (1,55; 31,09)	0,05 (0,02; 0,08)	NNH=20 (12; 50)	TAK
sALCL			6 (3,8)	160	1 (0,6)	154	5,96 (0,71; 50,10)	0,03 (-0,00; 0,06)	n/d	NIE
Ogółem	Zaparcie	Dowolny	64 (28,7)	223	67 (29,6)	226	0,96 (0,64; 1,44)	-0,01 (-0,09; 0,07)	n/d	NIE
		≥3.	2 (0,9)		3 (1,3)		0,67 (0,11; 4,06)	-0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Wymioty	Dowolny	57 (25,6)	223	39 (17,3)	226	1,65 (1,04; 2,60)	0,08 (0,01; 0,16)	NNH=12 (6; 100)	TAK
sALCL		45 (28,1)	160		30 (19,5)		154	1,62 (0,95; 2,74)	0,09 (-0,01; 0,18)	n/d
Ogółem		≥3.	2 (0,9)	223	4 (1,8)	226	0,50 (0,09; 2,77)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
sALCL			1 (0,6)	160	3 (1,9)	154	0,32 (0,03; 3,08)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
Ogółem	Zapalenie jamy ustnej	Dowolny	27 (12,1)	223	27 (11,9)	226	1,02 (0,57; 1,79)	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
sALCL	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	Dowolny	72 (45,0)	160	73 (47,4)	154	0,91 (0,58; 1,42)	-0,02 (-0,13; 0,09)	n/d	NIE
		≥3.	4 (2,5)		4 (2,6)		0,96 (0,24; 3,91)	-0,00 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
Ogółem	Łysienie	Dowolny	58 (26,0)	223	56 (24,8)	226	1,07 (0,70; 1,63)	0,01 (-0,07; 0,09)	n/d	NIE
		≥3.	0 (0,0)		3 (1,3)		0,14 (0,01; 1,31)	-0,01 (-0,03; 0,00)	n/d	NIE
	Wysypka	Dowolny	22 (9,9)		15 (6,6)		1,54 (0,78; 3,05)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych										
sALCL	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ogółem	Dowolny	2 (1,3)	160	1 (0,6)	154	1,94 (0,17; 21,58)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		≥3.	0 (0,0)		1 (0,6)		0,13 (0,003; 6,56)	0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Ogółem	Uszkodzenie wątroby – AESI	Dowolny	20 (9,0)	223	4 (1,8)	226	5,47 (1,84; 16,27)	0,07 (0,03; 0,11)	NNH=14 (9; 33)	TAK
		≥3.	2 (0,9)		1 (0,4)		2,04 (0,18; 22,62)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	Uszkodzenie wątroby prowadzące do przerwania leczenia – AESI	Dowolny	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
sALCL	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	Dowolny	60 (37,5)	160	44 (28,6)	154	1,50 (0,93; 2,41)	0,09 (-0,01; 0,19)	n/d	NIE
		≥3.	2 (1,3)		2 (1,3)		0,96 (0,13; 6,92)	-0,00 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Ogółem	Mialgia	Dowolny	24 (10,8)	223	19 (8,4)	226	1,31 (0,70; 2,47)	0,02 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
sALCL	Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	Dowolny	17 (10,6)	160	12 (7,8)	154	1,41 (0,65; 3,05)	0,03 (-0,04; 0,09)	n/d	NIE
		≥3.	2 (1,3)		0 (0,0)		7,16 (0,45; 115,07)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
Ogółem	Gorączka	Dowolny	58 (26,0)	223	42 (18,6)	226	1,54 (0,98; 2,41)	0,07 (-0,00; 0,15)	n/d	NIE
		≥3.	4 (1,8)		0 (0,0)		7,59 (1,06; 54,25)	0,02 (-0,00; 0,04)	n/d	NIE
	Zmęczenie	Dowolny	54 (24,2)	223	46 (20,4)	226	1,25 (0,80; 1,95)	0,04 (-0,04; 0,12)	n/d	NIE
		≥3.	2 (0,9)		4 (1,8)		0,50 (0,09; 2,77)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE

Pop.	Punkt końcowy	St. nasil.	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95%CI)	NNT/NNH (95%CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	Astenia	Dowolny	26 (11,7)		16 (7,1)		1,73 (0,90; 3,33)	0,05 (-0,01; 0,10)	n/d	NIE
	Obrzęk obwodowy	Dowolny	24 (10,8)		18 (8,0)		1,39 (0,73; 2,65)	0,03 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
sALCL	Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem	Dowolny	35 (21,9)	160	14 (9,1)	154	2,80 (1,44; 5,44)	0,13 (0,05; 0,21)	NNH=7 (4; 20)	TAK
		≥3.	4 (2,5)		2 (1,3)		1,95 (0,35; 10,80)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
Ogółem	Zmniejszenie masy ciała	Dowolny	26 (11,7)	223	17 (7,5)	226	1,62 (0,85; 3,08)	0,04 (-0,01; 0,10)	n/d	NIE

*W ramach oceny zdarzeń specjalnego zainteresowania (AESI) neutropenię oraz obniżenie liczby neutrofilów kwalifikowano jako wystąpienie neutropenii

**W ramach oceny zdarzeń specjalnego zainteresowania (AESI) niedokrwistość oraz toksyczność związaną z niedokrwistością potwierdzoną w wynikach badań laboratoryjnych kwalifikowano jako wystąpienie niedokrwistości

***W ramach oceny zdarzeń specjalnego zainteresowania (AESI) trombocytopenię oraz obniżenie liczby płytek krwi kwalifikowano jako wystąpienie trombocytopenii

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez Wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli abstrakt konferencyjny, w którym przedstawiono dane z badania ECHELON-2 z dłuższego okresu obserwacji niż w publikacjach przedstawionych w AKL Wnioskodawcy – Iyer 2021 (dodatkowe dane względem publikacji pełnotekstowej). Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo OT.4231.48.2021.MPo.8 dołączył do analizy dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa przedstawione w powyższym abstrakcie.

Analitycy Agencji włączyli do AWA także informacje dot. wyników przeżycia całkowitego po siedmiu latach od włączenia do badania pierwszego pacjenta i odpowiedzi na leczenie u pacjentów z sALCL przedstawione w zaktualizowanym 12 października 2021 r. ChPL Adcetris.

W AKL Wnioskodawcy w rozdziale 3.13.2. przedstawiono dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z komunikatów PRAC (ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee).

Iyer 2021

Wyniki skuteczności

W momencie odcięcia danych mediana okresu obserwacji wyniosła 47,6 miesiąca dla PFS i 66,8 miesiąca dla OS.

PFS

W ocenie badacza, w populacji ITT, leczenie BV+CHP skutkowało istotną statystycznie redukcją ryzyka progresji o 30% (HR=0,70 [95%CI: 0,53; 0,91]; p = 0,0077) na korzyść interwencji badanej. Mediana PFS wyniosła 62,3 miesiąca (95% CI: 42,0; n/o) i 23,8 miesiąca (95% CI: 13,6; 60,8) odpowiednio dla BV+CHP i CHOP. Szacowany 5-letni PFS wyniósł 51,4% (95% CI: 42,8; 59,4) dla interwencji badanej vs. 43,0% (95% CI: 35,8; 50,0) dla komparatora.

W określonych z góry podgrupach, czas wolny od progresji choroby był zgodny z PFS w populacji ITT. U pacjentów z sALCL współczynnik HR dla PFS (0,55 [95% CI: 0,39; 0,79]) również wykazał korzyść interwencji badanej nad CHOP, przy szacowanym 5-letnim PFS wynoszącym 60,6% (95% CI: 49,5; 69,9) dla BV +CHP vs. 48,4% (95% CI: 39,6; 56,7) dla CHOP.

OS

W grupie chorych stosujących BV+CHP w populacji ITT wykazano istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu o 28% w porównaniu z grupą kontrolną (HR= 0,72 [95%CI: 0,53; 0,99]; p = 0,0424). Mediana OS nie została osiągnięta w żadnym z ramion. Szacowane 5-letnie OS wyniosło 70,1% (95% CI: 63,3-75,9) dla BV+CHP vs. 61,0% (95% CI: 54,0; 67,3) dla CHOP.

Odpowiedź na leczenie

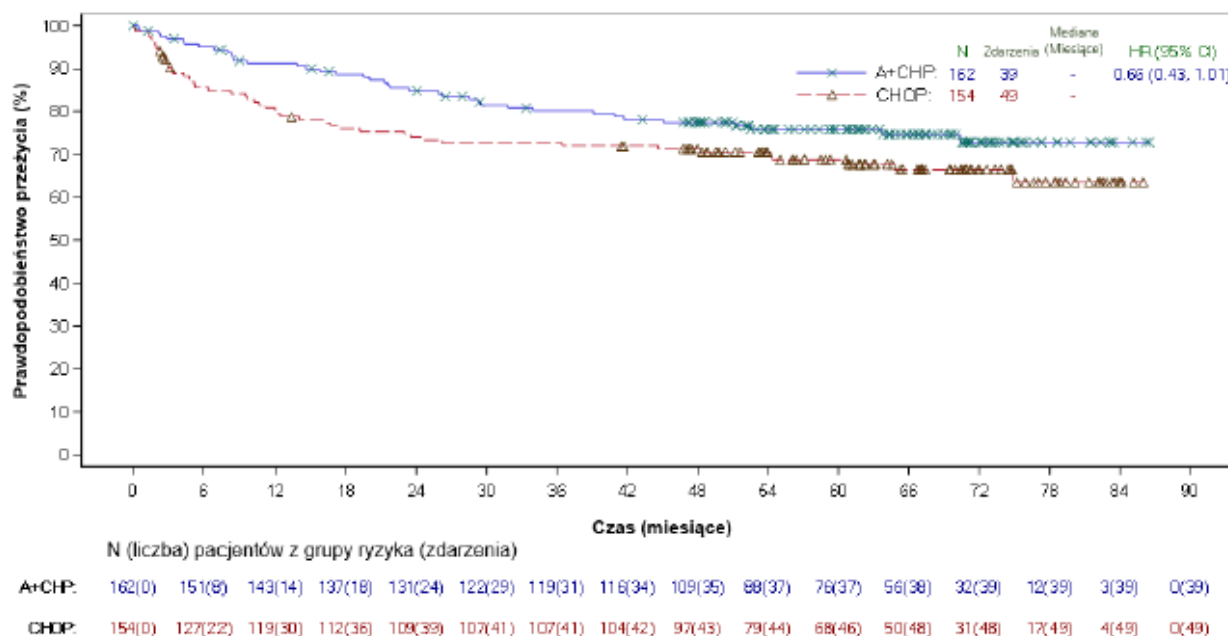
Łącznie 29 pacjentów (13%) w ramieniu BV+CHP (sALCL [n = 19], PTCL-NOS [n = 5], chłoniak angioimmunoblastyczny z komórek T [n = 5]) i 54 pacjentów (24%) w ramieniu CHOP otrzymało następnie leczenie systemowe brentuksymabem vedotin. W ramieniu BV+CHP mediana czasu do ponownego leczenia wyniosła 15,0 miesięcy (zakres 3-64); 17 pacjentów (ORR: 59%) miało CR (n = 11) lub częściową remisję (n = 6) po ponownym leczeniu brentuksymabem vedotin w monoterapii (n = 25) lub schematem zawierającym brentuksymab vedotin (n = 4).

Wyniki bezpieczeństwa

Neuropatia obwodowa związana z leczeniem (ang. peripheral neuropathy, PN) wystąpiła u 117 pacjentów z ramienia BV+CHP i u 124 pacjentów z ramienia CHOP, u 72% i 78% pacjentów ustąpiło lub uległo poprawie, odpowiednio w ramionach BV+CHP i CHOP. 98% w grupie BV+CHP i 97% w grupie CHOP z trwających zdarzeń PN było stopnia 1. lub 2.

Aktualizacja ChPL AdcetrisPrzeżycie całkowite

W zaktualizowanym 12 października 2021 r. ChPL Adcetris dodano informację o przeżyciu całkowitym w populacji sALCL, po zamknięciu badania, po ponad 7 latach od czasu włączenia do badania pierwszego pacjenta. W ChPL wskazano, że ogólne wyniki przeżycia nadal wykazywały korzyści i były zgodne z wynikami zgłoszonymi podczas analizy pierwszorzędowej. Ogólne wyniki przeżycia w populacji ITT wskazują zmniejszenie o 28% ryzyka zgonu w grupie ADCETRIS+CHP w porównaniu do pacjentów leczonych CHOP [HR = 0,72 (95% CI: 0,53; 0,99)]. Ogólne wyniki przeżycia w populacji sALCL wskazują zmniejszenie o 34% ryzyka zgonu w grupie ADCETRIS+CHP w porównaniu do pacjentów leczonych CHOP [HR = 0,66 (95% CI: 0,43; 1,01)]. Poniżej przedstawiono czas ogólnego przeżycia w populacji sALCL po zamknięciu badania.



Rycina 7. Czas ogólnego przeżycia w populacji sALCL (BV+CHP vs CHOP) (zamknięcie badania) [ChPL Adcetris]

Odpowiedź na leczenie

Po zakończeniu leczenia odsetek CR wg BICR wynosił 71,0% dla pacjentów w ramieniu BV+CHP w porównaniu do 53,2% dla pacjentów w ramieniu CHOP, z różnicą 17,7% (95% CI: 7,2%; 28,3%). Po zakończeniu leczenia odsetek ORR wg BICR wynosił 87,7% dla pacjentów w ramieniu BV+CHP w porównaniu do 70,8% dla pacjentów w ramieniu CHOP, z różnicą 16,9% (95% CI: 8,1%; 25,7%).

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności badania ECHELON-2 populacja sALCL – odpowiedź na leczenie w ocenie BICR po zakończeniu leczenia [ChPL Adcetris]

Punkt końcowy	BV+CHP		CHOP		RD [%] (95% CI)	p [#]	IS
	% (95%CI)	N	% (95%CI)	N			
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie							
CR [^]	71,0 (63,3; 77,8)	162	53,2 (45,0; 61,3)	154	17,7 (7,2; 28,3)	0,0004	TAK
ORR [^]	87,7 (81,6; 92,3)		70,8 (62,9; 77,8)		16,9 (8,1; 25,7).	< 0,0001	TAK

[^] Odpowiedź według Kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej 2007 r. po zakończeniu leczenia.

* Wartość p nie jest skorygowana względem porównań wielokrotnych.

[#] Wartość p oblicza się za pomocą stratyf kowanego testu Cochran-Mantela-Haenszela.

Rycina 8.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Adcetris):

Przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Adcetris jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: kwas cytrynowy jednowodny, sodu cytrynian dwuwodny, α, α -trehaloza dwuwodna, polisorbat 80. Jednoczesne podawanie bleomycyny i produktu ADCETRIS powoduje toksyczność płucną.

• Najczęstsze działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa produktu ADCETRIS oparty jest na danych dostępnych z badań klinicznych, Programu Indywidualnego Leczenia Pacjentów (ang. Named Patient Program, NPP) oraz danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Terapia skojarzona

W badaniach dotyczących podawania produktu leczniczego ADCETRIS w terapii skojarzonej u 662 pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym chłoniakiem ziarniczym (C25003) i 223 pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z obwodowych limfocytów T CD30+ (PTCL) (SGN35-014) najczęściej obserwowano następujące działania niepożądane ($\geq 10\%$): zakażenia, neutropenia, obwodowa neuropatia czuciowa, nudności, zaparcia, wymioty, biegunka, zmęczenie, gorączka, łysienie, niedokrwistość, zmniejszenie masy ciała, zapalenie jamy ustnej, gorączka neutropeniczna, ból brzucha, zmniejszenie apetytu, bezsenność, ból kości, wysypka, kaszel, duszność, ból stawów, ból mięśni, ból pleców, obwodowa neuropatia ruchowa, zakażenie górnych dróg oddechowych oraz zawroty głowy.

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 34% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy ADCETRIS w terapii skojarzonej. Ciężkie działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 3\%$ pacjentów, obejmowały gorączkę neutropeniczną (15%), gorączkę (5%) oraz neutropenię (3%).

Zdarzenia niepożądane spowodowały przerwanie leczenia u 10% pacjentów. Zdarzenia niepożądane, które spowodowały przerwanie leczenia u $\geq 2\%$ pacjentów, obejmowały obwodową neuropatię czuciową oraz neuropatię obwodową.

Działania niepożądane wymienione w tabeli poniżej zostały przedstawione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. Przyjęto następujące kategorie częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej kategorii częstości występowania, działania niepożądane zostały wymienione według malejącego stopnia ciężkości.

Tabela 24. Działania niepożądane produktu leczniczego Adcetris na podstawie ChPL zgłaszane przy stosowaniu w terapii skojarzonej.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznaną
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie*, zakażenie górnych dróg oddechowych	Zapalenie płuc, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, posocznica/wstrząs septyczny, półpasiec	Zakażenie wirusem opryszczki, zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jiroveci</i>	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia*, niedokrwistość, gorączka neutropeniczna	Trombocytopenia		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznaną
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje anafilaktyczne	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu	Hiperglikemia	Zespół rozpadu guza	
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność			
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa, obwodowa neuropatia ruchowa			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel, duszność			
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, zaparcia, wymioty, biegunka, ból brzucha, zapalenie jamy ustnej	Ostre zapalenie trzustki		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności ALT i AST		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie, wysypka	Świąd	Zespół Stevens-Johnsona,	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból kości, ból stawów, ból mięśni, ból pleców			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie, gorączka,	Reakcje związane z podaniem wlewu*, dreszcze		
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała			

* – stanowi wzór zalecanych terminów

• Opis wybranych działań niepożądanych – terapia skojarzona

Neutropenia i gorączka neutropeniczna

W badaniach klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego ADCETRIS w terapii skojarzonej wystąpienie neutropenii spowodowało opóźnienie podania dawki u 19% pacjentów. Występowanie neutropenii 3. stopnia zaobserwowano u 17% pacjentów, a występowanie neutropenii 4. stopnia zaobserwowano u 41% pacjentów. U 2% pacjentów konieczne było zmniejszenie dawki, zaś u < 1% pacjentów przerwano podawanie jednego lub więcej badanych leków z powodu wystąpienia neutropenii.

Wystąpienie gorączki neutropenicznej zaobserwowano u 20% pacjentów, u których nie zastosowano profilaktyki pierwotnej ze wspomaganie G-CSF. Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 13% pacjentów, u których zastosowano profilaktykę pierwotną ze wspomaganie G-CSF

Zakażenia ciężkie i zakażenia oportunistyczne

W badaniach klinicznych dotyczących produktu leczniczego ADCETRIS w terapii skojarzonej zakażenia ciężkie, w tym zakażenia oportunistyczne, wystąpiły u 15% pacjentów; posocznica, posocznica neutropeniczna, wstrząs septyczny lub bakteriemia wystąpiły u 4% pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi zakażeniami oportunistycznymi były zakażenia wirusem Herpes.

Neuropatia obwodowa

W badaniu klinicznym dotyczącym produktu leczniczego ADCETRIS w terapii skojarzonej z CHP, wystąpienie neuropatii w trakcie leczenia zaobserwowano u 52% pacjentów, a obwodowa neuropatia ruchowa wystąpiła u 9% pacjentów. Wystąpienie neuropatii obwodowej spowodowało przerwanie leczenia u 1% pacjentów, zmniejszenie dawki u 7% pacjentów i opóźnienie podania dawki u < 1% pacjentów. U pacjentów, u których wystąpiła neuropatia obwodowa, mediana czasu do wystąpienia neuropatii obwodowej wyniosła 9,1 tygodni. U pacjentów, u których przerwano leczenie z powodu neuropatii obwodowej, mediana otrzymanej liczby dawek produktu ADCETRIS w skojarzeniu z CHP (A + CHP) przed przerwaniem podawania co najmniej jednego z badanych leków wyniosła 5 dawek.

Spośród pacjentów, u których wystąpiła neuropatia obwodowa, mediana czasu obserwacji od zakończenia leczenia do przeprowadzenia ostatniej oceny wynosiła około 177 tygodni. W momencie przeprowadzania ostatniej oceny u większości pacjentów (64%), u których wystąpiła neuropatia obwodowa, doszło do ustąpienia lub złagodzenia jej objawów. Mediana czasu od wystąpienia objawów neuropatii obwodowej do ich ustąpienia lub złagodzenia wynosiła 19,0 tygodni (zakres od 0 do 205 tygodni).

Reakcje związane z podaniem wlewu

Reakcje związane z podaniem wlewu, takie jak ból głowy, wysypka, ból pleców, wymioty, dreszcze, nudności, duszność, świąd, ból w miejscu wlewu i gorączka, zaobserwowano u 8% pacjentów. Zgłaszano reakcje anafilaktyczne. Objawy reakcji anafilaktycznej mogą obejmować między innymi: pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie i skurcz oskrzeli.

Immunogenność

W badaniach klinicznych pacjentów badano okresowo na obecność przeciwciał przeciwko brentuksymabowi vedotin za pomocą czułego elektrochemiluminescencyjnego testu immunologicznego. Większą częstość występowania reakcji związanych z podaniem wlewu obserwowano u pacjentów z przeciwciałami przeciwko brentuksymabowi vedotin względem pacjentów z przemijającym wynikiem dodatnim lub ujemnym.

Obecność przeciwciał przeciwko brentuksymabowi vedotin nie korelowała z klinicznie istotnym zmniejszeniem stężenia brentuksymabu vedotin w surowicy i nie powodowała zmniejszenia skuteczności brentuksymabu vedotin. Chociaż obecność przeciwciał przeciwko brentuksymabowi vedotin niekoniecznie prognozuje wystąpienie reakcji związanych z podaniem wlewu, większą częstość reakcji związanych z podaniem wlewu obserwowano u pacjentów z ciągle utrzymującym się dodatnim wynikiem przeciwciał przeciwko lekowi (ang. anti-drug antibodies, ADA) względem pacjentów z przemijającym wynikiem dodatnim ADA i bez wyniku dodatniego ADA.

Zaobserwowano tendencję do zwiększenia klirensu brentuksymabu vedotin u dzieci i młodzieży z dodatnim wynikiem ADA. Utrzymujący się dodatni wynik ADA nie został stwierdzony u żadnego pacjenta w grupie wiekowej poniżej 12 lat (0 z 11), natomiast w grupie wiekowej powyżej 12 lat wystąpił u dwóch pacjentów (2 z 23).

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa leku Adcetris przejrano strony internetowe:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Na stronie EMA, FDA i URPL nie odnaleziono żadnych dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Polivy, które nie znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

VigiBase

Poniżej przedstawiono dane z bazy VigiBase, która jest centralną bazą danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zawierającą informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków. Należy podkreślić, iż dane zawarte w tej bazie opierają się na zgłoszonych podejrzewanych działaniach niepożądanych, co nie powinno być traktowane jako systematyczny rejestr ADR, które wystąpiły lub mogą wystąpić. Dodatkowo, należy zauważyć, że zgłaszane podejrzewane działania niepożądane leków dotyczą ogólnie leku, nie precyzując, które dot. określonego wskazania i różnych schematów leczenia. Całkowita liczba działań niepożądanych raportowanych po zastosowaniu leku Adcetris od czasu wprowadzenia leku na rynek to 5697, szczegółów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Działania niepożądane na podstawie danych WHO

Działanie niepożądane	Liczba przypadków
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1723
Zaburzenia układu nerwowego	1210
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1085
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	984
Zaburzenia żołądka i jelit	907
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	895
Badania diagnostyczne	877
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	779
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	745
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	608
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	388
Zaburzenia naczyniowe	272
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	272
Zaburzenia układu immunologicznego	261
Zaburzenia serca	245
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	196
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	188
Zaburzenia psychiczne	138
Procedury medyczne i chirurgiczne	81
Zaburzenia w obrębie oka	52
Zaburzenia ucha i błędnika	30
Uwarunkowania społeczne	22
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	21
Zaburzenia endokrynologiczne	13
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	11
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	7
Kwestie związane z produktem	2

Źródło: <http://www.vigiaccess.org/> [data dostępu: 09.11.2021 r.]

U chorych leczonych lekiem Adcetris najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (w tym gorączka – 396, śmierć – 276, zmęczenie – 218), zaburzeń układu nerwowego (w tym neuropatia obwodowa – 518, obwodowa neuropatia czuciowa – 111, polineuropatia – 99), zakażeń i zarażeń pasożytniczych (w tym zapalenie płuc – 228, sepsa – 152, infekcje – 83).

4.3. Komentarz Agencji

Wnioskowana populacja to wcześniej nieleczeni chorzy z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek ze sprawnością w stopni 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG.

Wyniki analizy klinicznej pochodzą z publikacji Horwitz 2019 oraz raportu EMA 2020 dotyczących badania ECHELON-2, wielośrodkowego, randomizowanego, zaślepionego badania fazy III, porównującego skuteczność i bezpieczeństwo brentuksymabu vedotin stosowanego w skojarzeniu ze schematem cyklofosfamid + doksorubicyna + prednizon (BV+CHP) względem schematu chemioterapii CHOP (CHP+ winkrystyna) u chorych z chłoniakiem z obwodowych komórek T (populacja ITT). Chorzy z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek stanowili 71,7% pacjentów w grupie badanej oraz 68,1% w grupie kontrolnej. W analizie uwzględniono dodatkowe dane przedstawione w abstrakcie konferencyjnym Iyer 2021 z dłuższego okresu obserwacji względem publikacji pełnotekstowej.

W badaniu ECHELON-2, w grupie chorych stosujących BV+CHP, osiągnięto znamienne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji choroby. Przy 36,2-mies. medianie okresu obserwacji, mediana PFS w populacji

ITT wyniosła 48,2 mies. (95%CI: 35,15; n/o) i 20,8 mies. (95%CI: 12,7; 47,57), odpowiednio w grupie interwencji i kontrolnej. Mediana PFS w subpopulacji sALCL wyniosła 55,66 mies. (95%CI: 48,2; n/o) w grupie BV+CHOP, a w grupie CHOP 54,18 mies. (95%CI: 13,44; n/o). W obu populacjach redukcja ryzyka progresji choroby była znamienna statystycznie (populacja ITT: HR=0,71 [95%CI:0,54; 0,93]), populacja sALCL: HR=0,59 [95%CI: 0,42; 0,84]). Wyniki porównania OS pomiędzy badanymi grupami, również świadczyły na korzyść interwencji BV+CHP. W populacji ITT, leczenie BV+CHP skutkowało redukcją ryzyka zgonu o 34% względem leczenia CHOP (HR=0,66 [95% CI: 0,46; 0,95]; p=0,0244).

Jak przedstawiono w abstrakcie konferencyjnym z dłuższego okresu obserwacji – Iyer 2021 – różnica w ryzyku PFS lub OS w populacji ITT (w przypadku PFS także dla subpopulacji sALCL), nadal była znamienna statystycznie na korzyść interwencji badanej. Jednak w zaktualizowanym ChPL Adcetris (aktualizacja 12.10.2021 r.), w którym przedstawiono dane po 7 latach od włączenia pierwszego pacjenta, w grupie BV+CHP znamienność statystyczna dot. zmniejszenia ryzyka zgonu dla populacji sALCL nie została odnotowana (HR = 0,66 [95% CI (0,43, 1,01)]). Należy zwrócić uwagę, że badanie ECHELON-2 nie zostało zaprojektowane na wykrycie różnic dla tego punktu końcowego w tej podgrupie pacjentów.

Ocena jakości życia stanowiła w badaniu ECHELON-2 dodatkowy punkt końcowy. Średni wynik całkowity i średni wynik dotyczący funkcjonowania fizycznego wg EORTC QLQ c-30 był niższy na początku badania w ramieniu BV+CHP w porównaniu z ramieniem CHOP, przy czym dla obydwu grup obserwowano wzrost średniego wyniku powyżej poziomu wyjściowego w czasie leczenia. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Różnice istotne statystycznie na niekorzyść grupy BV+CHP odnotowano dla zmian wyniku względem wartości początkowej dla następujących domen: funkcjonowanie (cykl 2. 6.), funkcjonowanie społeczne (cykl 2., 3. i 6.), ocena objawów takich jak: biegunka (cykl 2. i 7.), nudności i wymioty (cykl 2. i 7.) oraz ból (cykl 2., 3. i 4.).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa, z badania ECHELON-2, wskazują, że TEAE stopnia 3 lub wyższego, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) i AE, które doprowadziły do przerwania leczenia w ramach badania, zgłaszano u podobnego odsetka pacjentów w grupach leczenia. SAE uważane za związane z brentuksymabem vedotin zgłaszano u większego odsetka pacjentów w ramieniu BV+CHP niż SAE uważane za związane z winkrystyną u pacjentów w ramieniu CHOP. W grupie CHOP zgłoszono wyższy odsetek SAE ze skutkiem zgonu niż w grupie BV+CHP. W populacji ITT, różnice w częstości występowania TEAE związanych z leczeniem oraz ciężkich TEAE między grupami badanymi nie były znamienne statystycznie. W subpopulacji sALCL, porównując częstość występowania TEAE związanych z leczeniem, różnicę istotną statystycznie odnotowano w przypadku zaburzeń naczyniowych ogółem (stopień dowolny), która świadczyła na korzyść grupy badanej. Natomiast w przypadku ciężkich TEAE, różnicę istotną statystycznie świadczącą na korzyść interwencji odnotowano w przypadku nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy) ogółem. W przypadku TEAE, w populacji ogólnej wykazano różnicę istotną statystycznie w przypadku takich zdarzeń o dowolnym stopniu nasilenia jak: biegunki (także ≥ 3 . stopniu nasilenia), wymioty oraz uszkodzenia wątroby – różnice na niekorzyść grupy badanej. Natomiast różnicę istotną statystycznie w populacji sALCL, na korzyść grupy badanej, odnotowano w przypadku takich zdarzeń o dowolnym stopniu nasilenia jak: nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) ogółem biegunki (także ≥ 3 . stopniu nasilenia). Różnice istotne statystycznie na niekorzyść grupy badanej odnotowano w przypadku takich zdarzeń o dowolnym stopniu nasilenia jak: wymioty, biegunka oraz zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem.

W kwestii ograniczeń, należy dodać, że:

[Redacted text block]

- dane dot. wyników OS w populacji ITT są niedojrzałe (w żadnej z grup nie osiągnięto mediany OS);
- jak wskazano w dokumencie SMS 2020, brak przedstawienia danych dot. skuteczności i bezpieczeństwa dla populacji pacjentów z ALK+ sALCL i wynikiem IPI<2, skutkuje niepewnością uogólnienia wyników na powyższą subpopulację.
- wytyczne ESMO 2015 wskazują, że u chorych poniżej 60 r. ż. z ALCL ALK+, alternatywną chemioterapią może być schemat CHOEP. Powyższy schemat wykazał pewne korzyści w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń, jednak nie odnotowano korzyści w przypadku OS. Podczas przeszukiwania baz medycznych do przeglądu, Wnioskodawca nie odnalazł badań porównujących wnioskowaną technologię ze schematem CHOEP, co stanowi to ograniczenie analizy.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelu Wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

Cel analizy

„Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce brentuksymabu vedotin (BV) (Adcetris®) w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek.”

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA). Dodatkowo wykonano analizę efektywności kosztów (CEA) oraz analizę kosztów i konsekwencji (CCA). W AWA przedstawiono wyłącznie wyniki CUA.

Porównywane interwencje

Ocenianą interwencją tj. terapię produktem leczniczym Adcetris (brentuksymab vedotin, BV) w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (CHP) stosowanym w ramach uzgodnionego programu lekowego (UPL) porównano ze schematem cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon (CHOP).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego - podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Horyzont czasowy

Przyjęto 45-letni horyzont czasowy, zakładając, że odpowiada on dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnionej populacji docelowej.

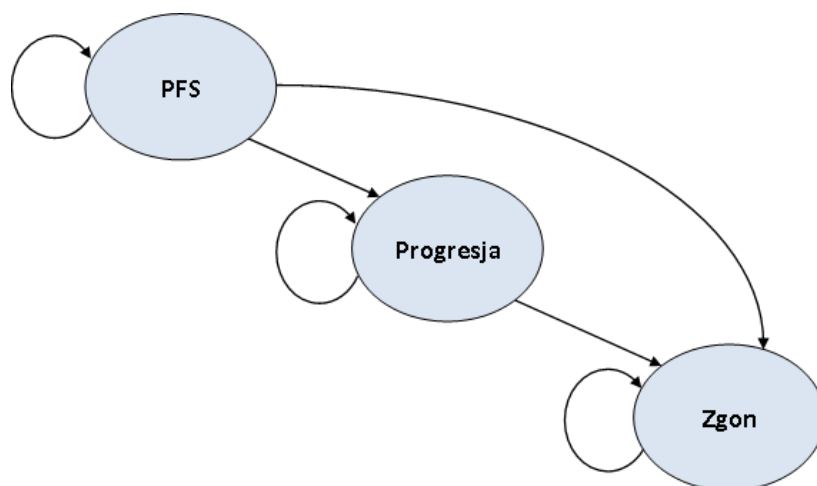
Model

W ramach analizy ekonomicznej Wnioskodawca przedłożył model o strukturze przeżycia podzielonego (ang. partitioned survival model) wykonany w programie Microsoft Excel. Model opiera się na stanach zdrowia zdefiniowanych w oparciu o progresję choroby: stan PFS (brak progresji choroby), stan PROG (progresja choroby) oraz zgon.

Stanem początkowym w modelu jest stan PFS. Po otrzymaniu leczenia (BV+CHP lub CHOP) pacjent pozostaje w tym stanie aż do progresji choroby lub zgonu. W ramach stanu PFS można wyróżnić się 2 możliwe podstany: chory może pozostawać w trakcie aktywnego leczenia przeciwnowotworowego lub zakończyć to leczenie (z powodu braku odpowiedzi, działań/zdarzeń niepożądanych bądź zakończenia leczenia z wykorzystaniem BV+CHP lub CHOP po leczeniu od 6 do 8 cyklami). Pacjent pozostaje w stanie progresji choroby aż do wystąpienia zgonu. Każdemu stanowi zdrowia uwzględnionemu w modelu (brak progresji, progresja lub zgon) przypisane są odpowiednie koszty oraz wartości użyteczności. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami nie są stałe, lecz zależą od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w modelu dla poszczególnych interwencji zostały określone przy pomocy zastosowania funkcji parametrycznych.

Model dostarczony przez Wnioskodawcę został przez autorów analizy dostosowany do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych w zakresie zużycia zasobów i kosztów (w tym kosztów związanych z leczeniem w ramach uzgodnionego programu lekowego) oraz wprowadzenia zmian pozwalających dostosować model do polskich zaleceń przeprowadzenia analizy ekonomicznej. W analizie przyjęto długość cyklu wynoszącą 21 dni. Wnioskodawca zastosował korektę połowy cyklu, zakładając, że zdarzenia mogą wystąpić średnio w połowie każdego cyklu modelu.

Schemat struktury modelu przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 1. Schemat struktury modelu Wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Populację zdefiniowano jako wcześniej nieleczonych dorosłych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek. Na podstawie danych badania ECHELON-2 określono: średni wiek, średnią masę ciała, średnią powierzchnię ciała chorych oraz odsetek kobiet.

Tabela 26. Parametry kliniczne wykorzystane w AE Wnioskodawcy

Parametr	Analiza podstawowa	Źródło danych
[redacted]	[redacted]	Charakterystyka pacjentów z badania ECHELON-2
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	

Podstawowe dane wejściowe charakteryzujące kohortę: przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby wyznaczono poprzez dopasowanie parametrycznych krzywych przeżycia uwzględniając dane KM (Kapłana-Meiera) podgrupy pacjentów z sALCL z badania ECHELON-2 dla data odcięcia: 15.08.2018 r. modelując wyniki badania poza jego horyzont czasowy. Wyniki modelowania następnie zostały zaimplementowane do modelu.

Do rozważanych funkcji parametrycznych zaliczono: rozkład wykładniczy; rozkład uogólniony gamma, rozkład Gomperta, log-normalny, log-logistyczny i rozkład Weibulla. Przeprowadzono analizę spełnienia założenia o proporcjonalności hazardu.

[redacted] Prawdopodobieństwo zgonu w populacji generalnej zaczerpnięto z tablic trwania życia z Bazy demografia Głównego Urzędu Statystycznego.

Przeżycie całkowite (OS)

Do ekstrapolacji wyników przeżycia całkowitego z badania ECHELON-2 ostatecznie [redacted] Alternatywne rozkłady testowano w analizie wrażliwości. Na poniższych rysunkach przedstawiono przyjęte w analizie oszacowane krzywe przeżycia całkowitego wraz z ekstrapolacją danych.

**Rysunek 2.****Rysunek 3.****Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)**

Do ekstrapolacji wyników przeżycia bez progresji choroby z badania ECHELON-2 [redacted] Alternatywne rozkłady testowano w analizie wrażliwości. Na poniższych rysunkach przedstawiono przyjęte w analizie oszacowane krzywe przeżycia całkowitego wraz z ekstrapolacją danych.

**Rysunek 4.****Rysunek 5.****Uwzględnione koszty**

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące koszty bezpośrednie medyczne:

- koszty leków (w tym koszty wnioskowanej interwencji, komparatora i leków podawanych w kolejnych liniach leczenia);
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty kwalifikacji do programu, diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty leczenia wspomagającego;
- koszty leczenia działań/zdarzeń niepożądanych.

Powyższe koszty oszacowano uwzględniając zużycie zasobów określone na podstawie danych pochodzących z odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych, danych literaturowych i danych z badania klinicznego ECHELON-2. Poniżej przedstawiono uwzględnione w analizie koszty z perspektywy płatnika publicznego.

Koszty leków

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Adcetris (brentuksymabu vedotin) w ramach uzgodnionego programu lekowego: „Leczenie chorych na chłoniaki CD30+ (C 81; C 84.5)”.

Wnioskowana cena zbytu netto preparatu Adcetris wynosi [redacted]. Świadczeniobiorca w ramach programu lekowego otrzymuje lek bezpłatnie (całość kosztu pokrywa płatnik publiczny). [redacted]

Koszty pozostałych leków uwzględnionych w modelu tj. schematu BV+CHP, schematu CHOP oraz koszty leków stosowanych po progresji choroby przyjęto na podstawie komunikatu DGL dot. średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, a także komunikatów DGL dot. wartości refundacji cen leków według kodów EAN. W przypadku braku informacji dot. kosztów danej substancji w komunikacie DGL, wykorzystywano dane pochodzące z Obwieszczenia MZ. W analizie przyjęto liczbę cykli leczenia dla ramienia BV+CHP oraz CHOP na podstawie badania ECHELON-2.

[Redacted]

Koszty przepisania i podania leków

Koszt podania BV+CHP przyjęto na podstawie kosztu świadczenia: hospitalizacja związana w wykonaniem programu, koszt podania schematu chemioterapii CHOP przyjęto na podstawie wyceny świadczenia: hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie, zgodnie z odpowiednimi zarządzeniami Prezesa NFZ.

Koszty kwalifikacji do programu, diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

Na podstawie zarządzenia ws. warunków zawierania i realizacji obecnie funkcjonującego programu lekowego B.77. „Leczenie chorych na chłoniaki CD30+ (C 81; C 84.5)” przyjęto, iż brak jest kosztów związanych z kwalifikacją do leczenia w ramach uzgodnionego programu lekowego.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Koszty leczenia wspomagającego

[Redacted]

Koszty leczenia działań/ zdarzeń niepożądanych

[Redacted]

Tabela 27. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy – koszty

Parametr	Wartość [PLN]		Źródło
Koszty leków			
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	

Parametr	Wartość [PLN]		Źródło
	Biegunka	1 830,00	

Użyteczności stanów zdrowia

W celu odszukania wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny pierwotnych badań użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline. W wyniku przeglądu odnaleziono cztery publikacje zawierających dane dotyczące użyteczności dla analizowanych w modelu stanów zdrowia (Dummer 2020, Feldman 2020, Swinburn 2014, Kang 2015). Publikacje Dummer 2020, Swinburn 2014 i Kang 2015 dotyczyły oceny jakości życia u pacjentów z chorobą nawrotową lub oporną na leczenie, natomiast w pracy Feldman 2020, przedstawiono wyniki analizy kosztów użyteczności.



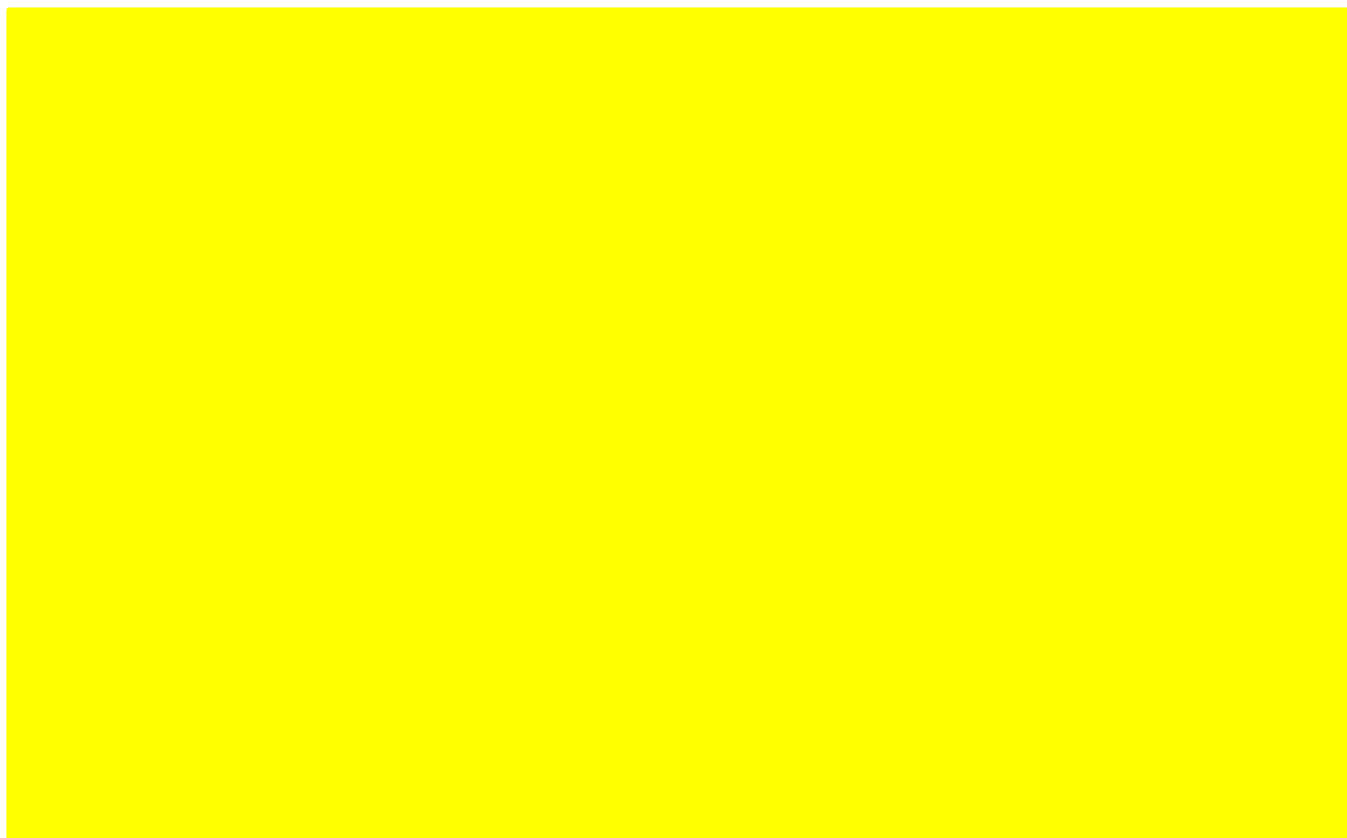
Tabela 28. [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Dyskontowanie

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Przy aktualnym na dzień złożenia uzupełnień progu opłacalności kosztowej (166 758 PLN/QALY), prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej technologii wnioskowanej wynosi [redacted]. Poniżej przedstawiono wykres punktowy *scatter plot* przedstawiający rozrzut wyników dla poszczególnych symulacji.



Rysunek 6. Wykres scatter plot (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności) probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania BV+CHP vs CHOP [redacted]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	[redacted]	[redacted]
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Dawkowanie i sposób podawania preparatu Adcetris (brentuksymab vedotin) są zgodne z aktualną ChPL.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał analizę użyteczności kosztów. Dodatkowo przeprowadzono analizę efektywności kosztów oraz analizę kosztów i konsekwencji.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Ocena skuteczności technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykonana w oparciu o przegląd systematyczny. Dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa schematu BV+CHP w porównaniu ze schematem CHOP pochodzą z badania ECHELON-2. Niektóre dane wejściowe do modelu z badania ECHELON-2 pochodzą z nieopublikowanych źródeł.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Wnioskodawca przyjął horyzont czasowy (45 lat), odpowiadający horyzontowi dożywności.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Przyjęto stopy dyskontowe zgodne z Wytycznymi HTA.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony poprawnie.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	W wyniku przeglądu odnaleziono cztery publikacje zawierające dane dotyczące użyteczności dla analizowanych w modelu stanów zdrowia (Dummer 2020, Feldman 2020, Swinburn 2014, Kang 2015). Publikacje Dummer 2020, Swinburn 2014 i Kang 2015 dotyczyły oceny jakości życia u pacjentów z chorobą nawrotową lub oporną na leczenie, natomiast w pracy Feldman 2020, przedstawiono wyniki analizy kosztów użyteczności.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.


„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację).

Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy:

- „Modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywności) wiąże się z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.

- „Przyjęto, że uwzględnione w modelu druga i trzecia linia leczenia nie będą miały wpływu na PFS i OS prezentowany w Analizie klinicznej (jedynie dane z badań klinicznych uwzględnionych w Analizie klinicznej posłużyły do modelowania wyników zdrowotnych w modelu). Dzięki temu, wyniki modelu są bardziej elastyczne (możliwa jest łatwa modyfikacja kolejnych linii leczenia) oraz nie podlegają dodatkowemu ograniczeniu, jakie wiąże się z syntezą wyników zdrowotnych dla poszczególnych linii leczenia.”

- „W niniejszej analizie uwzględniono wyniki dla porównania bezpośredniego wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem (Analiza kliniczna). Zatem wszystkie ograniczenia wskazane w Analizie klinicznej związane z analizowanym porównaniem bezpośrednim przekładają się na niniejszą analizę ekonomiczną. Należy jednak podkreślić, że porównanie bezpośrednie wiąże się z najmniejszym ograniczeniem w zakresie wiarygodności uzyskiwanych rezultatów.”



- 
Zatem to ograniczenie nie powinno mieć istotnego wpływu na wiarygodność wyników przedstawianych w analizie.”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

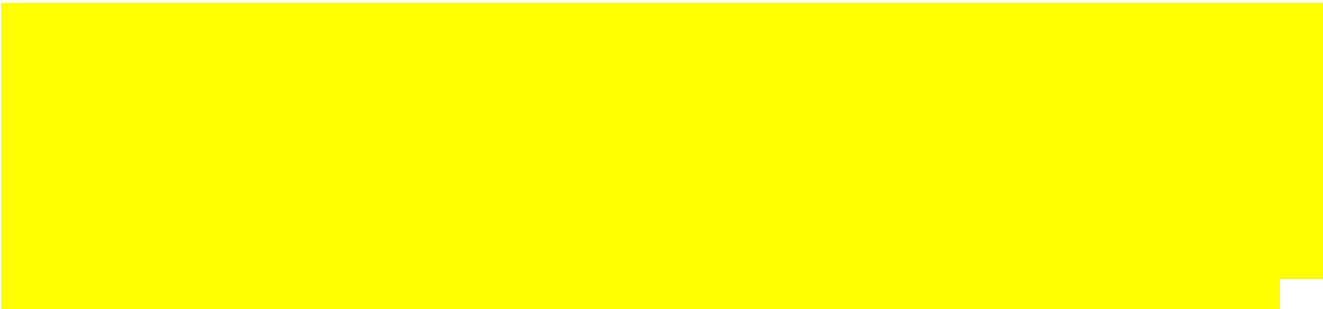
Celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce brentuksymabu vedotin stosowanego w skojarzeniu ze schematem CHP leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych chorych z sALCL.

Wykonano analizę kosztów-użyteczności. Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami badania ECHELON-2. W badaniu odnotowano istotną statystycznie przewagę BV+CHP nad przyjętym komparatorem (schemat CHOP) w zakresie OS (dla daty odcięcia: 25.09.2019 r.) i PFS (dla daty odcięcia: 15.08.2018 r.) w podgrupie dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym sALCL (71,7% uczestników badania w ramieniu BV+CHP oraz 68,1% pacjentów w ramieniu CHOP cierpiało na sALCL). W kontekście powyższego wybór techniki analitycznej jest zasadny. Jednakże w najnowszym ChPL Adcetris (aktualizacja 12.10.2021 r., tj. po złożeniu wniosku) przedstawione wyniki OS w populacji sALCL po zamknięciu badania, które wskazują na brak istotności statystycznej wyniku dla tego punktu końcowego [HR = 0,66 (95% CI: 0,43; 1,01)]. Należy wskazać, że badanie nie zostało zaprojektowane na wykrycie różnic w zakresie OS w tej podgrupie pacjentów. Wyniki w zakresie OS dla podgrupy pacjentów badania z sALCL mają charakter eksploracyjny. Istnieje niepewność co do wielkości wpływu zastąpienia schematu CHOP schematem BV+CHP na OS u dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym sALCL.

Parametry kliniczne uzyskane z badania, na których oparto analizę ekonomiczną, modelowano poza ich horyzont, z czym wiąże się niepewność w stosunku do rzeczywistego stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych oszacowanych w analizie.



W analizie klinicznej przedstawiono wyniki porównania BV+CHP vs CHOP (porównanie bezpośrednie na podstawie badania ECHELON-2). W ramach przeglądu Wnioskodawca nie zidentyfikował badań bezpośrednio porównujących skuteczność BV vs CHOEP, nie odnaleziono także badań, które umożliwiłyby wykonanie porównania pośredniego. Wytyczne ESMO 2015 oraz PTOK 2020 wskazują, że u chorych poniżej odpowiednio 65 i 60 r. ż., alternatywną chemioterapią, w stosunku do CHOP, może być schemat CHOEP. Powyższy schemat wykazał pewne korzyści w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń, jednak nie odnotowano korzyści w przypadku OS.



5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Podstawowe parametry dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa BV+CHP względem schematu CHOP otrzymano na podstawie wielośrodkowego, podwójnie zaślepionego, randomizowanego badania fazy III ECHELON-2. Główne wyniki badania zostały opublikowane w pracy: Horwitz 2019. W AKL przedstawiono także zaktualizowane wyniki przedstawione w dokumencie EMA 2020 oraz abstrakcie Iyer 2021. Badanie ECHELON-2 zostało zarejestrowane na stronie ClinicalTrials.gov (numer identyfikacyjny: NCT01777152). Sponsorem badań była firma Seattle Genetics Inc. oraz Millennium Pharmaceuticals Inc. Dane wykorzystane w modelach Wnioskodawcy były aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego.

Koszty

W analizie uwzględniono koszty aktualne na dzień złożenia uzupełnień. Uwzględniono ceny rzeczywiste na podstawie danych NFZ. W przypadku braku informacji dot. kosztów danej substancji w komunikacie DGL, wykorzystywano dane pochodzące z Obwieszczenia MZ. Należy zaznaczyć, iż produkty wchodzące w skład schematu CHOP nie są objęte ochroną wyłączności rynku [redacted]. Niepewność dotycząca kosztu komparatora jest niewielka.

Użyteczność

Analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano szeroki wachlarz parametrów wpływających na wynik końcowy analizy. [redacted]

[redacted] Nie przedstawiono analizy konsekwencji kosztów dla porównania BV+CHP ze schematem CHOEP.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach ani strukturze modelu. Wnioskodawca wskazał, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz walidację konwergencji. Zakres przeprowadzonej walidacji Wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

Walidację wewnętrzną przeprowadzono poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości (dla parametru: cena za opakowanie leku Adcetris oraz Horyzont czasowy analizy). Sprawdzone także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Rozważono następujące równania:

- odsetek chorych w stanie PFS + odsetek chorych po progresji + skumulowany odsetek zgonów = 1;
- odsetek chorych w stanie OS + skumulowany odsetek zgonów = 1.

W ramach walidacji konwergencji autorzy AE Wnioskodawcy wyszukali analizy ekonomiczne rozpatrujące zbliżone do omawianego zagadnienie. W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 2 publikacje (Feldman 2020 oraz TA641 – NICE 2020). Wyniki odnalezionych prac można uznać za zbliżone do prezentowanych w niniejszej AE. Skrócone wyniki odnalezionych analiz przedstawiono poniżej.

Tabela 32. Zestawienie wyników analiz ekonomicznych odnalezionych przez Wnioskodawcę

Publikacja	Metodologia	Główne wyniki (POL+BR vs BR)
Feldman 2020	<p>Interwencje: BV+CHP vs CHOP</p> <p>Populacja: zgodna z populacją włączoną do badania ECHELON-2</p> <p>Model: o strukturze przeżycia podzielonego</p> <p>Technika analityczna: analiza efektywności kosztów (CEA)</p> <p>Horyzont: 45 lat</p> <p>Dyskontowanie: 3% koszty i efekty zdrowotne</p> <p>Kraj: Stany Zjednoczone</p> <p>Perspektywa: płatnika (healthcare payer perspective)</p> <p>Próg efektywności kosztowej: 150 000 USD/QALY</p>	<p>Koszt BV+CHP: 678 581 USD</p> <p>Koszt CHOP: 519 193 USD</p> <p>Inkrementalny koszt: 159 388 USD</p> <p>QALY BV+CHP: 9,78</p> <p>QALY CHOP: 7,99</p> <p>Inkrementalne QALY: 1.79</p> <p>ICER: 89,217 USD/QALY</p>
TA641 – NICE 2020	<p>Interwencje: BV+CHP vs CHOP</p> <p>Populacja: dorośli z wcześniej nieleczonym sALCL</p> <p>Model: o strukturze przeżycia podzielonego</p> <p>Technika analityczna: analiza efektywności kosztów (CEA)</p> <p>Horyzont: 45 lat</p> <p>Dyskontowanie: 3,5% koszty i efekty zdrowotne</p> <p>Kraj: Anglia</p> <p>Perspektywa: płatnika publicznego</p> <p>Próg efektywności kosztowej: 30 000 £/QALY</p>	<p>ICER: 21 192 £/QALY</p>

W celu walidacji zewnętrznej uzyskanych wyników Wnioskodawca

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce brentuksymabu vedotin stosowanego w skojarzeniu ze schematem CHP leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych chorych z sALCL.

Wykonano analizę kosztów-użyteczności. Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami badania ECHELON-2. W badaniu odnotowano istotną statystycznie przewagę BV+CHP nad przyjętym komparatorem (schemat CHOP) w zakresie OS (dla daty odcięcia: 25.09.2019 r.) i PFS (dla daty odcięcia: 15.08.2018 r.) w podgrupie dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym sALCL (71,7% uczestników badania w ramieniu BV+CHP oraz 68,1% pacjentów w ramieniu CHOP cierpiało na sALCL). W kontekście powyższego wybór techniki analitycznej jest zasadny. Jednakże w najnowszym ChPL Adcetris (aktualizacja 12.10.2021 r., tj. po złożeniu wniosku) przedstawione wyniki OS w populacji sALCL po zamknięciu badania, które wskazują na brak istotności statystycznej wyniku dla tego punktu końcowego [HR = 0,66 (95% CI: 0,43; 1,01)]. Należy wskazać, że badanie nie zostało zaprojektowane na wykrycie różnic w zakresie OS w tej podgrupie pacjentów. Wyniki w zakresie OS dla podgrupy pacjentów badania z sALCL mają charakter eksploracyjny. Istnieje niepewność co do wielkości wpływu zastąpienia schematu CHOP schematem BV+CHP na OS u dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym sALCL.

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano szeroki wachlarz parametrów wpływających na wynik końcowy analizy.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Cel analizy

„Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Adcetris® (brentuksymab vedotin, BV) w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek.”

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego (NFZ) oraz świadczeniobiorcy (pacjenta).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (obejmujący okres od stycznia 2022 roku).

Populacja

Dorośli pacjenci wcześniej nieleczeni z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek.

Wnioskowane warunki objęcia finansowaniem

W ramach uzgodnionego programu lekowego: „Leczenie chorych na chłoniaki CD30+ (ICD-10 C81; C84.5)”, w obrębie istniejącej grupy limitowej.

Scenariusze

W scenariuszu istniejącym założono brak finansowania leku Adcetris (brentuksymab vedotin) w ramach programu lekowego.

W scenariuszu nowym założono finansowanie leku Adcetris (brentuksymab vedotin) w ramach programu lekowego.

Założenie to oparto o wykazaną wyższą skuteczność BV+CHP vs CHOP przedstawioną w AE. Aktualnie produkt leczniczy Adcetris jest refundowany w ramach programu lekowego B.77 „Leczenie chorych na chłoniaki CD30+ (ICD-10 C81; C84.5).

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej (najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny).

Warianty analizy

Analiza wpływu na budżet zawiera analizę wrażliwości wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych. Analiza została przeprowadzona dla następujących parametrów modelu: maksymalne udziały rynku, koszt komparatora, rozkład terapii w kolejnej linii leczenia oraz długość czasu leczenia.

W analizie wrażliwości Wnioskodawca uwzględnił także alternatywne założenia dla modelowania krzywej wejścia chorych do leczenia i ustalenia się równowagi rynkowej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową niniejszej analizy stanowią chorzy dorośli wcześniej nieleczeni z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek, którzy spełniają kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego.

Oszacowania liczebności populacji docelowej Wnioskodawca dokonał na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) oraz informacji zawartych w [redacted]

Zgodnie z raportem KRN za rok 2018 liczba chorych na obwodowego i skórnoego chłoniaka z komórek T wyniosła 225. [redacted]

Dawkowanie

W modelu uwzględniono dawkę BV+CHP na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Adcetris i projektu Programu lekowego. W oszacowaniach uwzględniono średnią masę ciała i BSA pacjentów z badania ECHELON-2. Natomiast dawkowanie CHOP uwzględniono na podstawie badania ECHELON-2.

Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych: koszty leków, koszty przepisania i podania leków, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia wspomagającego, koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

W AWB uwzględniono koszty analogicznie jak w analizie ekonomicznej (patrz rozdział 5.1.2 „Dane wejściowe do modelu”). [redacted]

Poniżej przedstawiono wybrane parametry wejściowe do modelu Wnioskodawcy.

Tabela 33. Parametry wejściowe do modelu Wnioskodawcy – analiza wpływu na budżet

Parametr	Wartość		Źródło
Liczebność populacji			
Horyzont czasowy	2 lata		Założenie Wnioskodawcy
Liczebność populacji docelowej (min-max)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	
Dawkowanie			
Dawkowanie BV	1,8 mg/kg m.c. podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie przez 6 do 8 cykli.		ChPL Adcetris
Dawkowanie cyklofosfamid	750 mg/m ² p.c.		ChPL Endoxan
Dawkowanie doksorubicyna	50 mg/m ² p.c.		ChPL Doxorubicinum Accord
Dawkowanie prednizon	Jednorazowa dawka	100 mg	ChPL Encorton
	Dawkowanie w cyklu	500 mg	
Dawkowanie winkrystyna	1,4 mg/m ² p.c.		ChPL Vincristine Teva
Dawkowanie etopozyd	100 mg/m ² p.c.		ChPL Etoposid-Ebewe
	300 mg/m ² p.c.		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leków			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Brak uwag. Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie otrzymanych danych NFZ, szacowanie liczebności populacji docelowej oraz przyszłej sprzedaży leku jest ograniczone. Zgodnie z danymi z bazy NFZ, udostępnionej Agencji liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C84.5 leczonych za pomocą terapii skojarzonej: dokсорubicyna, winkrystyna, bez substancji etopozyd (w założeniu odpowiadająca schematowi CHOP) w 2020 roku wyniosła 87, natomiast liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C84.5 leczonych za pomocą terapii skojarzonej: dokсорubicyna, winkrystyna, etopozyd (w założeniu odpowiadająca schematowi CHOEP) wyniosła 29 pacjentów. Porównując liczby pacjentów z danym wskazaniem rok do roku można wskazać, że liczba pacjentów z danym wskazaniem jest ustabilizowana.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zdeklarowana przez Wnioskodawcę wielkość dostaw pokryje zapotrzebowania zgodne z oszacowaniem wielkość populacji docelowej.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji ?	TAK	Lek wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego, zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione ?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wykonano analizę wrażliwości wartości skrajnych (ang. <i>extreme value analysis</i>), która ocenia wpływ na wynik analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy stanowią dorośli pacjenci wcześniej nieleczeni z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek.

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez Wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji sprawdzili, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Przedłożona przez Wnioskodawcę analiza wpływu na budżet oparta jest na założeniach i oszacowaniach analizy ekonomicznej (koszty uwzględnione w ramach AWB zostały zaimplementowane z oszacowań modelu ekonomicznego), z tego względu ograniczenia opisane w ramach analizy ekonomicznej mają zastosowanie również w przypadku analizy wpływu na budżet.

Ograniczenia oraz założenia analizy wpływu na budżet wg Wnioskodawcy:

- „Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z: Krajowego Rejestru Nowotworów [redacted]. Z kolei wielkość udziałów w rynku technologii wnioskowanej i komparatorów w poszczególnych scenariuszach analizy określono na podstawie danych ze Sprawozdań z działalności NFZ.”
- „W celu ograniczenia niepewności wyników analizy zdecydowano się w oszacowaniu poszczególnych grup populacji docelowej przyjąć 3 warianty oszacowania (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).”
- „W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (obejmujący okres od stycznia 2022 do końca grudnia 2023 roku) zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 2.2. [BIA Wnioskodawcy]”
- „Całkowite koszty, uwzględniane w poszczególnych scenariuszach (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie: kosztów leków (podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia); kosztów przepisania i podania leków; kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych; kosztów leczenia wspomagającego; kosztów diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.”
- „W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach istniejącej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1. [BIA Wnioskodawcy] Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie lek Adcetris® w związku z tym, że będzie to jedyny lek w tej grupie limitowej. Podejście takie jest zgodne z zapisami Ustawy o refundacji.”
- „W analizie uwzględniono fakt, że nie wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie, a kwalifikacja do leczenia odbywa się płynnie w ciągu całego roku. Przyjęto, że równy odsetek chorych będzie rozpoczynał terapię w miesięcznych interwałach. W ten sposób około 1/12 rocznej populacji docelowej rozpocznie leczenie w styczniu, 1/12 populacji po upływie miesiąca itd.”
- „Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365,25 dni.”

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Celem oceny wiarygodności uzyskanych wyników oraz wpływu poszczególnych zmiennych na wynik końcowy analizy wpływu na budżet Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych. Szczegółowe zestawienie wartości parametrów modelu wykorzystanych w analizie wrażliwości do oceny niepewności wyników oraz wyniki analizy zawierają tabele poniżej.

Wyniki analizy wrażliwości

Tabela 37.

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]					
				[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
				[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 38.

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]					
				[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
				[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia finansowania produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin) u dorosłych pacjentów wcześniej nieleczonych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy wprowadzenie finansowania preparatu Adcetris w populacji docelowej, będzie wiązało się z perspektywy płatnika publicznego z dodatkowymi wydatkami wynoszącymi [REDACTED]

[REDACTED] Prognozowane wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem preparatu Adcetris wyniosą [REDACTED]

[REDACTED] Wyniki AWB z perspektywy wspólnej są zbieżne z wynikami z perspektywy NFZ.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę

[Redacted content]

Tabela 39. [Redacted content]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted content]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

[Redacted content]

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Adcetris (brentuksymab vedotin) stosowanego w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (CHP) w leczeniu wcześniej nieleczonych pacjentów z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (sALCL), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Europa – <https://www.eunetha.eu/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Niderlandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Włochy – <https://www.aifa.gov.it/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 05.11.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Adcetris i brentuximab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono pięć pozytywnych rekomendacji agencji HTA. W odszukanych rekomendacjach głównie zwraca się uwagę na korzyść z leczenia za pomocą BV + CHP w porównaniu do chemioterapii CHOP w zakresie PFS i OS. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej. Przy czym w rekomendacji CADTH 2020 oraz HAS 2020 rekomendacja pozytywna dotyczy pacjentów z ALK-sALCL oraz ALK+ sALCL i wynikiem międzynarodowego wskaźnika prognostycznego (IPI) ≥ 2 .

Dodatkowo na stronie AWMSG³ odnaleziono informację, że produkt leczniczy Adcetris spełnił kryteria wykluczenia ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE.

Na stronie IQWIG⁴ odnaleziono dokument, w którym wskazuje się, iż dodatkowe korzyści z leku sierociego uważa się za potwierdzone ze względu na jego rejestrację (status leku sierociego). Opracowanie IQWIG ogranicza się do oceny dokumentacji przedsiębiorstwa wyłącznie w odniesieniu do informacji o liczbie pacjentów w populacji docelowej i kosztach leczenia dla ustawowych zakładów ubezpieczeń zdrowotnych.

NCPE wydał komunikat⁵, iż zaleca się wykonanie pełnej analizy HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności brentuksymab vedotin (Adcetris) w porównaniu z aktualnym standardem leczenia, na podstawie proponowanej ceny w stosunku do obecnie dostępnych terapii.

Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
CADTH 2020	<p>Komitet ekspertów pERC (Expert Review Committee) rekomenduje finansowanie brentuksymabu vedotin w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z układowym sALCL, chłoniakiem z obwodowych limfocytów T (PTCL), chłoniakiem obwodowym z komórek T bliżej nieokreślonym (PTCL-NOS) lub chłoniakiem angioimmunoblastycznym T-komórkowym (AITL), w których guzach dochodzi do ekspresji CD30 w skojarzeniu z (CHP).</p> <p>Pacjenci z ALK dodatnim sALCL powinni mieć wynik międzynarodowego wskaźnika prognostycznego (IPI) ≥ 2. Leczenie należy kontynuować przez sześć lub osiem cykli, aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.</p> <p>pERC wydał to zalecenie, ponieważ była przekonany, że w porównaniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizonem (CHOP) istnieje korzyść kliniczna netto z leczenia za pomocą BV plus CHP u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z sALCL w oparciu o statystycznie istotną i klinicznie istotną poprawę w zakresie PFS i OS, możliwy do kontrolowania profil toksyczności, brak pogorszenia jakości życia (QoL) oraz potrzeba opcji leczenia, które prowadzą do długoterminowej remisji i potencjalnego wyleczenia.</p> <p>pERC stwierdził, że przy przedstawionej cenie BV plus CHP może być efektywny kosztowo w porównaniu z CHOP u pacjentów z sALCL, PTCL-NOS i AITL, u których nowotwory wykazują ekspresję CD30. pERC zauważył, że istnieje</p>

³<https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/brentuximab-vedotin-adcetris4/> [dostęp: 08.11.2021 r.]

⁴https://www.iqwig.de/download/q20-10_brentuximab-vedotin_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sqb-v_v1-0.pdf [dostęp: 08.11.2021 r.]

⁵<http://www.ncpe.ie/drugs/brentuximab-vedotin-adcetris-hta-id-21010/> [dostęp: 08.11.2021 r.]

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	niepewność związana z długoterminową ekstrapolacją korzyści dla OS ze stosowania BV w połączeniu z CHP. pERC stwierdził również, że przedstawiony wpływ na budżet jest prawdopodobnie niedoszacowany, a rzeczywisty wpływ na budżet może być znacznie większy.
HAS 2020	Opinia pozytywna dla refundacji wyłącznie w leczeniu nieleczzonego wcześniej sALCL w skojarzeniu z CHP, przy braku mutacji ALK (ALK-) lub w obecności mutacji ALK (ALK+) u pacjentów z wyn k IPI ≥ 2 . Opinia negatywna dla refundacji u pacjentów z ALK+ z wyn kiem IPI < 2 ze względu na brak dostępnych danych. Wykazano poprawę terapeutyczną w porównaniu ze schematem CHOP. ADCETRIS (brentuksymab vedotin) w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (schemat A-CHP) wykazał wyższość w porównaniu ze schematem CHOP pod względem przeżycia bez progresji i przeżycia całkowitego, z niepewnością w odniesieniu do bezwzględnego wzrostu przeżycia całkowitego przy braku jego kwantyfikacji. W związku z tym ADCETRIS (brentuksymab vedotin) w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem jest zalecaną opcją leczenia pierwszego rzutu u dorosłych z wcześniej nieleczonym sALCL, z wyjątkiem pacjentów z ALK+ z wynikiem IPI < 2 , którzy zostali wykluczeni z badania i dla których nie ma danych klinicznych dotyczących stosowania brentuksymabu vedotin jako terapii pierwszego rzutu.
NICE 2020	Brentuksymab vedotin w skojarzeniu z CHP jest rekomendowany, w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jako alternatywa terapeutyczna w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek. Lek jest rekomendowany tylko wtedy, gdy firma dostarcza brentuksymab vedotin zgodnie z ustaleniami handlowymi. Powody, dla których komisja wydała zalecenie: Standardem leczenia nieleczzonego układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek jest schemat CHOP. Dowody kliniczne pokazują, że osoby z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek, które leczono za pomocą brentuksymabu vedotin w skojarzeniu z CHP, żyją dłużej i mają dłuższy czas do progresji choroby niż osoby, które są leczone za pomocą CHOP. Wyniki modelowania charakteryzują się niepewności, ale najbardziej prawdopodobne oszacowanie opłacalności kosztowej mieści się w zakresie, który NICE uważa za dopuszczalne wykorzystanie zasobów NHS. Dlatego zaleca się brentuksymab vedotin w skojarzeniu z CHP.
PBAC 2021	Wniosek dotyczył refundacji brentuksymabu vedotin stosowanego w połączeniu z CHP do stosowania jako wstrzyknięcie dożylnie raz na trzy tygodnie w leczeniu pacjentów z wcześniej nieleczonym PTCL z obecnością antygenu CD30, w tym sALCL. Wynik oceny PBAC: rekomendowany. PBAC zalecił umieszczenie na liście leków refundowanych brentuksymabu vedotin (BV) do stosowania w skojarzeniu z CHP w leczeniu pacjentów z wcześniej nieleczonym PTCL z obecnością antygenu CD30 wskazując, że lek powinien być dostępny tylko na specjalnych ustaleniach sekcji 100 (Efektywne finansowanie chemioterapii). PBAC zaakceptował istotną korzyść kliniczną BV+CHP pod względem czasu przeżycia bez progresji choroby i że dane dotyczące całkowitego przeżycia, choć niedojrzale, również sugerują korzyść kliniczną. PBAC uznał, że oszacowany ICER był wysoki, jednak akceptowalny dla proponowanej ceny w kontekście tej rzadkiej choroby o dużej potrzebie klinicznej i pewności co do oszacowanego ICER. PBAC zalecił uzgodnienie instrumentu podziału ryzyka w celu złagodzenia wszelkich rezydualnych niepewności dotyczących szacunków finansowych.
SMC 2020	Brentuksymab vedotin (Adcetros) jest dopuszczony do użytku w ramach NHS Scotland. Wskazanie będące przedmiotem oceny: w skojarzeniu z CHP w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek. W badaniu III fazy stosowanie brentuksymabu vedotin w skojarzeniu z CHP wiązało się ze znaczącą poprawą przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z chemioterapią CHOP. Rekomendacja SMC ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonej umowy ramach PAS (ang. patient access scheme), na podstawie której określono wyniki dotyczące opłacalności, zgodnie z którymi podjęto decyzję lub PAS/cenę katalogową, która jest równoważna lub niższa.

CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; **HAS** – Haute Autorité de santé; **NICE** – National Institute for Health and Care Excellence; **PBAC** – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; **SMC** – Scottish Medicine Consortium.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 29.09.2021 r., znak PLR. 4500.1139.2021.23.PRU (data wpływu do AOTMiT 29.09.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Adcetris (brentuksymab vedotin), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 05909991004545;

w ramach programu lekowego we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Problem zdrowotny

ICD-10 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T

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

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

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

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

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

ALCL cechuje zajęcie węzłów chłonnych obwodowych, śródpiersiowych lub brzusznych. Objawia się rozwojem bezbolesnych i powiększonych węzłów chłonnych, zwłaszcza szyjnych i pachowych. Uogólnione objawy to m.in. utrata łaknienia, zmęczenie oraz gorączka, ubytek masy ciała i nocne poty (objawy B). Zajęcie śródpiersia objawia się kaszlem, dusznościami i (lub) obrzękami. ALCL może też zająć okolice pozawęzłowe takie jak kości, szpik kostny, tkankę podskórną, płuca, śledzionę i wątrobę.

W przeciwieństwie do pierwotnego skórno chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek, występującego głównie u osób starszych, ALCL ALK+ występuje u ludzi młodych (mediana 30 lat, z przewagą mężczyzn) lub w średnim wieku (ALCL ALK-). ALCL stanowi około 3% chłoniaków nieziarnicznych u osób dorosłych i 10% do 20% chłoniaków u dzieci. Jego częstość występowania nie jest znana. Podtyp ALK- częściej dotyka starszych chorych powyżej wieku 40 lat. Częstość występowania chłoniaków nie-Hodgkina zależy od obszaru geograficznego (największa w Europie i USA) i wynosi 2-18/100 000 mężczyzn i 1-11/100 000 kobiet. Zapadalność stale rosła od początku XXI w., obecnie wydaje się stabilna. W Polsce występuje kilkanaście nowych przypadków zachorowań na 100 000 mieszkańców rocznie. Pierwszy szczyt zachorowań przypada na 2. i 3. dekadę życia, a drugi na 6. i 7. dekadę życia. Większość NHL to rozrosty limfocytów B (86% przypadków), rzadziej limfocytów T (12% przypadków) i naturalnych komórek cytotoksycznych (2% przypadków).

Rekomendacje kliniczne

Na potrzeby niniejszego raportu odnaleziono i opisano 3 dokumenty: wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 r., wytyczne europejskie European Society for Medical Oncology z 2015 r. oraz wytyczne amerykańskie National Comprehensive Cancer Network z 2020 r.

Rekomendacje NCCN 2021 jako preferowaną I linię leczenia zalecają stosowanie brentuksymabu vedotin – BV w skojarzeniu z CHP u pacjentów z sALCL z podtypem ALK+ i ALK-. Natomiast wytyczne polskie PTOK 2020 zaznaczają, iż obecnie trwa randomizowane badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność i toksyczność

skojarzenia BV z CHP vs CHOP u wcześniej nieleczonych chorych na nowotwory z dojrzałych komórek T CD30+ (ECHELON-2, NCT01777152). Należy zaznaczyć, że wytyczne ESMO 2015 zostały opublikowane przed rejestracją leku Adcetris w ocenianym wskazaniu, natomiast rekomendacje PTOK 2020 zostały opublikowane 14 dni po zarejestrowaniu leku Adcetris w ocenianym wskazaniu.

Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują na możliwość zastosowania w I linii, jako jednej z opcji terapeutycznych, schematu chemioterapii CHOP - cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon oraz CHOEP - cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon (w wytycznych PTOK 2020 oraz ESMO 2015 sprecyzowano, że schemat CHOEP można stosować odpowiednio u pacjentów poniżej 65 r.ż. i 60 r.ż.). Wytyczne wskazują na możliwość leczenia dodatkowo uzupełniającą radioterapią zajętej okolicy, u wybranych pacjentów.

Wytyczne PTOK 2020 i ESMO 2015 rekomendują rozważenie w przypadku chorych, którzy nie kwalifikują się do schematów intensywnej chemioterapii zastosowanie monoterapii np. gemcytabiną lub bendamustyną. Wszystkie wytyczne zalecają także udział pacjentów w badaniach klinicznych.

Alternatywne technologie medyczne

Jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Adcetris we wnioskowanym wskazaniu Wnioskodawca wskazał schemat chemioterapii CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) oraz CHOEP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon). W ocenie analityków Agencji wybór komparatora jest właściwy.

Wnioskodawca wybór komparatora dokonał m.in. na podstawie wytycznych praktyki klinicznej [redacted]. Wnioski płynące z ww. ankiety są zgodne z wytycznymi PTOK 2020, które zalecają zastosowanie chemioterapii CHOP u pacjentów w analizowanym wskazaniu.

W analizie ekonomicznej porównano BV+CHP vs CHOP. Natomiast w AWB przyjęto, iż BV+CHP będzie przejmował udziały CHOP. Można wskazać, że głównym komparatorem, spójnym dla trzech analiz (AKL, AE i AWB) jest schemat CHOP.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wnioskowana populacja to wcześniej nieleczeni chorzy z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek ze sprawnością w stopni 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG.

Wyniki analizy klinicznej pochodzą z publikacji Horwitz 2019 oraz raportu EMA 2020 dotyczących badania ECHELON-2, wielośrodkowego, randomizowanego, zaślepionego badania fazy III, porównującego skuteczność i bezpieczeństwo brentuksymabu vedotin (BV) stosowanego w skojarzeniu ze schematem cyklofosfamid + doksorubicyna + prednizon (BV+CHP) względem schematu chemioterapii CHOP (CHP+ winkrystyna) u chorych z chłoniakiem z obwodowych komórek T (populacja ITT). Chorzy z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek stanowili 71,7% pacjentów w grupie badanej oraz 68,1% w grupie kontrolnej. W odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych, Wnioskodawca uwzględnił w swojej analizie dodatkowe dane przedstawione w abstrakcie konferencyjnym Iyer 2021 z dłuższego okresu obserwacji względem publikacji pełnotekstowej. [redacted]

ECHELON-2

Populacja ITT

W grupie chorych stosujących BV+CHP (data odcięcia danych 15.08.2018 r.) wykazano istotną statystycznie redukcję (o 29%) ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu (pierwszorzędowy punkt końcowy) w porównaniu z grupą CHOP (HR=0,71 (95% CI: 0,54; 0,93); p=0,0110). Zarówno w grupie kontrolnej, jak i badanej, nie osiągnięto mediany OS. Leczenie BV+CHP skutkowało redukcją ryzyka zgonu o 34% względem leczenia CHOP (HR=0,66 (95% CI: 0,46; 0,95), p=0,0244).

Mediana czasu trwania całkowitej remisji (CR) w grupie BV+CHP wyniosła 52,70 mies., a w grupie CHOP 49,94 mies. Z kolei mediana czasu trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) wyniosła w grupie BV+CHP 52,70 mies. oraz 51,35 mies. W grupie CHOP. Obiektywna odpowiedź (ORR) wystąpiła 83,2% chorych w grupie badanej oraz u 72,1% chorych w grupie kontrolnej. Z kolei całkowitą remisję (CR) odnotowano u 67,7% chorych w ramieniu BV+CHP oraz u 55,8% w ramieniu CHOP. Różnice między grupami były znamienne statystycznie.

Jak przedstawiono w abstrakcie konferencyjnym z dłuższego okresu obserwacji – Iyer 2021, tj. dla PFS 47,6 mies. oraz 66,8 mies. Dla OS, mediana OS nie została osiągnięta w obu ramionach.

Średni wynik całkowity i średni wynik dotyczący funkcjonowania fizycznego wg EORTC QLQ c-30 był niższy na początku badania w ramieniu BV+CHP w porównaniu z ramieniem CHOP, przy czym dla obydwu grup obserwowano wzrost średniego wyniku powyżej poziomu wyjściowego w czasie leczenia. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. W ocenie jakości życia wykazano różnice istotne statystycznie na niekorzyść grupy BV+CHP odnotowano dla zmian wyniku względem wartości początkowej dla następujących domen: funkcjonowanie (cykl 2.-6.), funkcjonowanie społeczne (cykl 2., 3. i 6.), ocena objawów takich jak: biegunka (cykl 2. i 7.), nudności i wymioty (cykl 2. i 7.) oraz ból (cykl 2., 3. i 4.).

W populacji ITT częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg BICR na końcu badania tj. obiektywnej odpowiedzi (ORR) i całkowitej remisji (CR) była istotnie statystycznie wyższa w grupie badanej niż kontrolnej zarówno. W populacji ITT obiektywna odpowiedź (ORR) wystąpiła 83,2% chorych w grupie badanej oraz u 72,1% chorych w grupie kontrolnej. Z kolei całkowitą remisję (CR) odnotowano u 67,7% chorych w ramieniu BV+CHP oraz u 55,8% w ramieniu CHOP. Różnice między grupami były znamienne statystycznie.

Populacja sALCL

Analiza PFS wg BICR w podgrupie chorych z centralnie potwierdzonym sALCL (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy) wykazała istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu o 41% w ramieniu BV+CHP w porównaniu z ramieniem CHOP (HR=0,59 (95% CI: 0,42; 0,84), p=0,0031). Mediana PFS osiągnęła 55,66 mies. (95% CI: 48,20, n/o) w grupie badanej, a w grupie kontrolnej 54,18 mies. (95% CI: 13,44, n/o).

Mediana PFS wg badacza wyniosła w grupie BV+CHP 55,7 miesiąca (95% CI: 48,2; n/o), a w grupie CHOP 37,3 miesiąca (95% CI: 13,4; n/o).

Zgodnie z danymi, przedstawionymi w zaktualizowanym ChPL Adcetris (aktualizacja 12.10.2021 r.), w populacji sALCL, zmniejszenie ryzyka zgonu w grupie BV+CHP nie było znamienne statystycznie w porównaniu do grupy CHOP (HR = 0,66 [95% CI (0,43, 1,01)]).

Analiza bezpieczeństwa

ECHELON-2

W populacji ocenianej w ramach analizy bezpieczeństwa dla daty odcięcia 15.08.2019 r. odnotowano 50 (22,4%) zgonów w grupie BV+CHP oraz 73 (32,3%) zgonów w grupie CHOP. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

W analizie bezpieczeństwa oceniano częstość występowania: zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, ciężkich AEs związanych z interwencją badaną, AEs związanych z interwencją badaną, ciężkich AEs, ciężkich AEs zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE), AEs o ≥ 3 . Stopniu nasilenia, AEs zaistniałych w trakcie leczenia o dowolnym stopniu nasilenia oraz zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia o ≥ 3 . Stopniu nasilenia. Dla wszystkich wymienionych kategorii zdarzeń nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między grupami. Uzyskane wyniki wskazują na zbliżony profil bezpieczeństwa w grupie kontrolnej i badanej.

Najczęściej zgłaszanymi TEAE w obu ramionach były: nudności, obwodowa neuropata czuciowa, biegunka, neutropenia, zaparcia, łysienie, gorączka i wymioty, występujące u ponad 25% chorych.

Zbliżoną częstość i nasilenie zdarzeń związanych z neuropatią obwodową (PN) zgłaszano w obydwu grupach (TEAE związane z PN raportowano u 52,5% chorych w grupie BV+CHP oraz u 54,9% chorych w grupie CHOP – brak różnicy znamiennej statystycznie między grupami).

Populacja sALCL

Profil bezpieczeństwa w populacji sALCL określono jako zgodny z profilem bezpieczeństwa dla populacji ogólnej. W grupie badanej do najczęściej raportowanych TEAE o dowolnym stopniu nasilenia należały: neutropenia (33,8%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (14,4%) oraz gorączka neutropeniczna (12,5%).

Różnicę istotną statystycznie w populacji sALCL, na korzyść grupy badanej, odnotowano w przypadku takich zdarzeń o dowolnym stopniu nasilenia jak: nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) ogółem biegunki (także ≥ 3 . Stopniu nasilenia). Różnice istotne statystycznie na niekorzyść grupy badanej odnotowano w przypadku takich zdarzeń o dowolnym stopniu nasilenia jak: wymioty, biegunka oraz zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce brentuksymabu vedotin stosowanego w skojarzeniu ze schematem CHP leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych chorych z sALCL.

Wykonano analizę kosztów-użyteczności. Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami badania ECHELON-2. W badaniu odnotowano istotną statystycznie przewagę BV+CHP nad przyjętym komparatorem (schemat CHOP) w zakresie OS (dla daty odcięcia: 25.09.2019 r.) i PFS (dla daty odcięcia: 15.08.2018 r.) w podgrupie dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym sALCL (71,7% uczestników badania w ramieniu BV+CHP oraz 68,1% pacjentów w ramieniu CHOP cierpiało na sALCL). W kontekście powyższego wybór techniki analitycznej jest zasadny. Jednakże w najnowszym ChPL Adcetris (aktualizacja 12.10.2021 r., tj. po złożeniu wniosku) przedstawione wyniki OS w populacji sALCL po zamknięciu badania, które wskazują na brak istotności statystycznej wyniku dla tego punktu końcowego [HR = 0,66 (95% CI: 0,43; 1,01)]. Należy wskazać, że badanie nie zostało zaprojektowane na wykrycie różnic w zakresie OS w tej podgrupie pacjentów. Wyniki w zakresie OS dla podgrupy pacjentów badania z sALCL mają charakter eksploracyjny. Istnieje niepewność co do wielkości wpływu zastąpienia schematu CHOP schematem BV+CHP na OS u dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym sALCL.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez Wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁶, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy,

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższości schematu BV+CHP nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (schemat CHOP) w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano szeroki wachlarz parametrów wpływających na wynik końcowy analizy.

⁶ 166 758 PLN/QALY



Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wyszukiwanie przeprowadzono 05.11.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Adcetris i brentuximab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono pięć pozytywnych rekomendacji agencji HTA. W odszukanych rekomendacjach głównie zwraca się uwagę na korzyść z leczenia za pomocą BV + CHP w porównaniu do chemioterapii CHOP w zakresie PFS i OS. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej. Przy czym w rekomendacji CADTH 2020 oraz HAS 2020 rekomendacja pozytywna dotyczy pacjentów z ALK-sALCL oraz ALK+ sALCL i wynikiem międzynarodowego wskaźnika prognostycznego (IPI) ≥ 2 .

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez Wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach wszystkich analiz		
	-	
<p>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 (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W analizie ekonomicznej i wpływu na budżet posilkowano się Komunikatem DGL dotyczącym średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2020 r., podczas gdy na dzień złożenia wniosku refundacyjnego dostępny był komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2021 r.</p>	TAK	Analizy zostały zaktualizowane w zakresie kosztów na dzień złożenia uzupełnień.
W ramach analizy klinicznej		
<p>Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach analizy problemu decyzyjnego nie przedstawiono opisu technologii opcjonalnych m.in. w zakresie wskazań do stosowania, dawkowania i sposobu podawania, przeciwwskazań do stosowania oraz specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania.</p>	TAK	-
<p>Istnieje rozbieżność w charakterystyce technologii zastosowanych w badaniach pomiędzy komparatorem w badaniu włączonym do przeglądu a charakterystyką komparatora przedstawioną w kryteriach selekcji (§4 ust. 1 pkt 4 lit. b Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W analizie klinicznej istnieje rozbieżność w charakterystyce schematu chemioterapii CHOP w kryteriach selekcji badań pierwotnych a badaniem pierwotnym ECHELON-2 włączonym do analizy. W kryteriach selekcji schemat chemioterapii CHOP zdefiniowano jako: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizolon. Natomiast, w badaniu ECHELON-2 włączonym do analizy klinicznej, jako spełniającym kryteria selekcji, schemat CHOP zdefiniowany jest jako: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna oraz prednizon. Z uwagi na powyższe, proszę o wyjaśnienie rozbieżności i zaktualizowanie analizy klinicznej zgodnie z postanowioną zmianą.</p>	TAK	Wnioskodawca w ramach uzupełnień wymagań minimalnych przedłożył odpowiednie wyjaśnienie i ujednolicił nazewnictwo.
<p>Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych; zawierający wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4 (§4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Do analizy klinicznej nie włączono abstraktu konferencyjnego (data publikacji 29.04.2021 r.), w którym przedstawiono dane z badania ECHELON-2 z dłuższego okresu obserwacji niż w publikacjach przedstawionych w analizie klinicznej Wnioskodawcy (dodatkowe dane względem publikacji pełnotekstowej).</p>	TAK	-

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach wskazania źródeł danych		
<p>Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§8 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Z uwagi na wykorzystanie w przedłożonych analizach z „ [redacted] są niewystarczające do identyfikacji powyższych publikacji oraz weryfikacji danych przedstawionych w analizach.</p>	TAK	-
<p>Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§8 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W przedłożonych analizach nie przedstawiono [redacted]</p>	NIE	[redacted]

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Wszelkie ograniczenia i niezgodności analiz względem wytycznych HTA zawarto w poszczególnych rozdziałach niniejszej AWA.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Horwitz 2019** Horwitz S., O'Connor O.A., Pro B., et al.; Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomized, phase 3 trial. *The Lancet* Vol 393, January 19, 2019, p. 229-240. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673618329842?via%3Dihub> [dostęp: 09.11.2021]
- Iyer 2021** Iyer S., Trumper L., O'Connor O.A., TCL-150: The ECHELON-2 Trial: 5-Year Results of a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Brentuximab Vedotin and CHP (A+CHP) Versus CHOP in Frontline Treatment of Patients with CD30-Positive Peripheral T-Cell Lymphoma, *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2021 21 Supplement 1 (S411) [https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650\(21\)01925-X/fulltext](https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650(21)01925-X/fulltext) [dostęp: 30.11.2021 r.]

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- BCSH 2011** Dearden C., Johnson R., Pettengell R. i in. Guidelines for the management of mature T-cell and NK-cell neoplasms (excluding cutaneous T-cell lymphoma). *British Journal of haematology* 2011, 153:451-485 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2141.2011.08651.x> [dostęp: 05.11.2021 r.]
- CADTH 2021** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Final Recommendation for Brentuximab Vedotin (Adcetris) for Peripheral T-cell Lymphoma. pERC Meeting: March 20, 2020; pERC Reconsideration Meeting: May 21, 2020. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10199BrentuximabVedotinPTCL_FnRec_approved_Post04Jun2020_final.pdf [dostęp: 05.11.2021 r.]
- EMSO 2015** d'Amore F., Gaulard P., Trümper L. i in. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2015; (supplement 5):v108-v115 [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)47172-X/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)47172-X/pdf) [dostęp: 05.11.2021 r.]
- HAS 2020** Haute Autorité de santé. TRANSPARENCY COMMITTEE. SUMMARY. 09 SEPTEMBER 2020. Brentuximab vedotin. ADCETRIS 50 mg powder for concentrate for solution for infusion. New indication https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/adcetris_09092020_summary_ct18721.pdf [dostęp: 05.11.2021 r.]
- NCCN 2020** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) – T-cell lymphomas, version 1.2021 <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1483> [dostęp: 05.11.2021 r.]
- NICE 2020** The National Institute for Health and Care. Brentuximab vedotin in combination for untreated systemic anaplastic large cell lymphoma. Technology appraisal guidance. Published: 12 August 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta641/resources/brentuximab-vedotin-in-combination-for-untreated-systemic-anaplastic-large-cell-lymphoma-pdf-82609133150149> [dostęp: 05.11.2021 r.]
- PBAC 2019** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – March 2021 PBAC Meeting. BRENTUXIMAB VEDOTIN, Powder for I.V. infusion 50 mg, Adcetris®, Takeda Pharmaceuticals Australia Pty Ltd <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/files/brentuximab-vedotin-psd-mar-2021.pdf> [dostęp: 05.11.2021 r.]
- PTOK 2020** Warzocha K. Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK (w Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory). *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej* 2020 http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.14.Nowotwory_z_dojrzalych_komorek_T_i_NK_200520.pdf [dostęp: 05.11.2021 r.]
- SMC 2020** Scottish Medicines Consortium. Brentuximab vedotin 50mg powder for concentrate for solution for infusion (Adcetris®). Published 18 January 2021. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5705/brentuximab-vedotin-adcetris-final-december-2020docx-for-website.pdf> [dostęp: 05.11.2021 r.]

Pozostałe publikacje

- AWA OT.4231.8.2021** Analiza weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją leku Polivy (polatuzumab vedotyny) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego/nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) (ICD-10 C83)” https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/045/AWA/45_AWA_OT.4231.8.2021_Polivy_14.05.2021_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 09.11.2021 r.]
- ChPL Adcetris** Charakterystyka Produktu Leczniczego Adcetris. Ostatnia aktualizacja: 12.10.2021 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adcetris-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 09.11.2021 r.]
- Dummer 2020** Dummer R., Prince H.M., Whittaker S. i in., Patient-reported quality of life in patients with relapsed/refractory cutaneous T-cell lymphoma: Results from the randomised phase III ALCANZA study, *Eur J Cancer*, 2020; 133:120-130.
- EMA 2020** European Medicines Agency, Assessment report, Adcetris International non-proprietary name: brentuximab vedotin, 2020 Procedure No. EMEA/H/C/002455/II/0070 https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/adcetris-h-c-002455-ii-0070-epar-assessment-report-variatio_en.pdf [dostęp: 01.12.2021 r.]

- Feldman 2020** Feldman T., Zou D., Rebeira M. i in., Cost-effectiveness of brentuximab vedotin with chemotherapy in treatment of CD30-expressing PTCL, *The American Journal of Managed Care*, 2020; 26(2):41-49. https://cdn.sanity.io/files/0vv8m0c6/ajmc/4f739aa46001b1706450338b1629dbb3c4f0693c.pdf/AJMC_02_2020_Feldman%2520final.pdf [dostęp: 02.12.2021 r.]
- Kang 2015** Kang H.N., Choi I., Song H., Measurement of Health State Utilities For Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma By using time trade-off And Visual Analog Scale Method, *Value in Health*, 2015; 18(3):A208.
- Komunikat DGL** Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do sierpnia 2021 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komun_kat_dgl_8080.html [dostęp: 02.12.2021 r.]
- Lech-Marańda 2015** Ocena stopnia zaawansowania i odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaka Hodgkina i chłoniaki nie-Hodgkina — rekomendacje Międzynarodowej Grupy Roboczej z Lugano. *Hematologia* 2015, 6 (3), s. 223-232 https://journals.viamedica.pl/hematology_in_clinical_practice/article/view/Hem.2015.0034/31522 [dostęp: 07.12.2021 r.]
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r.
- Opinia AOTMiT 38/2019** Opinia nr 38/2019 z dnia 24 maja 2019 r. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Adcetris (brentuximab vedotin), we wskazaniu: układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T CD30+ (ICD-10: C84.5) z przeciwwskazaniami do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/087/REK/Rdtl_38_2019_Adcetris.pdf [dostęp: 09.11.2021 r.]
- Opinia AOTMiT 81/2020** Opinia nr 81/2020 z dnia 10 lipca 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Adcetris (brentuksymab vedotin) we wskazaniu: agresywny chłoniak z obwodowych limfocytów T CD30+ (ICD-10: C84.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/136/REK/81_2020_adcetris_rdtl.pdf [dostęp: 09.11.2021 r.]
- Opinia RP 132/2019** Opinia Rady Przejrzystości nr 132/2019 z dnia 20 maja 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Adcetris (brentuximab vedotin) we wskazaniu: układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T CD30+ (ICD-10: C84.5) u pacjenta z przeciwwskazaniami do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/087/ERP/U_19_174_190520_o_132_ADCETRIS_brentuximabum_RDTL_zacz.pdf [dostęp: 09.11.2021 r.]
- Opinia RP 165/2020** Opinia Rady Przejrzystości nr 165/2020 z dnia 6 lipca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Adcetris (brentuximab vedotin) we wskazaniu: agresywny chłoniak z obwodowych limfocytów T CD30+ (ICD-10: C84.4), https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/136/ERP/U_27_206_200706_o_165_Adcetris_brentuximab_vedotin_RDTL_zacz.pdf [dostęp: 09.11.2021 r.]
- Orphanet 2014** Orphanet, <https://www.orpha.net/data/patho/PL/ChloniakAnaplastycznyZDuzychKomorek-PlplAbs13858.pdf> [dostęp: 08.11.2021 r.]
- Raport OT.422.38.2019** Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych: Adcetris (brentuksymab vedotin) we wskazaniu: układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T CD30+ (ICD-10: C84.5) u pacjenta z przeciwwskazaniami do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/087/RPT/ot.422.38.2019_adcetris_c84.5_bip.pdf [dostęp: 09.11.2021 r.]
- Swinburn 2014** Swinburn P., Shingler S., Acaster S. i in., Health utilities in relation to treatment response and adverse events in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma, *Leuk Lymphoma*, 2014; 56(6):1839-45.
- Szczekliak 2020** Szczekliak A., *Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2020*

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego: „Adcetris (brentuksymab w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek”, Wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa, 18.11.2021 r..
- Zał. 2. Analiza kliniczna: „Adcetris (brentuksymab w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek”, Wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa, 18.11.2021 r.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna: „Adcetris (brentuksymab w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek”, Wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa, 18.11.2021 r.
- Zał. 4. Analiza wpływu na budżet: „Adcetris (brentuksymab w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek”, Wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa, 18.11.2021 r.
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna: „Adcetris (brentuksymab w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek”, Wersja 1.1, [REDACTED] Warszawa, 18.11.2021 r.