

**Brentuksymab vedotin (Adcetris®)
w leczeniu chłoniaka Hodgkina
i układowego chłoniaka anaplastycznego
z dużych komórek**

Analiza kliniczna



Warszawa

Marzec 2013

Autorzy raportu:

[REDACTED]

Wkład pracy:

- [REDACTED] wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza jakościowa i ilościowa, formułowanie wniosków;
- [REDACTED] koncepcja raportu, wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, kontrola ekstrakcji danych, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;
- [REDACTED] koncepcja raportu, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków.

Adres do korespondencji:

[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

Recenzja:

[REDACTED]
SAMPI RESEARCH Sp. z o. o
ul. Zbożowa 22 D, 20-827 Lublin

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

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

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]
Takeda Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 146 A
02-305 Warszawa

SPIS TRESCI

SPIS TRESCI	5
SKRÓTY I AKRONIMY	9
STRESZCZENIE	11
1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	15
2 CEL ANALIZY	16
3 METODYKA	17
3.1 Strategia wyszukiwania badań.....	17
3.2 Kryteria kwalifikacji badań.....	18
3.3 Kryteria wykluczenia badań.....	19
3.4 Strategia ekstrakcji danych.....	19
3.5 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań	19
3.6 Metody syntezy danych.....	21
4 WYNIKI	22
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych	22
4.1.1 Wytyczne praktyki klinicznej.....	22
4.1.2 Przeglądy systematyczne i metaanalizy	23
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych	24
4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego	26
4.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań.....	31
4.2.3 Opis populacji.....	35
4.2.4 Opis punktów końcowych	41
4.2.5 Heterogeniczność zakwalifikowanych badań.....	43
4.2.6 Skuteczność.....	43
4.2.6.1 Chłoniak Hodgkina (HL).....	43
4.2.6.1.1 Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR).....	43
4.2.6.1.2 Czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie	45
4.2.6.1.3 Całkowita remisja (CR).....	45

4.2.6.1.4	Częściowa remisja (PR)	48
4.2.6.1.5	Stabilizacja choroby	50
4.2.6.1.6	Progresja choroby	52
4.2.6.1.7	Całkowite przeżycie (OS)	54
4.2.6.1.8	Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)	55
4.2.6.1.9	Redukcja wielkości nowotworu	56
4.2.6.1.10	Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS; porównanie między terapiami) 57	
4.2.6.2	Układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek	59
4.2.7	Podsumowanie skuteczności	60
4.2.8	Bezpieczeństwo	64
4.2.8.1	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	65
4.2.8.2	Zdarzenia niepożądane co najmniej 3 stopnia	66
4.2.8.3	Zaburzenia krwi i układu chłonnego	68
4.2.8.3.1	Neutropenia	68
4.2.8.3.2	Trombocytopenia co najmniej 3. stopnia	72
4.2.8.3.3	Niedokrwistość	74
4.2.8.4	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	76
4.2.8.4.1	Duszności	76
4.2.8.4.2	Kaszel	78
4.2.8.4.3	Infekcje górnych dróg oddechowych	79
4.2.8.5	Zaburzenia żołądka i jelit	81
4.2.8.5.1	Wymioty	81
4.2.8.5.2	Zaparcie	84
4.2.8.5.3	Biegunka	87
4.2.8.5.4	Nudności	89
4.2.8.6	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	92
4.2.8.6.1	Hiperglikemia co najmniej 3. stopnia	92
4.2.8.6.2	Zmniejszenie apetytu	93
4.2.8.7	Zaburzenia układu nerwowego	96
4.2.8.7.1	Obwodowa neuropatia czuciowa	96

4.2.8.7.2	Obwodowa neuropatia ruchowa	98
4.2.8.7.3	Ból głowy	99
4.2.8.7.4	Zawroty głowy	101
4.2.8.8	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	102
4.2.8.8.1	Ból pleców	102
4.2.8.8.2	Ból mięśni	105
4.2.8.8.3	Ból kończyn	107
4.2.8.8.4	Ból stawów	109
4.2.8.9	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	111
4.2.8.9.1	Zmęczenie	111
4.2.8.9.2	Gorączka	114
4.2.8.9.3	Dreszcze	116
4.2.8.9.4	Obrzęki obwodowe	117
4.2.8.10	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	118
4.2.8.10.1	Łysienie	118
4.2.8.10.2	Wysypka	120
4.2.8.10.3	Świąd	121
4.2.8.11	Problemy psychiczne	123
4.2.8.11.1	Bezsenna	123
4.2.8.12	Inne zdarzenia niepożądane	124
4.2.9	Podsumowanie bezpieczeństwa	125
5	OGRANICZENIA ANALIZY	132
6	DYSKUSJA	133
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody	133
6.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych	133
6.2.1	Skuteczność	133
6.2.2	Bezpieczeństwo	135
6.3	Wyniki innych analiz	137
7	WNIOSKI	138
8	ANEKS	140

8.1 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 6.02.2013 r.	140
8.2 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w bazie EMBASE na dzień 6.02.2013 r.	141
8.3 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w bazie Cochrane na dzień 6.02.2013 r.	142
8.4 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel). 144	
8.5 Badania kliniczne w toku dotyczące brentuksymabu vedotin w leczeniu chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek.....	147
8.5.1 Badania III fazy	147
8.5.2 Badania I/II fazy.....	149
8.6 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia.....	157
8.7 Skala sprawności WHO/Zubroda/ECOG	159
8.8 Opis odnalezionych analiz wtórnych	160
8.9 Wyniki metaanaliz o dużej heterogeniczności badań	163
SPIS TABEL	167
SPIS RYCIN	170
PIŚMIENNICTWO	175

SKRÓTY I AKRONIMY

ALK	kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa
alloSCT	allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (ang. <i>Allogenic Stem-Cell Transplantation</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APBSCT	autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych z krwi obwodowej (ang. <i>Autologous Peripheral Blood Stem-Cell Transplantation</i>)
ASCT / autoSCT	autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ang. <i>Autologous Stem Cell Transplant</i>)
AST	aminotransferaza asparaginianowa
CD30	marker aktywności limfocytów
CHPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
CR	całkowita remisja (ang. <i>Complete Remission</i>),
CT	tomografia komputerowa (ang. <i>Computed Tomography</i>)
ECOG	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GVHD	choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. <i>Graft-Versus-Host Disease</i>)
HL	chłoniak Hodgkina (ang. <i>Hodgkin's lymphoma</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
m.	mediana

mies.	miesiąc
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
N	liczba pacjentów w grupie
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NE	nie do oszacowania (ang. <i>Not Estimable</i>)
ORR	całkowity odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. <i>Overall Objective Response Rate</i>);
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i>)
p	poziom krytyczny testu (ang. <i>p-value</i>)
PET	pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>Positron Emission Tomography</i>)
PFS	czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PML	postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (ang. <i>Progressive Multifocal Leukoencephalopathy</i>)
PR	częściowa remisja (ang. <i>Partial Remission</i>)
sALCL	układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ang. <i>Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

STRESZCZENIE

Tło kliniczne

Chłoniak Hodgkina (ang. *Hodgkin's lymphoma*, HL), nazywany inaczej ziarnicą złośliwą, to choroba nowotworowa dotycząca tkanki limfoidalnej. Schorzenie rozwija się głównie w obrębie węzłów chłonnych z tendencją do szerzenia się przez ciągłość na inne węzły chłonne. W Polsce rocznie odnotowuje się 600-800 nowych zachorowań na HL. W 2010 roku zanotowano 343 nowych przypadków HL u mężczyzn i 363 u kobiet, a liczba zgonów z tego powodu wynosiła 111 u mężczyzn i 110 u kobiet.

Układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (sALCL, *systemic anaplastic large cell lymphoma*) to rzadki, niezziarniczny nowotwór układu chłonnego wywodzący się z obwodowych limfocytów T/NK. Wyróżnia się dwa rodzaje sALCL o odmiennych cechach klinicznych: ALK+ i ALK-. Zgodnie z opracowaniem *International T-cell Lymphoma Project* (ITLP), ALCL ALK+ stanowi 6,6% wszystkich chłoniaków z komórek T na świecie, a ALCL ALK- 5,5%. Łącznie powyższe dwa typy stanowią około 2-3% chłoniaków niehodgkinowskich u dorosłych i około 10-20% u dzieci.

Wspólne dla obu chłoniaków jest to, iż zarówno komórki Reed'a-Stenberga'a klasycznego chłoniaka Hodgkina jak i komórki układowego chłoniaka ALK+ i ALK- w większości przypadków wykazują ekspresję antygenów CD30.

Brentuksymab vedotin jest koniugatem przeciwciała i leku (ang. *antibody drug conjugate*, ADC), który transportuje lek przeciwnowotworowy powodujący wybiórczo apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30.

Cel opracowania

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin (Adcetris®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin (Adcetris®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano również z referencji odnalezionych

doniesień. W procesie wyszukiwania nie stosowano ograniczeń co do projektu badań pierwotnych.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 6.02.2013 zidentyfikowano 7 badań pierwotnych (5 prospektywnych i 2 retrospektywne) brentuksymabu vedotin w terapii HL i sALCL. Wszystkie włączone badania były niekontrolowane, wieloośrodkowe i przeprowadzone bez zaślepienia. Zgodnie z wytycznymi AOTM stanowią typ badania IVA (opis serii przypadków- badanie *pre-test/posttest*). Łącznie w badaniach wzięło udział 324 pacjentów (79,3%), w tym 257 pacjentów chorych na chłoniaka Hodgkina, 65 chorych na układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek oraz 2 pacjentów z innych chłoniakiem z komórek T. Każdy z pacjentów przeszedł co najmniej jedną wcześniejszą chemioterapię. Odsetek pacjentów po przeszczepie komórek macierzystych wahał się w poszczególnych badaniach od 26% do 100%.

Analiza 6 badań dotyczących stosowania brentuksymabu vedotin w grupie pacjentów cierpiących na HL wykazała, że:

- obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskało 60% pacjentów (metaanaliza 5 badań; 61% w metaanalizie 3 badań prospektywnych);
- mediana czasu trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie wyniosła 6,7 miesiąca (1 badanie);
- całkowitą remisję uzyskało 31% leczonych (metaanaliza 4 badań; 34% w metaanalizie 2 badań prospektywnych);
- częściową remisję uzyskało 31% pacjentów (metaanaliza 5 badań; 38% w metaanalizie 3 badań prospektywnych);
- mediana czasu całkowitego przeżycia w żadnym z trzech badań obserwujących pacjentów przez okres 12 miesięcy (dwa badania) i 37 miesięcy nie została osiągnięta;
- mediana czasu wolnego od progresji choroby wyniosła od 5,6 do 8 miesięcy;
- redukcję wielkości nowotworu uzyskało 93% pacjentów (metaanaliza 2 badań prospektywnych);
- stabilizację choroby odnotowano u 28% pacjentów (metaanaliza 4 badań; 24% w metaanalizie 2 badań prospektywnych);
- progresja choroby mimo leczenia wystąpiła u 6% pacjentów (metaanaliza 4 badań; 4% w metaanalizie 2 badań prospektywnych).

Skuteczność brentuksymabu vedotin w terapii sALCL oceniono na podstawie jednego badania klinicznego. W powyższym badaniu wykazano, że:

- obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskało 86% pacjentów (95CI: 75% - 94%);

- mediana czasu odpowiedzi na leczenie wyniosła 13,2 miesiąca (zakres 0,1-27,7+);
- całkowitą remisję choroby uzyskało 57% leczonych (95CI: 43% - 70%);
- częściową remisję uzyskało 29% pacjentów;
- mediana czasu całkowitego przeżycia nie została osiągnięta (obserwacja pacjentów trwała 32 miesiące);
- mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 14,6 miesiąca;
- redukcja wielkości nowotworu nastąpiła u 97% pacjentów;
- stabilizację choroby odnotowano u 3% pacjentów;
- progresja nowotworu mimo zastosowanego leczenia wystąpiła u 5% pacjentów.

Dodatkowo przeprowadzona w badaniu Younes 2012 analiza wykazała, że terapia brentuksymabem vedotin znamienne wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji choroby, PFS ($p < 0,001$) i zmniejsza o 59% ryzyko progresji choroby lub zgonu w porównaniu z wcześniejszą terapią systemową (HR=0,41) w tej samej grupie chorych na HL. Z kolei, autorzy badania Pro 2012 wykazali, że u chorych na sALCL terapia brentuksymabem vedotin znamienne wydłuża PFS ($p < 0,001$) i zmniejsza o 52% ryzyko progresji choroby lub zgonu w porównaniu z ostatnią terapią tych pacjentów, włączając ASCT (HR=0,41).

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi są: obwodowa neuropatia czuciowa, zmęczenie, nudności, biegunka, neutropenia, wymioty, gorączka i zakażenia górnych dróg oddechowych. Z kolei, najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi co najmniej stopnia 3 są:

- neutropenia – 16% (95CI: 12% - 20%),
- trombocytopenia – 10% (95CI: 7% - 14%),
- niedokrwistość – 9% (95CI: 6% - 13%),
- obwodowa neuropatia czuciowa – 10% (95CI: 6,5% - 14,3%),
- zmęczenie – 5% (95CI: 2,4% - 7,9%).

Wyniki przeglądu badań wtórnych

Do dnia 6.02.2013 r. odnaleziono 7 wytycznych postępowania klinicznego: 4 w terapii chłoniaka Hodgkina i 3 w terapii układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek oraz 2 przeglądy systematyczne opublikowane w postaci abstraktów konferencyjnych.

Włączone do opracowania wytyczne National Comprehensive Cancer Network rekomendują stosowanie brentuksymabu vedotin u pacjentów z szybko rozwijającym się chłoniakiem Hodgkina po chemioterapii wysokodawkowej wspomaganej autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych lub przynajmniej dwóch wcześniejszych chemioterapiach. Z kolei, u pacjentów chorych na sALCL brentuksymab vedotin jest za-

lecany jako terapia drugiego rzutu niezależnie od kwalifikacji do przeszczepu komórek krwiotwórczych.

Wnioski

W przeglądzie systematycznym wykazano, że terapia brentuksymabem vedotin prowadzi do uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie u 60% chorych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem Hodgkina oraz u 86% chorych z nawrotowym lub opornym układowym chłoniakiem z dużych komórek. Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskało, odpowiednio, 31 i 57% chorych.

Całkowite przeżycie pacjentów chorych na chłoniaka Hodgkina po terapii brentuksymabem vedotin raportowano w trzech badaniach. W żadnym z badań mediana czasu całkowitego przeżycia nie została osiągnięta. Również analiza przeżycia z wydłużonej fazy badania Younes 2012 przez kolejne 7 miesięcy wykazała, że szacowana mediana nie została osiągnięta, a na krzywej przeżycia pomiędzy 27 i 30 miesiącem terapii zaobserwowano plateau..

Wykazano w publikacji Karuturi 2012, że mediana całkowitego przeżycia w grupie leczonych brentuksymabem vedotin wyniosła 91,49 miesięcy, a w grupie nieleczonych tym lekiem wyniosła 27,99 miesięcy ($p < 0,0001$)

Terapia brentuksymabem vedotin charakteryzuje się niewielką i poddającą się leczeniu toksycznością.

Brentuksymab vedotin jest skierowany do pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie HL lub sALCL, którym według aktualnie obowiązujących zasad postępowania terapeutycznego proponuje się z reguły terapię paliatywną.

1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Szczegółowy opis populacji docelowej oraz analizowanej interwencji przedstawiono w dokumencie [REDACTED] Brentuksymab vedotin (Adcetris®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2013.

2 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin (Adcetris®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek.

Poniższa tabela zawiera skrócony opis celu analizy przedstawiony według akronimu PICO.

Tab. 1
Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.

Pacjenci	Nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak Hodgkina CD30+ oraz nawrotowy lub oporny na leczenie układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek u pacjentów od 12 roku życia.
Interwencja	Brentuksymab vedotin w dawce 1,8 mg/kg podawany we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie.
Komparator	leczenie objawowe wszystkie inne strategie terapeutyczne stosowane u pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem
Miary efektów	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none">• całkowity odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. <i>Overall Objective Response Rate</i>); <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none">• całkowita remisja (CR, ang. <i>Complete Remission</i>),• częściowa remisja (PR, ang. <i>Partial Remission</i>),• przeżycie całkowite (OS, ang. <i>Overall Survival</i>),• czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, ang. <i>Progression-Free Survival</i>),• czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>). <p>Inne punkty oceny skuteczności raportowane w badaniach.</p> <p>Bezpieczeństwo.</p>

3 METODYKA

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych brentuksymabu vedotin w terapii chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek.

3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych, metaanaliz dotyczących brentuksymabu vedotin oraz wytycznych praktyki klinicznej leczenia chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek.

- MEDLINE (Ovid): 1966 -06.02.2013,
- EMBASE (Ovid): 1980 -06.02.2013,
- Cochrane Library: do 06.02.2013.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews),
- bazy danych prowadzone przez *Center for Reviews and Dissemination* w Yorku [*Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*, *Health Technology Assessment (HTA) Database*, *Ongoing Reviews Database*].
- bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:
 - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*),
 - *National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme* (<http://www.hta.ac.uk/>),
 - SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
 - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
 - MSAC (*Medical Services Advisory Committee*),
 - NOKC (*Norwegian Knowledge Centre for the Health Services*),
 - NZHTA (*New Zealand Health Technology Assessment*),

- DACEHTA (*Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment*),
- FinOHTA (*Finnish Office for Health Technology Assessment*),
- HAS/ANAES (*Haute Autorité de Santé*),
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).

Wnioski płynące z wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezonych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials: <http://www.controlled-trials.com/>).
- wyszukiwarek internetowych,

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (A.W.), a następnie sprawdzona przez drugiego (D.G.). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1, 8.2, 8.3.). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (A.W., D.G.). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac.

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją; badania kliniczne bez randomizacji; badania obserwacyjne; serie przypadków i opisy przypadków;
<i>Populacja:</i>	nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak Hodgkina CD30+ u pacjentów dorosłych oraz nawrotowy lub oporny na leczenie układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek;

<i>Rodzaj interwencji:</i>	brentuksymab vedotin;
<i>Porównanie:</i>	leczenie objawowe, paliatywne;
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej oraz abstrakty konferencyjne
<i>Ograniczenia językowe:</i>	publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

3.3 Kryteria wykluczenia badań

<i>Metodyka badania:</i>	artykuły przeglądowe i pogładowe;
<i>Punkty końcowe:</i>	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia;
<i>Stan publikacji</i>	badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2007 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych), badania opublikowane jedynie w formie listów do redakcji.

3.4 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza – (aneks 8.4) przez jednego z autorów opracowania (A.W.), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza (D.G.), pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

3.5 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- sposobu oceny efektów zdrowotnych,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania,

- udziału sponsora.

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według *Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM* z 2009 roku (Tab. 2).

Tab. 2

Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

3.6 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, mediany, przedziały ufności) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Brak ww. danych liczbowych w raporcie świadczy o braku takich danych w publikacji źródłowej i braku możliwości ich wyliczenia przez autorów przeglądu systematycznego. W przypadku, gdy odpowiedź na leczenie w badaniach oceniały dwie niezależne grupy: osoby prowadzące badanie oraz zewnątrz ośrodek recenzujący, do przeglądu włączono wyniki uzyskane przez zewnątrz ośrodek recenzujący z uwagi na ich większą wiarygodność.

Dane dotyczące skuteczności analizowano wyłącznie dla zarejestrowanej dawki brentuksymabu vedotin, czyli 1,8 mg/kg co 3 tygodnie. Do analizy skuteczności włączono wszystkie raportowane w badaniach zdarzenia niepożądane, niezależnie od dawki leku przyjmowanej przez pacjentów oraz schematu podania.

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym, przeprowadzano metaanalizę proporcji przy użyciu programu statystycznego *StatsDirect*. W celu wykluczenia wpływu projektu badania na wynik metaanalizy przeprowadzano dwie metaanalizy z włączeniem i wyłączeniem badań retrospektywnych. Dla każdej metaanalizy obliczono heterogeniczność danych, przedstawianą najczęściej parametrem statystycznym I^2 . W przypadku metaanalizy dwóch badań (brak statystyki I^2) przedstawiano wynik testu Q Cochrane.

Z założenia stosowano model z efektami stałymi (*fixed effect*). W sytuacji, gdy porównywane badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością ($I^2 > 50\%$), stosowano model z efektami losowymi (*random effect*). Oszacowana niejednorodność $I^2 > 75\%$ i/lub wynik testu Q Cochrane $p < 0,05$ świadczy o bardzo dużej heterogeniczności, wynik takiej analizy należy interpretować z zachowaniem szczególnej ostrożności.

4 WYNIKI

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W toku systematycznego wyszukiwania badań wtórnych odnaleziono 4 publikacje zawierające obowiązujące zasady terapeutyczne w leczeniu chłoniaka Hodgkina (ang. *Hodgkin's lymphoma*, HL) oraz 3 publikacje przedstawiające aktualne rekomendacje leczenia układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (ang. *Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma*, sALCL). Nie odnaleziono przeglądów systematycznych badań klinicznych brentuksymabu vedotin publikowanych w formie pełnotekstowej. W wyniku przeglądu abstraktów konferencyjnych odnaleziono 2 wtórne analizy danych z badań klinicznych brentuksymabu vedotin.

4.1.1 Wytyczne praktyki klinicznej

Do przeglądu systematycznego włączono 4 obowiązujące wytyczne praktyki klinicznej w terapii chłoniaka Hodgkina przygotowane przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (2011),¹
- National Comprehensive Cancer Network (2012),²
- European Society for Medical Oncology (2011),³
- Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Haematology i Italian Group for Bone Marrow Transplantation (2009),⁴

oraz 3 aktualne wytyczne praktyki klinicznej w terapii układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek przygotowane przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (2011),⁵
- National Comprehensive Cancer Network (2013),⁶
- British Committee for Standards in Haematology (2011).⁷

Zgodnie z wytycznymi National Comprehensive Cancer Network brentuksymab vedotin może być stosowany u pacjentów z szybko rozwijającym się chłoniakiem Hodgkina po chemioterapii wysokodawkowej wspomaganej autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych lub przynajmniej dwóch wcześniejszych chemioterapiach. Natomiast u pacjentów chorych na sALCL brentuksymab vedotin jest zalecany jako terapia drugiego rzutu niezależnie od kwalifikacji do przeszczepu komórek krwiotwórczych.

Szczegółowy opis rekomendacji dotyczących leczenia chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek przedstawiono w dokumencie Wójcik A, Golicki D, Niewada M. Brentuksymab vedotin (Adcetris®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest 2013.

4.1.2 Przeglądy systematyczne i metaanalizy

Odnaleziono dwie wtórne analizy danych z badań klinicznych brentuksymabu vedotin w terapii chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (Gualberto 2011, Woods 2012). Wyniki obu analiz prezentowano wyłącznie w formie abstraktów konferencyjnych. Obie analizy bazowały na wynikach badań nierandomizowanych. Metody przeprowadzenia porównań brentuksymabu vedotin i innych interwencji nie zostały przedstawione w sposób precyzyjny. W związku z powyższym odnalezione analizy nie zostały włączone do przeglądu systematycznego. W celach pogładowych zamieszczono je w aneksie 8.8. Wyniki powyższych badań należy interpretować z należytą ostrożnością.

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem przeglądu. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski, angielski, francuski i niemiecki.

Zidentyfikowano 18 publikacji dotyczących badań brentuksymabu vedotin w terapii chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek. Dostępne pełne teksty odnalezionych prac oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z przeglądu. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono na Ryc. 1.

Ostatecznie do przeglądu systematycznego zakwalifikowano 5 prospektywnych serii przypadków (Younes 2012, Pro 2012, Younes 2010, Fanale 2012, Erdem 2012) oraz 2 retrospektywne serie przypadków (Rothe 2012, Gopal 2012). Wyniki badania Erdem 2012 prezentowano wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego. Dodatkowo badania II fazy (Younes 2012, Pro 2012) uzupełniono o dane z abstraktów konferencyjnych Chen 2012 i Pro, Advani 2012.

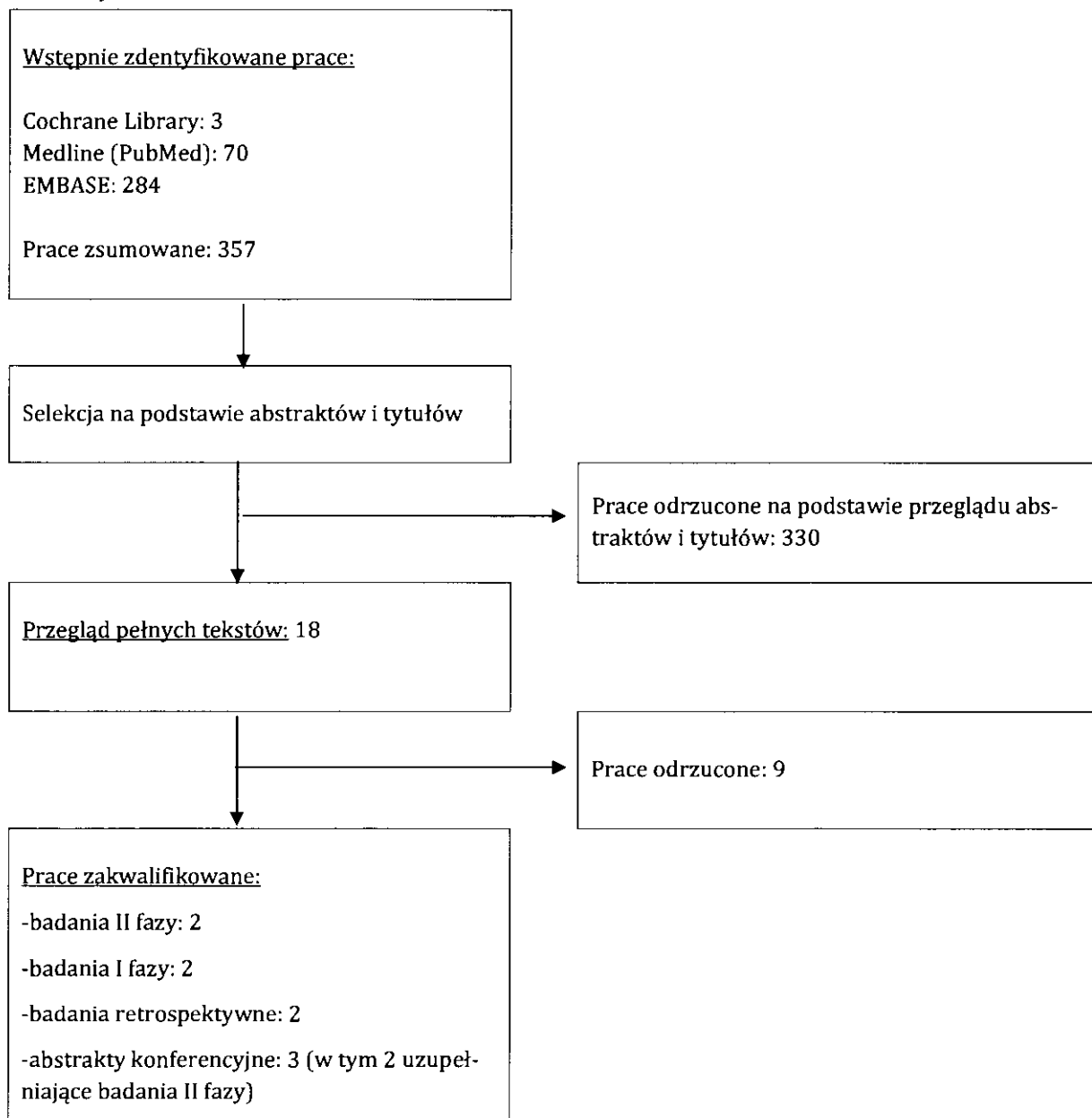
Oboje analityków było zgodnych co do wszystkich badań z zakwalifikowanej listy.

Listę badań pierwotnych wykluczonych z analizy wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w aneksie 8.6.

Badania brentuksymabu vedotin w toku, odnalezione w wyniku przeszukania baz danych badań klinicznych: ClinicalTrials.gov oraz Controlled-Trials.com, przedstawiono w aneksie 8.5.

Ryc. 1

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w terapii chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek. (diagram QU-OROM).



4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego

Do przeglądu systematycznego włączono 4 badania (Younes 2012, Rothe 2012, Gopal 2012, Erdem 2012), w których wzięli udział wyłącznie pacjenci chorzy na chłoniaka Hodgkina, jedno badanie (Pro 2012), w którym uczestniczyli wyłącznie pacjenci chorzy na sALCL i dwa badania (Younes 2010, Fanale 2012) w których powyższe dwie populacje analizowano łącznie. Trzy badania były dedykowane chorym po przeszczepie komórek macierzystych: autologicznym (Younes 2012, Erdem 2012) lub allogenicznym (Gopal 2012). W pozostałych badaniach nie różnicowano pacjentów ze względu na wcześniejsze terapie.

Liczba pacjentów w badaniach wynosiła: 58 i 102 w badaniach II fazy (Younes 2012, Pro 2012), 45 i 44 w badaniach I fazy (Younes 2010, Fanale 2012), 45 i 25 w badaniach retrospektywnych (Rothe 2012, Gopal 2012). W badaniu prospektywnym opisanym w abstrakcie konferencyjnym (Erdem 2012) wzięło udział 5 pacjentów.

Wszystkie badania były przeprowadzone w co najmniej 4 ośrodkach (brak danych co do liczby ośrodków w badaniu Erdem 2012). Cztery badania (Younes 2012, Rothe 2012, Gopal 2012 i Pro 2012) były badaniami międzynarodowymi. Wszystkie badania były niekontrolowane, wieloośrodkowe i przeprowadzone bez zaślepienia.

We wszystkich badaniach, oprócz Fanale 2012, brentuksymab vedotin podawany był we wlewie dożylnym co 3 tygodnie. Stosowane dawki leku wahały się od 0,1 mg/kg do 3,6 mg/kg. Maksymalnie podano 16 infuzji leku.

Czas obserwacji pacjentów, na moment publikacji danych, w badaniach II fazy wynosił (mediany): 29,5 mies. (Younes 2012) i 22,8 mies. (Pro 2012), a w badaniach I fazy ok. 20 mies. (Younes 2010, Fanale 2012). W badaniach retrospektywnych analizowano dane z okresu 12 mies. (Rothe 2012) i 6,4 mies. (Gopal 2012). W publikacji Erdem 2012 nie podano okresu obserwacji.

W Tab. 3 przedstawiono szczegółowe charakterystyki włączonych badań.

Tab. 3
Charakterystyka badań pierwotnych brentuksymabu vedotin w terapii HL i sALCL włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Metoda badania
Badania dotyczące chłoniaka Hodgkina						
Younes 2012 ⁸ (aktualizacja wyników na podstawie abstraktu konferencyjnego Chen 2012 ⁹)	25 ośrodków USA, Kanada i Europa	102	Mediana czasu obserwacji wynosiła 29,5 miesiąca (zakres 1,8-36,9). Odpowiedź na leczenie oceniano badaniem CT wykonanym w cyklu 2, 4, 7, 10, 13 i 16 i badaniem PET wykonanym w cyklu 4 i 7. Po zaprzestaniu przyjmowania leku informacje o przeżyciu pacjentów i stanie choroby zbierano co 12 tygodni do wystąpienia zgonu lub zakończenia badania.	Nawracająca lub oporna na leczenie postać chłoniaka Hodgkina (HL) po przeszczepie autologicznych komórek mączy (autoSCT); potwierdzona ekspresja CD30.	Brentuksymab vedotin 1,8 mg/kg podawany we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie (maksymalnie 16 infuzji) w warunkach ambulatoryjnych; mediana czasu leczenia wynosiła 27 tygodni (zakres 3-54), a mediana liczby cykli terapii wynosiła 9.	międzynarodowe badanie II fazy, niekontrolowane, przeprowadzone metodą otwartą
Rothe 2012 ¹⁰	11 ośrodków German Hodgkin Study Group i 1 praktyka prywatna Niemcy, Szwajcaria, Austria	45 [11 pacjentów z badania SGN-35-007 (NCT01026233) dotyczącego bezpieczeństwa kar-diologicznego i 34 pacjentów z NPP ang. <i>Named Patient Program</i>]	Czas obserwacji pacjentów wynosił 12 miesięcy. Odpowiedź na leczenie oceniono badaniem CT. Dodatkowo u 34 pacjentów przeprowadzono badanie PET w celu oznaczenia odpowiedzi metabolicznej. Leczenie kontynuowano do progresji choroby.	Pierwotnie oporna lub nawracająca postać chłoniaka Hodgkina, histologicznie potwierdzona ekspresja CD30.	Brentuksymab vedotin 1,8 mg/kg podawany we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie; mediana liczby cykli wynosiła 7 (zakres 1-12).	badanie retrospektywne (wyniki zebrane przez German Hodgkin Study Group)

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Metoda badania
Gopal 2012 ¹¹	10 ośrodków USA, Niemcy	25	Mediana czasu obserwacji wynosiła 6,4 miesiąca (27,4 tygodnie; 95CI: 2,1 - 53,1). Leczenie kontynuowano do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności leku.	Nawracająca postać chłoniaka Hodgkina CD30+ po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych (alloSCT)	Brentuksymab vedotin podawany we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie w dawkach 1,2 mg/kg (N=6) i 1,8 mg/kg (N=19). W przedłużonej fazie badania u 4 pacjentów leczonych po-czątkowo 1,2 mg/kg leku dawkę zwiększono do 1,8 mg/kg. Mediana liczby cykli wynosiła 8 (1-16).	retrospektywnie zebrane wyniki 3 nierandomizowanych, wieloośrodkowych badań przeprowadzonych metodą otwartą (NCT01026233 - "Cardiac Safety Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35)"; NCT01026415 - "Clinical Pharmacology Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35)"; NCT00947856, "An SGN-35 Trial for Patients Who Have Previously Participated in an SGN-35 Study")
Erdem 2012 ¹² (abstrakt konferencyjny)	bd	5	bd	Nawracająca postać chłoniaka Hodgkina po autologicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych z krwi obwodowej (APBSCT)	Brentuksymab vedotin 1,8 mg/kg podawany we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie w warunkach ambulatoryjnych; (maksymalnie 10 infuzji)	badanie prospektywne, niekontrolowane

Brentuksymab vedotin (Adcetris®) w leczeniu HL i sALCL - analiza kliniczna.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Metoda badania
Badanie dotyczące układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek						
Pro 2012 ¹³ (aktualizacja wyników na podstawie abstraktu konferencyjnego Pro, Advani 2012 ¹⁴)	22 ośrodki USA, Kanada i Europa	58	Mediana czasu obserwacji wynosiła 22,8 miesiąca (zakres 0,8; 32,2). Odpowiedź na leczenie oceniono badaniem CT wykonanym w cyklu 2, 4, 7, 10, 13 i 16 i badaniem PET wykonanym w cyklu 4 i 7. Po zaprzestaniu przyjmowania leku informacje o przeżyciu pacjentów i stanie choroby zbierano co 12 tygodni do wystąpienia zgonu lub zakończenia badania. Badanie CT wykonywano również co 12 tygodni u pacjentów, którzy przerwali leczenie w stanie stabilnym choroby lub lepszym, do momentu progresji choroby.	Nawracająca lub oporna na leczenie postać układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (ALCL) po co najmniej jednej wcześniejszej terapii; potwierdzona ekspresja CD30.	Brentuksymab vedotin podawany 1,8 mg/kg we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie (maksymalnie 16 infuzji) w warunkach ambulatoryjnych; mediana liczby cykli terapii wynosiła 7 (1-16).	międzynarodowe badanie II fazy, niekontrolowane, przeprowadzone metodą otwartą

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Metoda badania
Badania dotyczące obu wskazań (HL i sALCL)						
Younes 2010 ¹⁵	4 ośrodki USA	45 (zarejestrowaną dawkę leku przyjmowało 12 pacjentów)	Czas obserwacji wynosił ok. 22 miesiące. Odpowiedź na leczenie oceniano co 6 tygodni. Leczenie przerywano w przypadku potwierdzenia progresji choroby. Po zaprzestaniu przyjmowania leku pacjenci byli monitorowani przez kolejne 30 dni lub do momentu otrzymania innej terapii przeciwnowotworowej.	Nawracające lub odporne na leczenie nowotwory hematologiczne z ekspresją CD30: chłoniaki Hodgkina (N=42), anaplastyczne chłoniaki z dużych komórek (N=2) i angioimmunoblastyczny chłoniak z komórek T (N=1).	Brentuksymab vedotin podawany we wlewie dożylnym co 3 tygodnie w dawkach: 0,1 (N=3), 0,2 (N=4), 0,4 (N=3), 0,6 (N=3), 0,8 (N=3), 1,2 (N=4), 1,8 (N=12), 2,7 (N=12) i 3,6 mg/kg (N=1).	wieloośrodkowe badanie I fazy, niekontrolowane, przeprowadzone metodą otwartą; W badaniu zastosowano tradycyjną metodę eskalacji dawki a następnie powiększenia kohorty.
Fanale 2012 ¹⁶	5 ośrodków USA	44	Czas obserwacji wynosił ok. 20 miesięcy (84 tygodnie). Badania laboratoryjne, badania fizykalne oraz ogólną ocenę stanu pacjentów przeprowadzono w 1., 8., i 15. dniu każdego cyklu. Ocenę nowotworu przeprowadzono badaniami radiograficznymi (CT i PET) po zakończeniu każdego kolejnych dwóch cykli leczenia. Pacjenci, którzy uzyskali kliniczną korzyść przy akceptowalnej toksyczności byli kwalifikowani do otrzymania maksymalnie do 12 cykli terapii.	Nawracające lub odporne na leczenie nowotwory hematologiczne z ekspresją CD30: chłoniak Hodgkina (N=38), układowy anaplastyczny chłoniak z dużych komórek (N=5) i chłoniak z obwodowych komórek T, inaczej niesprecyzowany (N=1).	Brentuksymab vedotin podawany dożylnie 1., 8., 15. dnia każdego 28-dniowego cyklu w dawkach: 0,4 (N=4), 0,6 (N=4), 0,8 (N=6), 1,0 (N=12), 1,2 (N=12), 1,4 mg/kg (N=6). Mediana liczby cykli wynosiła 4 (1-12), mediana dawki leku wynosiła 0,97 mg/kg (0,56-1,16 mg/kg)	wieloośrodkowe, badanie I fazy, niekontrolowane, przeprowadzone metodą otwartą; W badaniu zastosowano tradycyjną metodę eskalacji dawki a następnie powiększenia kohorty.

4.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Do przeglądu systematycznego włączono 5 badań prospektywnych (Younes 2012 , Pro 2012, Younes 2010, Fanale 2012, Erdem 2012) oraz 2 badania retrospektywne (Rothe 2012, Gopal 2012). Wszystkie badania były niekontrolowane, wielośrodkowe i przeprowadzone bez zaślepienia. Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według *Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM* badania kwalifikują się do typu IVA (opis serii przypadków- badanie *pretest/posttest*). Badania prospektywne miały charakter badań quasi-eksperymentalnych, gdyż próbowano w nich stworzyć warunki eksperymentalne, pomimo braku randomizacji.

We wszystkich publikacjach oprócz Erdem 2012 (brak danych) przedstawiono opis kryteriów włączenia pacjentów do badania oraz liczbę pacjentów włączonych do końcowej analizy wyników.

We wszystkich badaniach oprócz Erdem 2012 (brak danych) punkty końcowe oceniono zgodnie z Poprawionymi Kryteriami Oceny Odpowiedzi Chłoniaków Złośliwych na Leczenie (Cheson 2007¹⁷).

Szczegółową ocenę wiarygodności zakwalifikowanych badań przedstawiono w Tab. 4.

Tab. 4
Ocena jakości badań klinicznych włączonych od przeglądu systematycznego wg zdefiniowanych kryteriów.

Badanie	Metoda badania	Liczebność badanej populacji	Przestawienie kryteriów kwalifikacji pacjentów	Sposób oceny efektów zdrowotnych	Analiza wyników w grupie włączonej do badania	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Udział sponsora	Informacje dodatkowe
Badania dotyczące chłoniaka Hodgkina								
Younes 2012	międzynarodowe badanie II fazy, niekontrolowane, przeprowadzone metodą otwartą	102	TAK	Punkty końcowe ORR, CR, PFS w badaniu zostały ocenione przez zarówno przez badaczy jak i niezależny ośrodek recenzujący (Core Lab Partners; Princeton, NJ) zgodnie z Poprawionymi Kryteriami Oceny Odpowiedzi Chłoniaków Złośliwych na Leczenie (Cheson 2007). W celu oceny zgodności wyników badaczy z wynikami ośrodka recenzującego wyliczono współczynnik korelacji, który wyniósł 0,68. Bezpieczeństwo terapii oraz przebieg badania podlegały monitoringowi niezależnej komisji. Zdarzenia niepożądane klasyfikowano zgodnie z Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.	TAK	IVA, seria przypadków (badanie pretest/posttest)	Seattle Genetics, Novartis, Genentech, Millennium Pharmaceuticals	-
Rothe 2012	badanie retrospektywne (dane zebrane przez German Hodgkin Study Group)	45	TAK	Odpowiedź na leczenie oceniona zgodnie z Poprawionymi Kryteriami Oceny Odpowiedzi Chłoniaków Złośliwych na Leczenie (Cheson 2007). Zdarzenia niepożądane klasyfikowano zgodnie z Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.	TAK	IVA, seria przypadków (badanie pretest/posttest)	bd	-

Brentuksymab vedotin (Adcetris®) w leczeniu HL i sALCL - analiza kliniczna.

Badanie	Metoda badania	Liczoność badanej populacji	Przystawienie kryteriów kwalifikacji pacjentów	Sposób oceny efektów zdrowotnych	Analiza wyników w grupie włączonej do badania	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Udział sponsora	Informacje dodatkowe
Gopal 2012	retrospektywne zebrane 3 nierandomizowanych, wieloośrodkowych badań bez grupy kontrolnej, przeprowadzonych metodą otwartą	25	TAK	Punkty końcowe ocenone przez badaczy zgodnie z Poprawionymi Kryteriami Oceny Odpowiedzi Chłoniaków Złośliwych na Leczenie (Cheson 2007) oraz standardami leczenia w danym ośrodku.	NIE (1 pacjent wykluczony z analizy)	IVA, seria przypadków (badanie pretest/posttest)	Seattle Genetics Inc	analiza danych wykonana przez przedstawicieli Seattle Genetics
Erdem 2012	badanie prospektywne, niekontrolowane	5	NIE	bd	TAK	IVA, seria przypadków (badanie pretest/posttest)	bd	dane z abstraktu konferencyjnego
Badania dotyczące układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek								
Pro 2012	międzynarodowe badanie II fazy, niekontrolowane, przeprowadzone metodą otwartą	58	TAK	Odpowiedź na leczenie została oceniona zarówno przez badaczy jak i niezależny ośrodek recenzujący (CoreLab Partners; Princeton, NJ) zgodnie z Poprawionymi Kryteriami Oceny Odpowiedzi Chłoniaków Złośliwych na Leczenie (Cheson 2007). Ocena skuteczności została przeprowadzona przez badaczy metodą eksploracji danych. W celu oceny zgodności wyników badaczy z Wynikami ośrodka recenzującego wyliczono współczynnik korelacji, który wyniósł 0,65. Bezpieczeństwo terapii oraz przebieg badania podlegały monitoringowi niezależnej komisji. Zdarzenia niepożądane klasyfikowano zgodnie z Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.	TAK	IVA, seria przypadków (badanie pretest/posttest)	Seattle Genetics, Bothell, WA	-

Badanie	Metoda badania	Liczebność badanej populacji	Przestawienie kryteriów kwalifikacji pacjentów	Sposób oceny efektów zdrowotnych	Analiza wyników w grupie włączonej do badania	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Udział sponsora	Informacje dodatkowe
Badania dotyczące obu wskazań (HL i sALCL)								
Younes 2010	międzynarodowe badanie I fazy, niekontrolowane, przeprowadzone metodą otwartą	45	TAK	Punkty końcowe CR, PR, stabilizacja choroby, progresja choroby zostały ocenione przez badaczy zgodnie z Poprawionymi Kryteriami Oceny Odpowiedzi Chłoniaków Złośliwych na Leczenie (Cheson 2007). Niezależny ośrodek recenzujący (RadPharm) retrospektywnie ocenił skany radiograficzne. Bezpieczeństwo terapii oraz przebieg badania terapii podlegały monitoringowi niezależnej komisji. Zdarzenia niepożądane klasyfikowano zgodnie z Common Terminology Criteria for Adverse Events, v. 3.	TAK	IVA, seria przypadków (badanie pre-test/posttest)	Seattle Genetics	Dane zebrane przez badaczy były zweryfikowane pod względem dokładności przez sponsora badania. Przedstawiciele firmy sponsorującej przeprowadzili analizę statystyczną oraz zapewnił pomoc przy tworzeniu protokołu badania.
Fanale 2012	międzynarodowe badanie I fazy, niekontrolowane, przeprowadzone metodą otwartą	44	TAK	Punkty końcowe CR, PR, stabilizacja choroby, progresja choroby zostały ocenione przez badaczy zgodnie z Poprawionymi Kryteriami Oceny Odpowiedzi Chłoniaków Złośliwych na Leczenie (Cheson 2007). Bezpieczeństwo terapii oraz przebieg badania terapii podlegały monitoringowi niezależnej komisji. Zdarzenia niepożądane klasyfikowano zgodnie z Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.	NIE (3 pacjentów wykluczonych z analizy)	IVA, seria przypadków (badanie pre-test/posttest)	Seattle Genetics	-

4.2.3 Opis populacji

W badaniach klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu ocenianą populację stanowili pacjenci cierpiący na nawracającą lub oporną na leczenie postać chłoniaka Hodgkina lub układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (sALCL). We wszystkich badaniach oprócz Erdem 2012 (brak danych) w momencie włączenia do badania wymagano potwierdzenia ekspresji markera aktywności limfocytów CD30. Dokładny opis kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów z badania przedstawiono w Tab. 5

Charakterystykę pacjentów, którzy wzięli udział w badaniach przedstawiono w Tab. 6. Do badań kwalifikowano pacjentów w wieku od 12 do 87 lat. Odsetek mężczyzn wahał się od 47% do 80%. Stan sprawności pacjentów wg skali ECOG został oceniony na 0, 1 lub 2 stopień (opis skali w aneksie 8.7). Każdy z pacjentów przeszedł co najmniej jedną wcześniejszą chemioterapię. Odsetek pacjentów po przeszczepie komórek macierzystych wahał się od 26% do 100%.

Tab. 5

Kryteria kwalifikacji i wykluczenia pacjentów w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Badania dotyczące chłoniaka Hodgkina		
Younes 2012	potwierdzona diagnoza nawracającej lub opornej na leczenie postaci chłoniaka Hodgkina po chemioterapii wysokodawkowej oraz po przeszczepie autologicznych komórek macierzystych; potwierdzona ekspresja CD30 komórek Reeda-Sternberga Hodgkina; wiek co najmniej 12 lat; wielkość zmiany nowotworowej $\geq 1,5$ cm widocznej w obrazie CT; ocena stanu sprawności 0 lub 1 wg Eastern Cooperative Oncology Group; bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1000/\mu\text{l}$; bezwzględna liczba płytek krwi $\geq 50000/\mu\text{l}$; stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5$ x górna granica normy; stężenie ALT i AST $\leq 2,5$ x górna granica normy	bd
Rothe 2012	pierwotnie oporna lub nawracająca postać chłoniaka Hodgkina; histologicznie potwierdzona ekspresja CD30; stan sprawności wg skali ECOG ≤ 2	

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Gopal 2012	wiek powyżej 18 lat; histologicznie potwierdzony chłoniak Hodgkina CD30+; nawrót, oporność lub progresja choroby po co najmniej jednej systemowej chemioterapii ratunkowej i allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych (alloSCT);	przebyty alloSCT w ciągu 100 dni lub autoSCT w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką brentuksymabu vendotin; ostra lub przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, GVHD dowolnego stopnia; jednoczesne leczenie kortykosteroidami w dawce odpowiadającej 20 mg/dobę prednizonu; aktywna infekcja wirusowa, bakteryjna lub grzybicza wymagająca leczenia, która wystąpiła w ciągu 2 tyg. przed pierwszą dawką leku; liczba neutrofilii < 1000/l; liczba płytek krwi < 50 000/ μ l; ocena stanu sprawności wg ECOG>1.
Younes 2012	potwierdzona diagnoza nawracającej lub odpornej na leczenie postaci chłoniaka Hodgkina po chemioterapii wysokodawkowej oraz po przeszczepie autologicznych komórek macierzystych; potwierdzona ekspresja CD30 komórek Reeda-Sternberga Hodgkina; wiek co najmniej 12 lat; wielkość zmiany nowotworowej \geq 1,5 cm widocznej w obrazie CT; ocena stanu sprawności 0 lub 1 wg Eastern Cooperative Oncology Group; bezwzględna liczba neutrofilii \geq 1 000/ μ l; bezwzględna liczba płytek krwi \geq 50 000/ μ l; stężenie kreatyniny w surowicy \leq 1,5 x górna granica normy; stężenie ALT i AST \leq 2,5 x górna granica normy	bd
Erdem 2012	nawracająca postać chłoniaka Hodgkina po autologicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych z krwi obwodowej (APBSCT)	bd

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Badania dotyczące układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek		
Pro 2012	nawracająca lub oporna na leczenie postać układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (ALCL) po co najmniej jednej wcześniejszej terapii; udekomentowana ekspresja CD30 i ocena histologiczna; wiek co najmniej 12 lat; wielkość zmiany nowotworowej \geq 1,5 cm widocznej w obrazie CT; ocena stanu sprawności 0 lub 1 wg Eastern Cooperative Oncology Group; bezwzględna liczba neutrofilii \geq 1 000/ μ l; bezwzględna liczba płytek krwi \geq 50 000/ μ l; stężenie kreatyniny w surowicy \leq 1,5 x górna granica normy; stężenie ALT i AST \leq 2,5 x górna granica normy	bd
Badania dotyczące obu wskazań (HL i sALCL)		
Younes 2010	nawracająca lub oporna na leczenie postać nowotworu hematologicznego CD30+, potwierdzona histologicznie; pacjenci z chłoniakiem Hodgkina po chemioterapii systemowej jako terapii pierwszego rzutu w przypadku dużego stopnia zaawansowania choroby lub jako terapii ratunkowej po początkowej radioterapii w przypadku niskiego stopnia zaawansowania choroby u osób po ASCT lub niekwalifikujących się do ASCT; pacjenci z innymi nowotworami CD30+ po pierwszej remisji choroby lub z postacią oporną na leczenie pierwszego rzutu; wiek co najmniej 18 lat; mierzalna zmiana nowotworowa o średnicy > 10 mm, ocena stanu sprawności \leq 2 wg ECOG	przebyty allogeniczny przeszczep komórek macierzystych

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Fanale 2012	wiek co najmniej 12 lat; nawracająca lub oporna na leczenie postać nowotworu hematologicznego CD30+, potwierdzona histologicznie; dwuwymiarowa zmiana nowotworowa $\geq 1,5$ cm oceniona radiograficznie; pacjenci z chłoniakiem Hodgkina po chemioterapii systemowej jako terapii pierwszego rzutu w przypadku dużego stopnia zaawansowania choroby lub jako terapii ratunkowej po początkowej radioterapii w przypadku niskiego stopnia zaawansowania choroby u osób po ASCT lub niekwalifikujących się do ASCT; pacjenci z innymi nowotworami CD30+ w przypadku niepowodzenia lub oporności na leczenie pierwszego rzutu	diagnoza pierwotnie skórnej postaci ALCL; przebyty allogeniczny przeszczep komórek macierzystych; wcześniejsza terapia przeciwciałem anti-CD30+

Tab. 6
Charakterystyka populacji w badaniach klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Zmienna	Younes 2012 (N=102)	Rothe 2012 (n=45)	Gopal 2012 (N=25)	Erdem 2012 (N=5)	Pro 2012 (N=58)	Younes 2010 (N=45)	Fanale 2012 (N=44)
Wiek, lata (mediana, zakres)	31 (15-77)	35	32 (20-56)	25 (18-28)	52 (14-76)	36 (20-87)	33 (12-82)
Odsetek mężczyzn, n (%)	48 (47)	22 (49)	13 (52)	4 (80)	33 (57)	28 (62)	31 (70)
Rasa, n (%)							
azjatycka	7 (7)	bd	bd	bd	1 (2)	bd	bd
czarna/Afroamerykanie	5 (5)	bd	bd	bd	7 (12)	bd	bd
biała	89 (87)	bd	bd	bd	48 (83)	bd	bd
inna	1 (1)	bd	bd	bd	2 (3)	bd	bd
Stan sprawności wg ECOG*, n (%)							
0	42 (41)	ECOG ≤1 u 37 (82)	9 (36)	bd	19 (33)	28 (62)	27 (61)
1	60 (59)		16 (64)	bd	38 (66)	14 (31)	12 (27)
2	0 (0)	8 (18)	-	bd	1 (2)	3 (7)	5 (11)
Zdiagnozowana choroba, n (%)							
Chłoniak Hodgkina	102 (100)	45 (100)	25 (100)	5 (100)	-	42 (94)	38 (86)
Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek ALK-	-	-	-	-	42 (72)	-	4 (10)
Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek ALK+	-	-	-	-	16 (28)	2 (4)	1 (2)
Inny chłoniak z komórek T	-	-	-	-	-	1 (2)	1 (2)

Zmienna	Younes 2012 (N=102)	Rothe 2012 (n=45)	Gopal 2012 (N=25)	Erdem 2012 (N=5)	Pro 2012 (N=58)	Younes 2010 (N=45)	Fanale 2012 (N=44)
Występowanie objawów "B", n (%)	35 (34)	20 (44)	bd	bd	17 (29)	16 (36)	7 (14)
Zajęcie szpiku kostnego, n (%)	8 (8)	bd	bd	bd	8 (14)	bd	bd
Wcześniejsza radioterapia, n (%)	67 (66)	31 (69)	22 (88)	bd	26 (45)	27 (60)	27 (61)
Liczba wcześniejszych chemioterapii, mediana (zakres)	3,5 (1-13)	4 (2-12)**	5 (2-12)	4 (3-5)	2 (1-6)	3 (1-7)	3 (1-8)
Choroba pierwotnie oporna na leczenie pierwszego rzutu, n (%)	72 (71)	28 (62)	bd	4 (80)	36 (62)	bd	bd
Stan choroby względem ostatniej terapii, n (%)							
Postać nawracająca	59 (58)	bd	bd	bd	29 (50)	bd	24 (55)
Postać oporna	43 (42)	29 (64)	bd	bd	29 (50)	bd	20 (45)
Przebyte przeszczepy komórek macierzystych, n (%)	102 (100) w tym u 11 (11) pacjentów przeszczep wykonano dwukrotnie	39 (87)	25 (100)	5 (100)	15 (26)	33 (73)	30 (68)

4.2.4 Opis punktów końcowych

Tab. 8 zawiera opis najważniejszych punktów końcowych ocenionych w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu. We wszystkich badaniach oprócz Erdem 2012 (brak danych) punkty końcowe oceniono zgodnie z Poprawionymi Kryteriami Oceny Odpowiedzi Chłoniaków Złośliwych na Leczenie (Cheson 2007¹⁷). Definicje punktów końcowych zgodnie z powyższymi kryteriami przedstawiono w Tab. 7.

Tab. 7

Opis punktów końcowych ocenionych w badaniach klinicznych na podstawie Poprawionych Kryteriów Oceny Odpowiedzi Chłoniaków Złośliwych na Leczenie (Cheson 2007¹⁷).

Punkt końcowy	Opis
całkowity odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. <i>Overall Objective Response Rate</i>)	odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową remisją choroby
całkowita remisja (CR, ang. <i>Complete Remission</i>);	ustąpienie wszystkich oznak choroby
częściowa remisja (PR, ang. <i>Partial Remission</i>)	zmniejszenie się o co najmniej 50% sumy średnic mierzalnych zmian nowotworowych i brak nowych zmian nowotworowych
stabilizacja choroby	niewystąpienie całkowitej lub częściowej remisji oraz brak progresji choroby
progresja choroby	powstanie nowej zmiany nowotworowej lub zwiększenie się o co najmniej 50% sumy średnic wcześniejszych zmian nowotworowych
czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, ang. <i>Progression-Free Survival</i>);	czas od rozpoczęcia badania do pierwszego potwierdzenia obiektywnej progresji nowotworu lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
przeżycie całkowite (OS, ang. <i>Overall Survival</i>)	czas od rozpoczęcia badania do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny

Tab. 8
Zestawienie punktów końcowych w badaniach klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Badania dotyczące chłoniaka Hodgkina		
Younes 2012	całkowity odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. <i>Overall Objective Response Rate</i>)	całkowita remisja (CR, ang. <i>Complete Remission</i>); czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, ang. <i>Progression-Free Survival</i>); przeżycie całkowite (OS, ang. <i>Overall Survival</i>); występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych
Rothe 2012	odpowiedź na leczenie, czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, ang. <i>Progression-Free Survival</i>); przeżycie całkowite (OS, ang. <i>Overall Survival</i>), bezpieczeństwo	
Gopal 2012	odpowiedź na leczenie, czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, ang. <i>Progression-Free Survival</i>); przeżycie całkowite (OS, ang. <i>Overall Survival</i>)	
Erdem 2012	całkowity odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. <i>Overall Objective Response Rate</i>); częściowa remisja (PR, ang. <i>Partial Remission</i>); bezpieczeństwo	
Badania dotyczące układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek		
Pro 2012	całkowity odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. <i>Overall Objective Response Rate</i>)	całkowita remisja (CR, ang. <i>Complete Remission</i>); czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>); czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, ang. <i>Progression-Free Survival</i>); przeżycie całkowite (OS, ang. <i>Overall Survival</i>); występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych.
Badania dotyczące obu wskazań (HL i sALCL)		
Younes 2010	ocena bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin oraz ustalenie maksymalnej tolerowanej dawki leku (najwyższa dawka leku bez nieakceptowanych działań niepożądanych)	określenie farmakokinetyki oraz immunogenności leku, ocena odpowiedzi przeciwnowotworowej
Fanale 2012	ustalenie maksymalnej tolerowanej dawki oraz ocena bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin stosowanego raz w tygodniu	określenie farmakokinetyki oraz immunogenności leku, ocena odpowiedzi przeciwnowotworowej

4.2.5 Heterogeniczność zakwalifikowanych badań

Odnalezione badania pierwotne charakteryzowały się dużą niejednorodnością. Różnice między badaniami wynikały z sposobu gromadzenia danych (badania prospektywne i retorospektywne), wielkości analizowanej populacji (od 5 do 102 pacjentów) oraz czasu obserwacji pacjentów (od ok. 6,5 miesiąca do ok. 30 miesięcy). Heterogeniczność badań została potwierdzona wynikami zastosowanych statystycznych testów jednorodności. Heterogeniczność wyników metaanaliz może wynikać bezpośrednio z wyjściowego zróżnicowania zakwalifikowanych badań.

4.2.6 Skuteczność

4.2.6.1 Chłoniak Hodgkina (HL)

4.2.6.1.1 Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR)

Całkowity odsetek obiektywnych odpowiedzi (odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową remisją choroby) na leczenie brentuksymabem vedotin w grupie pacjentów cierpiących na chłoniaka Hodgkina oceniano w pięciu badaniach (Tab. 9). Po zastosowaniu brentuksymabu vedotin odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie wynosił od 40% do 75%.

Tab. 9

Odsetek chorych na chłoniaka Hodgkina z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR) po terapii brentuksymabem vedotin.

Badanie	n	N	%	95CI
Younes 2012	76	102	75	(64,9% - 82,6%)
Rothe 2012	27	45	60	bd
Gopal 2012	12	24	50	bd
Younes 2010	6	12	50	bd
Erdem 2012	2	5	40	bd

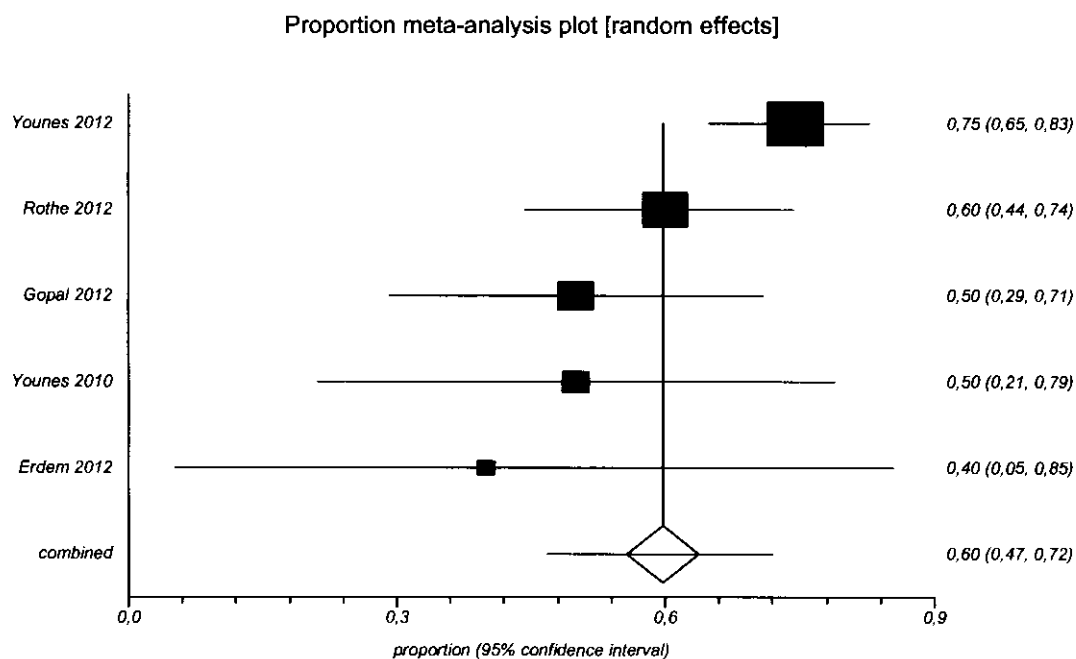
Metaanaliza wyników badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie wykazała, że wśród chorych na chłoniaka Hodgkina częstość wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie po terapii brentuksymabem vedotin wynosi 60% (95CI: 47% - 72%; Ryc. 2). Wynik metaanalizy trzech badań prospektywnych jest zbliżony do wyniku metaanalizy wszystkich badań (61%; 95CI: 39% - 81%; Ryc. 3).

Na podstawie danych z badania Younes 2012 oszacowano, że NNT dla całkowitej odpowiedzi na leczenie wynosi 3. Oznacza to, że aby uzyskać odpowiedź na leczenie u jednego pacjenta z chłoniakiem Hodgkina terapię brentuksymabem vedotin należy stosować u 3 chorych. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wynosiła 5,7 tygodnia

(zakres: 5,1- 56 tygodni). Wyjściową częstość odpowiedzi na leczenie stanowiło OR dla tej samej grupy pacjentów (N=102), ale uzyskane po ostatniej terapii systemowej, a przed rozpoczęciem terapii brentuksymabem vedotin ($OR_{kontrolne}=46\%$).

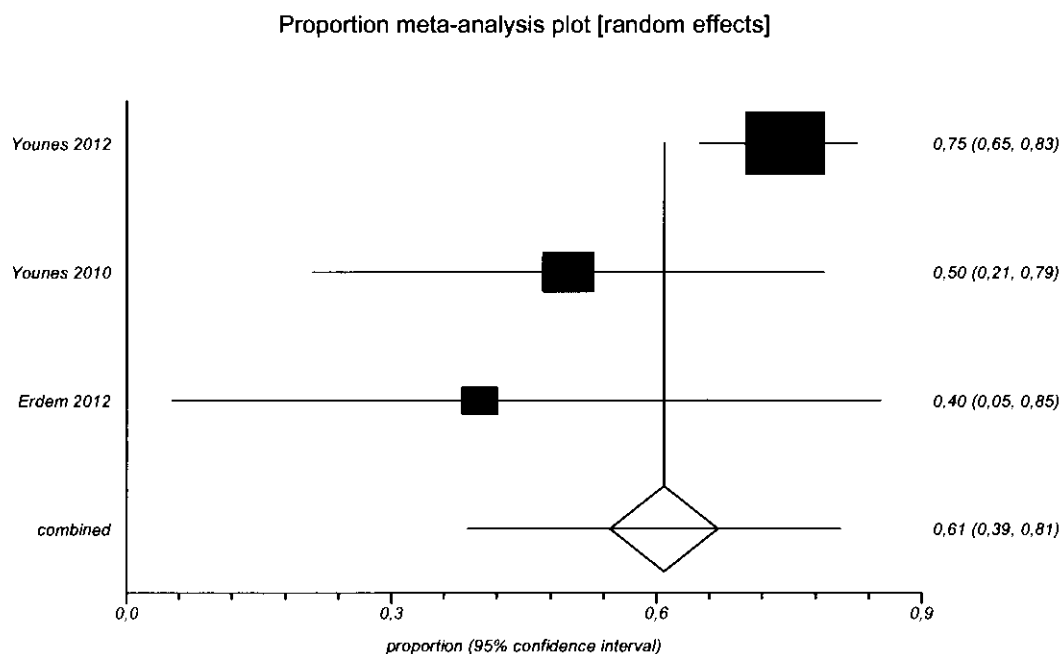
Ryc. 2

Metaanaliza skuteczności brentuksymabu vedotin: odsetek chorych na chłoniaka Hodgkina z obiektywną odpowiedzią na leczenie. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie ($I^2=58,4\%$).



Ryc. 3

Metaanaliza skuteczności brentuksymabu vedotin: odsetek chorych na chłoniaka Hodgkina z obiektywną odpowiedzią na leczenie. Dane z badań prospektywnych ($I^2=61,2\%$).



4.2.6.1.2 Czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie

Czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie brentuskymabem vedotin odnotowano w badaniu Younes 2012 (Tab. 10). W powyższym badaniu u chorych na chłoniaka Hodgkina mediana czasu trwania obiektywnej odpowiedzi na terapię brentuksymabem vedotin wynosiła 6,7 miesiąca (95CI: 3,6 - 14,8). Mediana czasu obiektywnej odpowiedzi chorych, którzy uzyskali całkowitą remisję wynosiła 20,5 m-ca.

Tab. 10

Czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaka Hodgkina po terapii brentuksymabem vedotin.

Badanie	mediana (miesiące)	95CI	N
Younes 2012	m. 6,7	(3,6 - 14,8)	102

4.2.6.1.3 Całkowita remisja (CR)

Odsetek chorych na chłoniaka Hodgkina z całkowitą remisją choroby po terapii brentuksymabem vedotin raportowano w czterech badaniach (Tab. 11). Po zastosowaniu bren-

tuksymabu vedotin odsetek pacjentów z całkowitą remisją choroby wynosił od 22% do 38%.

Tab. 11
Odsetek chorych na chłoniaka Hodgkina z całkowitą remisją choroby po terapii brentuksymabem vedotin.

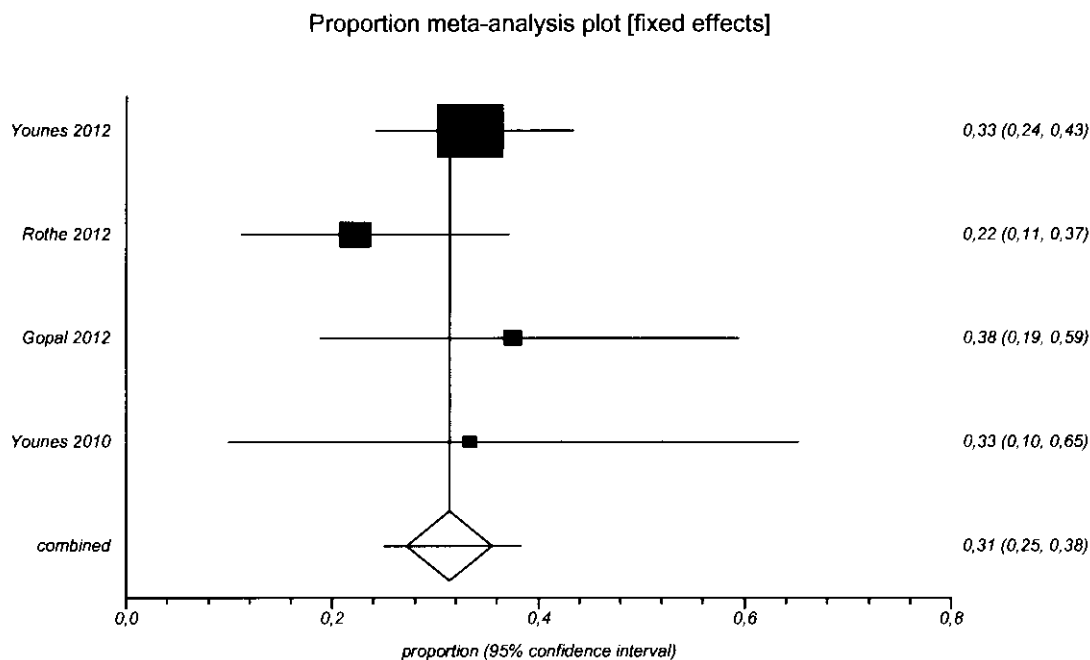
Badanie	n	N	%	95CI
Younes 2012	34	102	33	(25,2% - 44,4%)
Rothe 2012	10	45	22	bd
Gopal 2012	9	24	38	bd
Younes 2010	4	12	33	bd

Metaanaliza wyników badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie wykazała, że wśród chorych na chłoniaka Hodgkina leczonych brentuksymabem vedotin całkowitą odpowiedź uzyskiwało 31% leczonych (95CI: 25% - 38%; Ryc. 4). Wynik metaanalizy dwóch badań prospektywnych jest zbliżony do wyniku metaanalizy wszystkich badań (34%; 95CI: 25% - 42%; Ryc. 5).

Na podstawie danych z badania Younes 2012 oszacowano, że NNT dla całkowitej remisji wynosi 5. Oznacza to, że aby uzyskać całkowitą remisję choroby u jednego pacjenta z chłoniakiem Hodgkina terapię brentuksymabem vedotin należy stosować u 5 chorych. Mediana czasu do uzyskania całkowitej remisji wynosiła 12 tygodni (zakres: 5,1- 56 tygodni). Wyjściową częstość całkowitej remisji stanowiło CR dla tej samej grupy pacjentów (N=102), ale uzyskane po ostatniej terapii systemowej, a przed rozpoczęciem terapii brentuksymabem vedotin ($CR_{kontrolne}=12\%$).

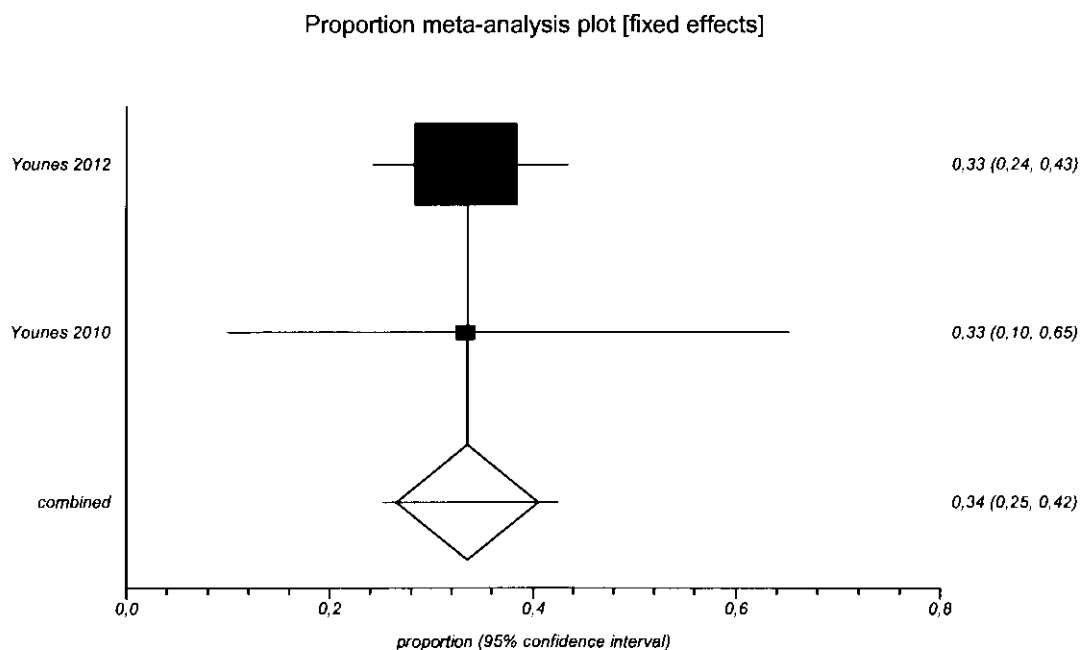
Ryc. 4

Metaanaliza skuteczności brentuksymabu vedotin: odsetek chorych na chłoniaka Hodgkina z całkowitą remisją choroby. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie ($I^2=0\%$).



Ryc. 5

Metaanaliza skuteczności brentuksymabu vedotin: odsetek chorych na chłoniaka Hodgkina z całkowitą remisją choroby. Dane z badań prospektywnych (wynik testu Q Cochrane: $p=0,9388$).



4.2.6.1.4 Częściowa remisja (PR)

Odsetek chorych na chłoniaka Hodgkina z częściową remisją choroby po terapii brentuksymabem vedotin raportowano w pięciu badaniach (Tab. 12). Po zastosowaniu brentuksymabu vedotin odsetek pacjentów z częściową remisją choroby wynosił od 13% do 40%.

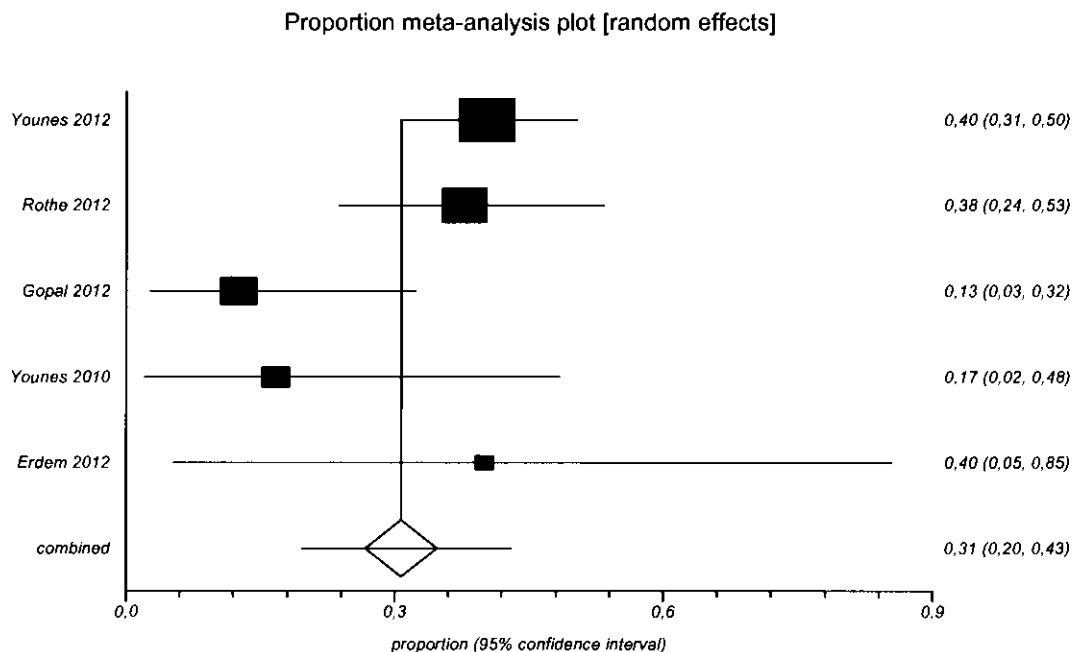
Tab. 12

Odsetek chorych na chłoniaka Hodgkina z częściową remisją choroby po terapii brentuksymabem vedotin.

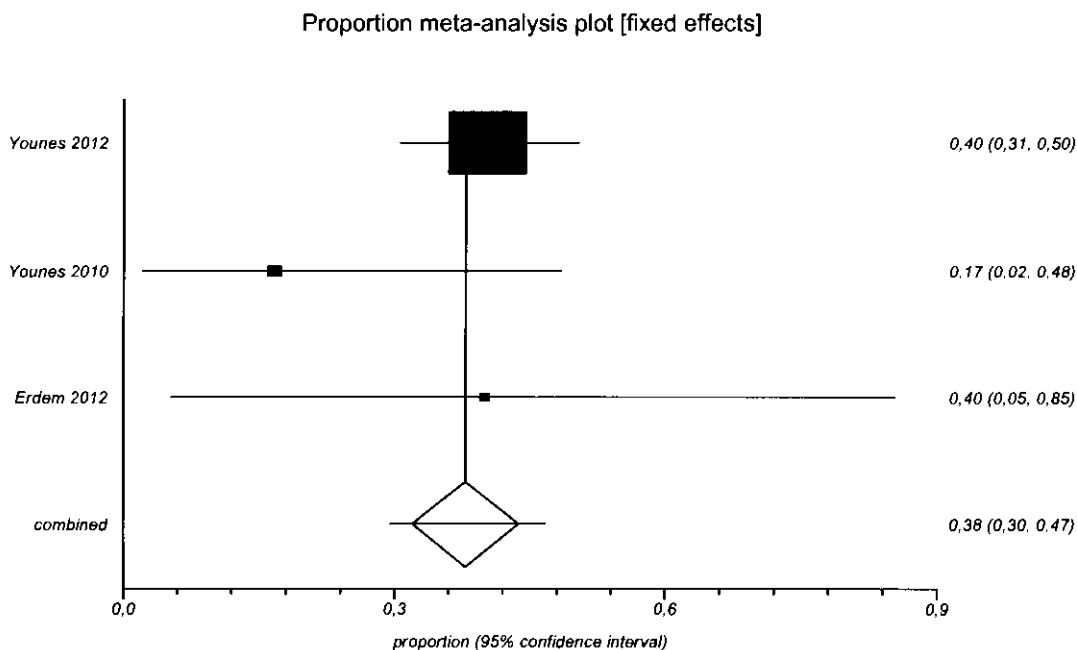
Badanie	n	N	%
Younes 2012	41	102	40
Rothe 2012	17	45	38
Gopal 2012	3	24	13
Younes 2010	2	12	16
Erdem 2012	2	5	40

Metaanaliza wyników badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie wykazała, że wśród chorych na chłoniaka Hodgkina częściową remisję po terapii brentuksymabem vedotin osiągało 31% leczonych (95CI: 20% - 43%; Ryc. 6). Metaanaliza trzech badań prospektywnych wykazała większe prawdopodobieństwo wystąpienia częściowej remisji po terapii brentuksymabem vedotin niż metaanaliza wszystkich badań (38%; 95CI: 30% -47%; Ryc. 7).

Ryc. 6
Metaanaliza skuteczności brentuksymabu vedotin: odsetek chorych na chłoniaka Hodgkina z częściową remisją choroby. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie ($I^2=57,8\%$).



Ryc. 7
Metaanaliza skuteczności brentuksymabu vedotin: odsetek chorych na chłoniaka Hodgkina z częściową remisją choroby. Dane z badań prospektywnych ($I^2=23\%$).



4.2.6.1.5 Stabilizacja choroby

Odsetek chorych na chłoniaka Hodgkina, u których wystąpiła stabilizacja choroby po terapii brentuksymabem vedotin raportowano w czterech badaniach (Tab. 13). Po zastosowaniu brentuksymabu vedotin odsetek pacjentów ze stabilizacją choroby wynosił od 22% do 42%.

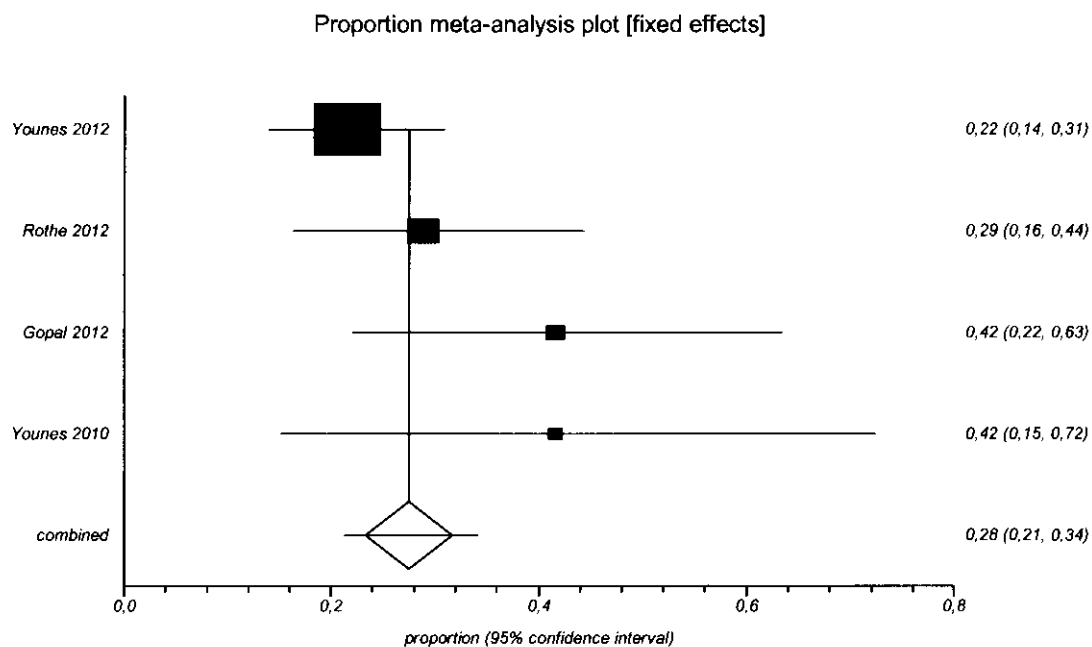
Tab. 13

Odsetek chorych na chłoniaka Hodgkina ze stabilizacją choroby po terapii brentuksymabem vedotin.

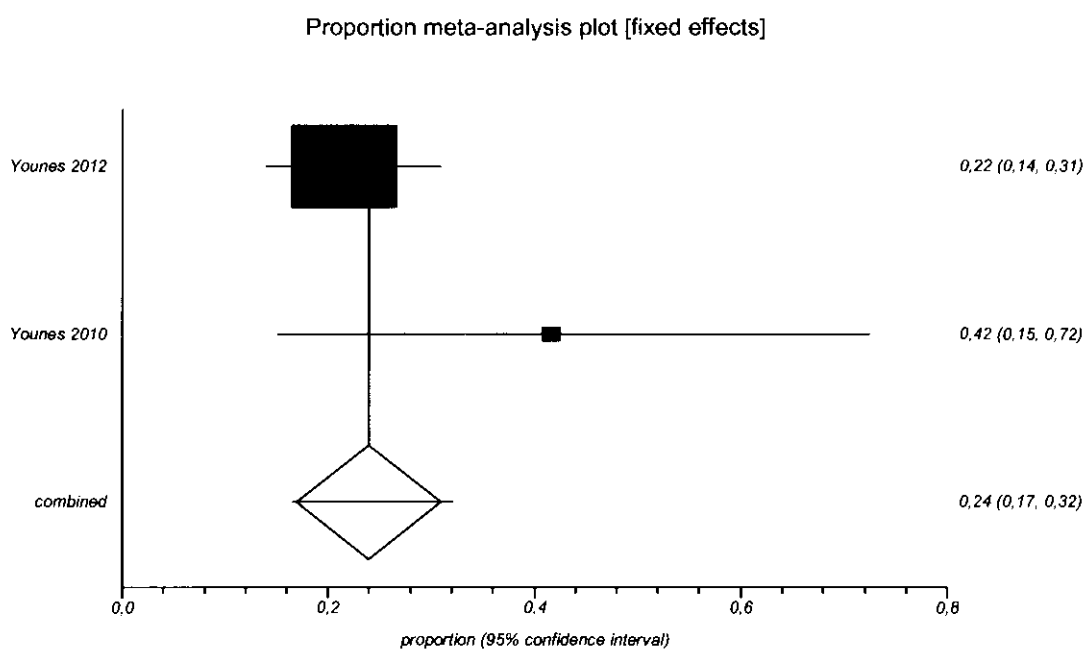
Badanie	n	N	%
Younes 2012	22	102	22
Rothe 2012	13	45	29
Gopal 2012	10	24	42
Younes 2010	5	12	41

Metaanaliza wyników badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie wykazała, że wśród chorych na chłoniaka Hodgkina częstość wystąpienia stabilizacji choroby po terapii brentuksymabem vedotin wynosi 28% (95CI: 21% - 34%; Ryc. 8). Wynik metaanalizy dwóch badań prospektywnych jest zbliżony do wyniku metaanalizy wszystkich badań (24%; 95CI: 17% - 32%; Ryc. 9).

Ryc. 8
Metaanaliza skuteczności brentuksymabu vedotin: odsetek chorych na chłoniaka Hodgkina z stabilizacją choroby. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie ($I^2=45,1\%$).



Ryc. 9
Metaanaliza skuteczności brentuksymabu vedotin: odsetek chorych na chłoniaka Hodgkina z stabilizacją choroby. Dane z badań prospektywnych (wynik testu Q Cochrane: $p=0,1321$).



4.2.6.1.6 Progresja choroby

Odsetek chorych na chłoniaka Hodgkina, u których wystąpiła progresja choroby pomimo stosowania terapii brentuksymabem vedotin raportowano w czterech badaniach (Tab. 14). Po zastosowaniu brentuksymabu vedotin odsetek pacjentów z progresją choroby wynosił od 3% do 11%.

Tab. 14

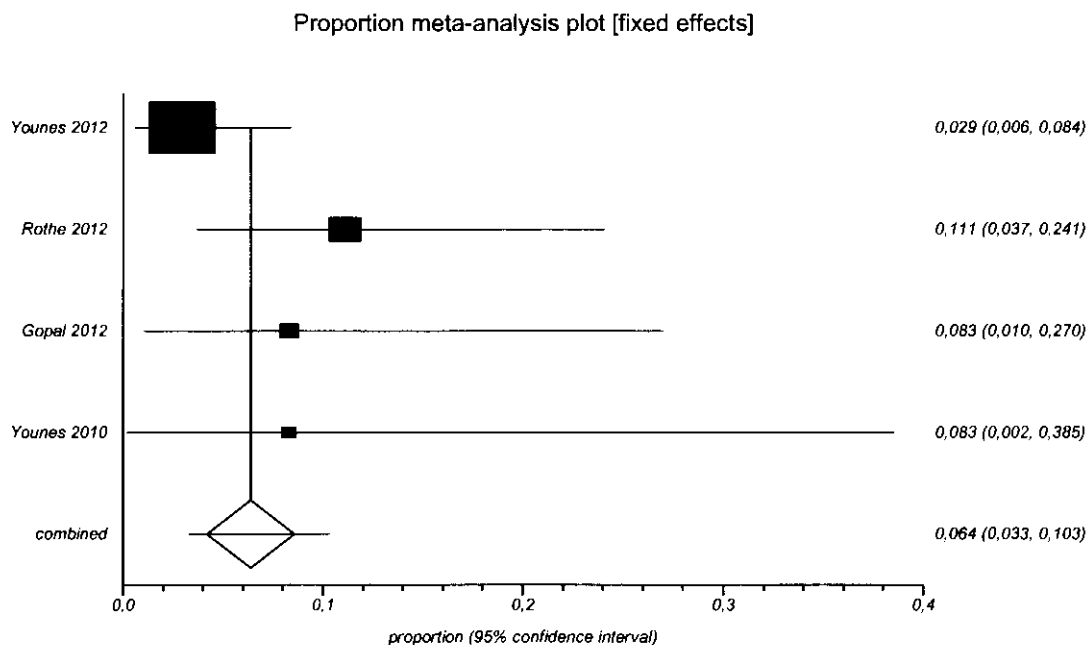
Odsetek chorych na chłoniaka Hodgkina z progresją choroby po terapii brentuksymabem vedotin.

Badanie	n	N	%
Younes 2012	3	102	3
Rothe 2012	5	45	11
Gopal 2012	2	24	8
Younes 2010	1	12	8

Metaanaliza wyników badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie wykazała, że wśród chorych na chłoniaka Hodgkina częstość wystąpienia progresji choroby mimo zastosowania leczenia brentuksymabem vedotin wynosi 6,4% (95CI: 3,3% - 10,3%; Ryc. 10). Wynik metaanalizy dwóch badań prospektywnych jest zbliżony do wyniku metaanalizy wszystkich badań (4,0%; 95CI: 1,2% - 8,4%; Ryc. 11).

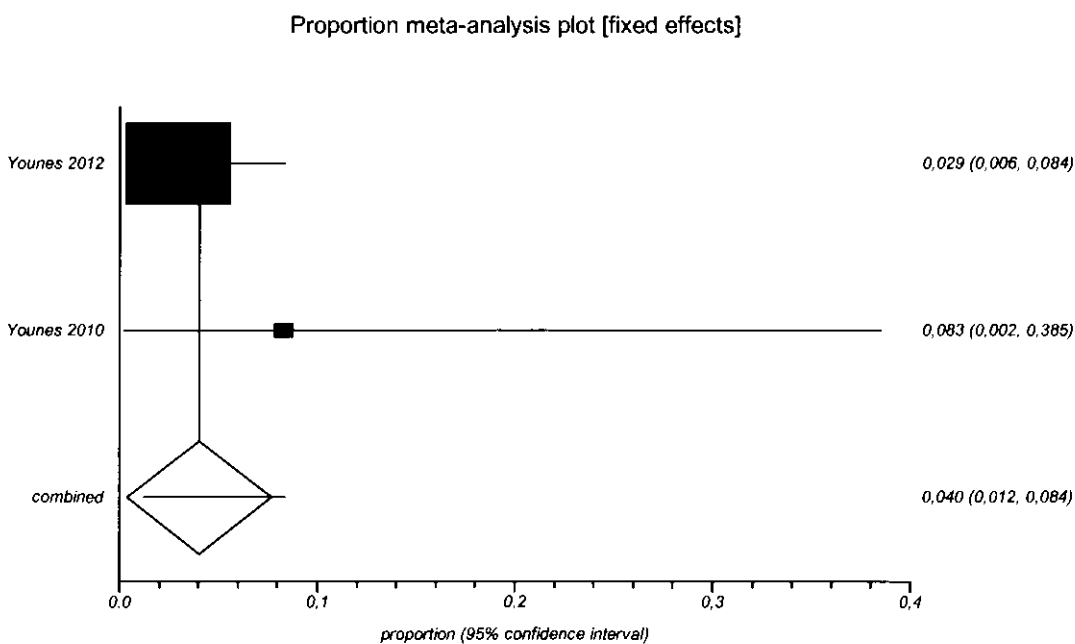
Ryc. 10

Metaanaliza skuteczności brentuksymabu vedotin: odsetek chorych na chłoniaka Hodgkina z progresją choroby. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie ($I^2=34,8\%$).



Ryc. 11

Metaanaliza skuteczności brentuksymabu vedotin: odsetek chorych na chłoniaka Hodgkina z progresją choroby. Dane z badań prospektywnych (wynik testu Q Cochrane: $p=0,2857$).



4.2.6.1.7 Całkowite przeżycie (OS)

Całkowite przeżycie pacjentów chorych na chłoniaka Hodgkina po terapii brentuksymabem vedotin raportowano w trzech badaniach (Tab. 15). W żadnym z badań mediana czasu całkowitego przeżycia nie została osiągnięta. Odnotowane w badaniu Rothe 2012 12-miesięczne całkowite przeżycie wynosiło 83% (95CI: 72% - 95%), natomiast w badaniu Younes 2012 12-miesięczne przeżycie wynosiło 89% (95CI: 83% - 95%). Do momentu analizy danych w badaniu Younes 2012 zmarło 35% pacjentów chorych na HL - 24-miesięczny współczynnik przeżycia wyniósł 65% (95CI: 55% - 74%).

Krzywą przeżycia pacjentów z początkowej fazy badania Younes 2012 przedstawiono na Ryc. 12. Autorzy badania Younes 2012 po początkowej fazie obserwacji oszacowali, że mediana całkowitego przeżycia wyniesie 27 miesięcy (95CI: 23,9 - NE). Powyższy wynik wydawał się słuszny biorąc pod uwagę odnotowane 2,4-letnie przeżycie po nawrocie choroby w grupie 756 pacjentów z HL po przebytych ASCT (Horning 2008 et al).¹⁸ Analiza przeżycia z wydłużonej fazy badania (kolejne 7 miesięcy terapii) wykazała, że szacowana mediana nie została osiągnięta, a na krzywej przeżycia pomiędzy 27 i 30 miesiącem terapii zaobserwowano plateau.⁹

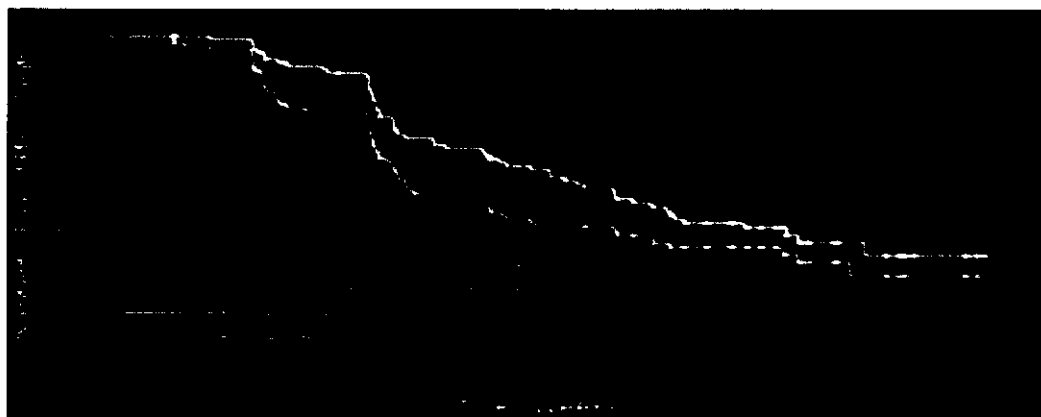
Tab. 15

Mediana czasu całkowitego przeżycia chorych na chłoniaka Hodgkina po terapii brentuksymabem vedotin.

Badanie	mediana (miesiące)	N	Długość badania
Younes 2012	Mediana czasu całkowitego przeżycia nie została osiągnięta	102	mediana 29,5 miesiąca (zakres 1,8-36,9)
Rothe 2012	Mediana czasu całkowitego przeżycia nie została osiągnięta	45	12 miesięcy
Gopal 2012	Mediana czasu całkowitego przeżycia nie została osiągnięta	24	mediana 6,4 miesiąca (mediana 27,4 tygodnie; 95CI: 2,1 - 53,1)

Ryc. 12

Całkowite przeżycie i czas przeżycia wolny od progresji choroby odnotowane w początkowej fazie badania Younes 2012.¹⁸



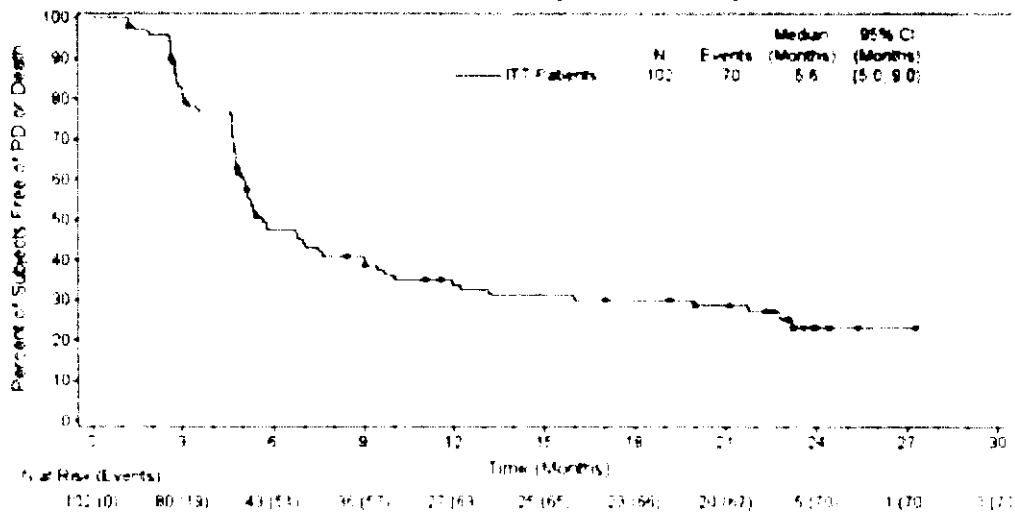
4.2.6.1.8 Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)

Czas przeżycia pacjentów chorych na chłoniaka Hodgkina wolny od progresji choroby raportowano w trzech badaniach (Tab. 16). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby po terapii brentuskymabem vedotin wynosiła od 5,6 miesiąca do 8 miesięcy. Ryc. 13 przedstawia PFS raportowany w badaniu Younes 2012.

Tab. 16

Czas przeżycia wolny od progresji choroby u chorych na chłoniaka Hodgkina po terapii brentuksymabem vedotin.

Badanie	mediana (miesiące)	95CI	N
Younes 2012	5,6	(5,0 - 9,0)	102
Rothe 2012	8	bd	45
Gopal 2012	7,8	bd	24

Ryc. 13
Czas przeżycia wolny od progresji choroby odnotowany w badaniu Younes 2012.¹⁸


4.2.6.1.9 Redukcja wielkości nowotworu

Odsetek chorych na chłoniaka Hodgkina, u których wystąpiła redukcja wielkości nowotworu po terapii brentuksymabem vedotin raportowano w dwóch prospektywnych badaniach (Tab. 17). Po zastosowaniu brentuksymabu vedotin odsetek pacjentów z redukcją wielkości nowotworu wynosił 80% w badaniu Erdem 2012 i 94% w badaniu Younes 2012.

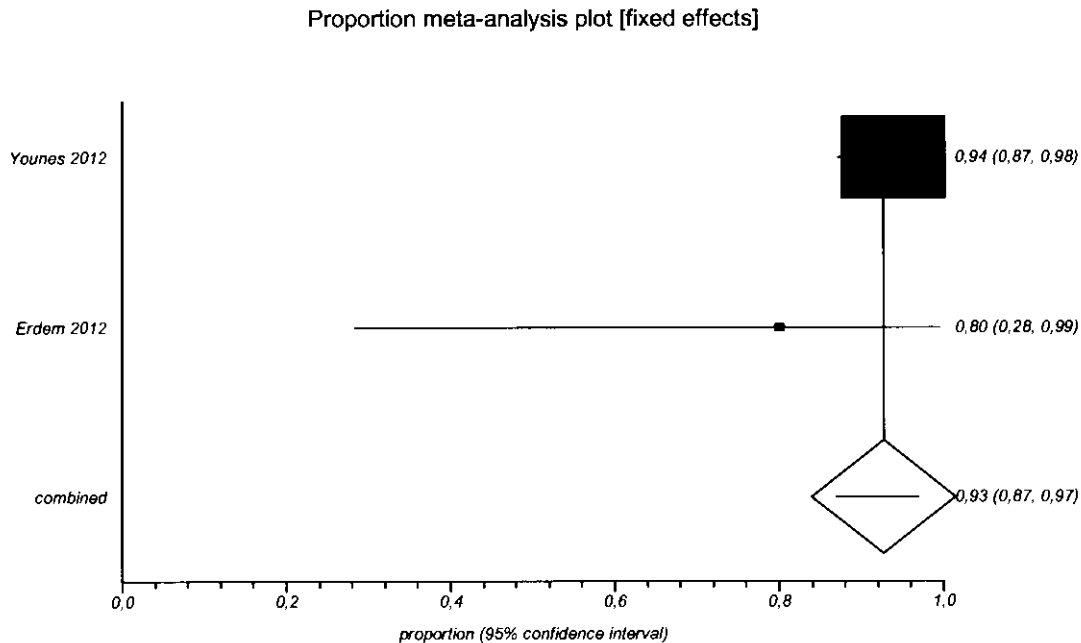
Tab. 17
Odsetek chorych na chłoniaka Hodgkina, u których wystąpiła redukcja wielkości nowotworu po terapii brentuksymabem vedotin.

Badanie	n	N	%
Younes 2012	92	98	94
Erdem 2012	4	5	80

Metaanaliza wyników badań wykazała, że wśród chorych na chłoniaka Hodgkina częstość wystąpienia redukcji wielkości nowotworu po zastosowaniu terapii brentuksymabem vedotin wynosi 93% (95CI: 87% - 97%; Ryc. 14).

Ryc. 14

Metaanaliza skuteczności brentuksymabu vedotin: odsetek chorych na chłoniaka Hodgkina, u których wystąpiła redukcja wielkości nowotworu. Dane z badań prospektywnych (wynik testu Q Cochrane: p=0,2178.)



4.2.6.1.10 Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS; porównanie między terapiami)

W badaniu Younes 2012 przeprowadzono wcześniej zaplanowaną analizę porównania czasu przeżycia wolnego od progresji choroby po ostatniej terapii systemowej w porównaniu z PFS uzyskanym po terapii brentuksymem vedotin. W grupie 57 osób cierpiących na chłoniaka Hodgkina, które otrzymały leczenie systemowe podczas nawrotu choroby po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła 4,1 miesiąca (95CI: 3,4 - 4,9). Gdy ta sama grupa pacjentów otrzymała brentuksymab vedotin mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 7,8 miesiąca (95CI: 5,2 - 9,9). Skorelowana analiza przeżycia przeprowadzona przez badaczy wykazała, że terapia brentuksymabem vedotin znamienne wydłuża PFS ($p < 0,001$) i zmniejsza ryzyko progresji choroby lub zgonu o 59% w porównaniu z wcześniejszą terapią systemową u pacjentów cierpiących na chłoniaka Hodgkina (HR=0,41; Tab. 18).

Tab. 18**Porównanie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby po terapii brentuksymabem vedotin i po wcześniejszej terapii systemowej.**

Badanie	Brentuksymab vedotin			Ostatnia terapia systemowa			HR
	mediana (miesiące)	95CI	N	mediana (miesiące)	95CI	N	
Younes 2012	7,8*	5,2 - 9,9	57	4,1*	3,4; 4,9	57	0,41 p<0,001
*ocena przeprowadzona przez badaczy							

4.2.6.2 Układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek

Dane dotyczące skuteczności brentuksymabu vedotin w terapii układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek odnotowano w badaniu Pro 2012. Poniższa tabela zestawia wyniki z tego badania.

Tab. 19

Skuteczność brentuksymabu vedotin w terapii układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek na podstawie danych z badania Pro 2012.

Punkt końcowy	n/mediana	N	%	95CI/zakres
Obiektywna odpowiedź na leczenie, OR	49	58	86	95CI: 74,6% - 93,9%
Czas trwania obiektywnej odpowiedzi, OR (miesiące)	mediana 13,2	58	-	zakres: 0,1-27,7+
Całkowita remisja, CR	33	58	57	95CI: 43,2% - 69,8%
Częściowa remisja, PR	16	58	29	95CI*: 16,1% - 39,1%
Stabilizacja choroby	1	58	3	95CI*: 0% - 5,1%
Progresja choroby	2	58	5	95CI*: 0% - 8,1%
Całkowite przeżycie, OS (miesiące)	Mediana czasu całkowitego przeżycia nie została osiągnięta	58	-	95CI; 14,6 - NE
Czas przeżycia wolny od progresji choroby, PFS (miesiące)	mediana 14,6	58	-	bd
Redukcja wielkości nowotworu	56	58	97	95CI*: 91,9% - 100,0%
Ustąpienie wszystkich objawów B	14	17	82	95CI*: 64,2% - 100,0%
Ustąpienie wszystkich złośliwych zmian skórnych	14	15	93	95CI*: 80,7% - 100,0%
*przedziały ufności doliczone przez autorów przeglądu				

Dodatkowo w badaniu Pro 2012 przeprowadzono wcześniej zaplanowaną analizę porównania czasu przeżycia wolnego od progresji choroby po ostatniej terapii (włączając ASCT) w porównaniu z czasem uzyskanym po terapii brentuksymem vedotin. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby po ostatniej terapii (włączając ASCT) u pacjentów cierpiących na sALCL wynosiła 5,9 miesiąca (95CI: 3,9; 8,3). Gdy ta sama grupa pacjentów otrzymała brentuksymab vedotin mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 14,3 miesiąca (95CI: 9,1; NE). Skorelowana analiza przeżycia prze-

przewodzona przez badaczy wykazała, że terapia brentuksymabem vedotin znamienne wydłuża PFS ($p < 0,001$) i zmniejsza ryzyko progresji choroby lub zgonu o 52% w porównaniu z ostatnią terapią u pacjentów cierpiących na sALCL (HR=0,41; Tab. 18).

Tab. 20

Porównanie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby po terapii brentuksymabem vedotin i po wcześniejszej terapii systemowej.

Badanie	Brentuksymab vedotin			Ostatnia terapia			HR
	mediana (miesiące)	95CI	N	mediana (miesiące)	95CI	N	
Pro 2012	14,3*	9,1; NE	58	5,9*	3,9; 8,3	58	0,48 $p < 0,001$
*ocena przeprowadzona przez badaczy							

4.2.7 Podsumowanie skuteczności

W Tab. 21 zestawiono wyniki analizy skuteczności brentuksymabu vedotin w leczeniu nawracającej lub odpornej na leczenie postaci chłoniaka Hodgkina oraz układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (sALCL). Skuteczność leku w chłoniaku Hodgkina analizowano uwzględniając wszystkie badania lub tylko badania prospektywne. Wyniki analizy przedstawiono jako częstość wystąpienia określonego stanu klinicznego. Dodatkowo w Tab. 22 przedstawiono porównania, przeprowadzone przez autorów badania Younes 2012 i Pro 2012, wykazujące różnice między terapią brentuksymabem vedotin i inną ostatnią terapią pod względem czasu przeżycia bez progresji choroby.

Tab. 21
Podsumowanie skuteczności brentuksymabu vedotin w leczeniu chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek.

Punkt końcowy	Chłoniak Hodgkina				Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek							
	Badania prospektywne i retrospektywne		Badania prospektywne		Badania prospektywne		Badania prospektywne					
	Odsetek/ Median	95CI	Liczba badań	N	Odsetek/ Median	95CI	Liczba badań	N	Odsetek/ Median	95CI	Liczba badań	N
Odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie, %	60	47 - 72	5	188	61	39 - 81	3	119	86	75 - 94	1	58
Czas trwania obiektywnej odpowiedzi, mediana (miesiące)	-	-	-	-	m. 6,7	3,6; 14,8	1	102	m. 13,2	zakres: 0,1-27,7+	1	58
Odsetek pacjentów z całkowitą remisją, %	31	25 - 38	4	183	34	25 - 42	2	114	57	43 - 70	1	58
Odsetek pacjentów z częściową remisją, %	31	20 - 43	5	188	38	30 - 47	3	119	29	16 - 39*	1	58
Odsetek pacjentów z stabilizacją choroby, %	28	21 - 34	4	183	24	17 - 32	2	114	3	0 - 5,1*	1	58
Odsetek pacjentów z progresją choroby, %	6	3,3 - 10,3	4	183	4	1,2 - 8,4	2	114	5	0 - 8,1*	1	58
Całkowite przeżycie, mediana (miesiące)	w żadnym z badań mediana nie została osiągnięta		3	171	-	-	-	-	mediana nie została osiągnięta		1	58
Czas przeżycia wolny od progresji choroby, mediana (miesiące)	m. 5,6; m. 8; m. 7,8		3	171	-	-	-	-	m. 14,6	bd	1	58
Odsetek pacjentów z redukcją wielkości nowotworu, %	-	-	-	-	93	87 - 97	2	103	97	92 - 100*	1	58

Punkt końcowy	Chłoniak Hodgkina				Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek			
	Badania prospektywne i retrospektywne		Badania prospektywne		Badania prospektywne		Badania prospektywne	
	Odsetek/ Median	95CI	Liczba badań	N	Odsetek/ Median	95CI	Liczba badań	N
Odsetek pacjentów, u których ustąpiły wszystkie objawy B, %	-	-	-	-	-	-	-	-
Odsetek pacjentów, u których ustąpiły wszystkie złośliwe zmian skórnych, %	-	-	-	-	82	64 - 100*	1	17
					93	81 - 100*	1	15

*przedziały ufności doliczone przez autorów przeglądu

Tab. 22

Podsumowanie porównania skuteczności brentuksymabu vedotin z wcześniejszą terapią pod względem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów cierpiących na HL i sALCL.

Badanie	Brentuksymab vedotin			Ostatnia terapia*			HR
	mediana (miesiące)	95CI	N	mediana (miesiące)	95CI	N	
Chłoniak Hodgkina							
Younes 2012	m. 7,8	5,2 - 9,9	57	m. 4,1	3,4 - 4,9	57	0,41 p<0,001
Układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek							
Pro 2012	m. 14,3	9,1 - NE	58	m. 5,9	3,9 - 8,3	58	0,48 p<0,001
*w badaniu Younes 2012 jako ostatnią terapię rozumiano ostatnią terapię systemową, natomiast w badaniu Pro 2012 ostatnią terapią mógł być także ASCT							

4.2.8 Bezpieczeństwo

Analizę bezpieczeństwa stosowania brentuksymabu vedotin przeprowadzono uwzględniając wszystkie zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego. W badaniach pierwotnych zdarzenia niepożądane raportowano zgodnie z kryteriami *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). Klasyfikacja CTCAE jest to lista zdarzeń niepożądanych powszechnie spotykanych w onkologii. Każde zdarzenie niepożądane w niej zawarte ma przypisaną definicję oraz 5-stopniową skalę nasilenia zdarzenia. Stopnie ciężkości dla każdego zdarzenia niepożądanego mają swoją unikalną kliniczną definicję, bazującą na ogólnych wytycznych przedstawionych poniżej:

- stopień 1 łagodne zdarzenie niepożądane; brak objawów lub łagodne objawy kliniczne; wskazana wyłącznie obserwacja kliniczna lub diagnostyczna; nie rekomendowana interwencja medyczna;
- stopień 2 umiarkowane nasilenie zdarzenia niepożądanego; wskazana minimalna, lokalna i nieinwazyjna interwencja medyczna; zdarzenie ograniczające codzienną aktywność taką jak: przygotowywanie posiłków; zakupy; używanie telefonu itd.;
- stopień 3 ciężkie lub istotne medycznie zdarzenie niepożądane, ale bezpośrednio niezagrażające życiu; wskazana hospitalizacja lub wydłużenie hospitalizacji; zdarzenie niepożądane powodujące niepełnosprawność; ograniczające samodzielną kąpiel, ubieranie bądź rozbieranie się; samodzielne jedzenie; korzystanie z toalety;
- stopień 4 zdarzenie niepożądane zagrażające życiu; wskazana natychmiastowa interwencja medyczna;
- stopień 5 zgon z powodu zdarzenia niepożądanego.¹⁹

4.2.8.1 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych przez chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin raportowano w sześciu badaniach (Tab. 23). Odsetek pacjentów rezygnujących z leczenia brentuksymabem vedotin z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych wahał się od 0% do 36%.

Tab. 23

Częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń nieporządkanych przez chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.

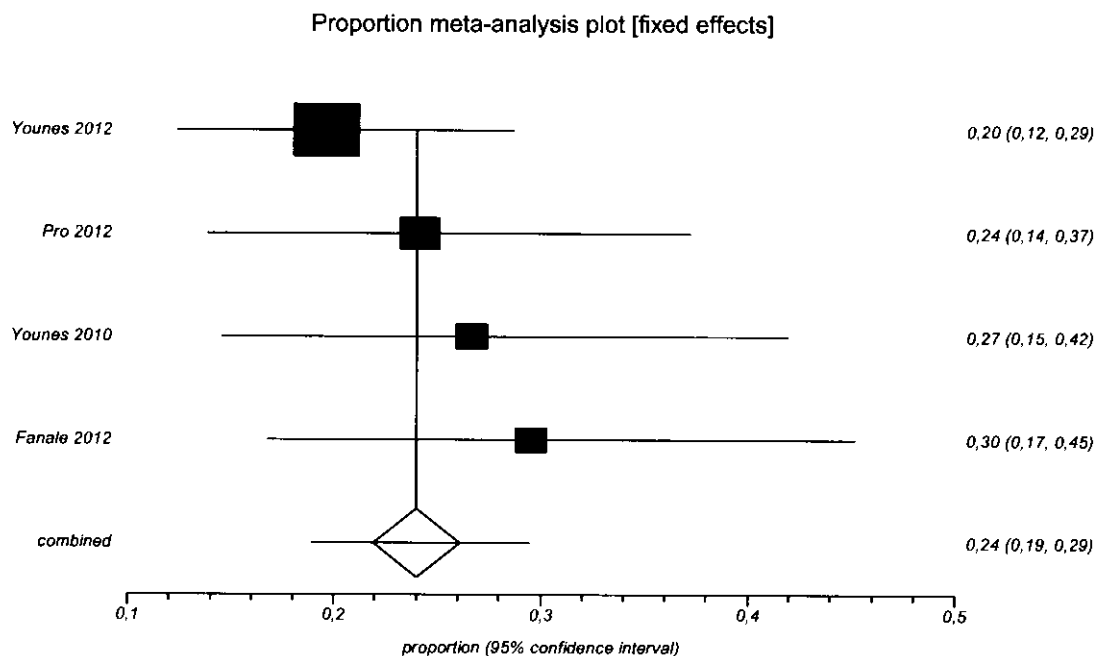
Badanie	n	N	%
Younes 2012	20	102	19,6
Pro 2012	14	58	24,0
Younes 2010	12	45	26,7
Rothe 2012	0	45	0,0
Fanale 2012	13	44	29,5
Gopal 2012	9	25	36,0

Metaanaliza wyników badań prospektywnych wykazała, że wśród chorych na HL i sALCL częstość rezygnacji z terapii brentuksymabem vedotin w wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych wynosi 24% (95CI: 19% - 29%; Ryc. 15).

Metaanalizy badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie wykazała dużą heterogeniczność danych ($I^2=86,1\%$). Wykres powyższej metaanalizy w celach poglądowych przedstawiono w aneksie 8.8. W przypadku interpretacji wyników należy zachować dużą ostrożność.

Ryc. 15

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń nieporządkanych przez chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych ($I^2=0\%$).



4.2.8.2 Zdarzenia niepożądane co najmniej 3 stopnia

Odsetek chorych na HL i sALCL, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane 3. lub 4. stopnia podczas terapii brentuksymabem vedotin raportowano w trzech badaniach (Tab. 24). Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane 3. lub 4. stopnia wynosił od 54,9% do 72%.

Tab. 24

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych co najmniej 3 stopnia u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.

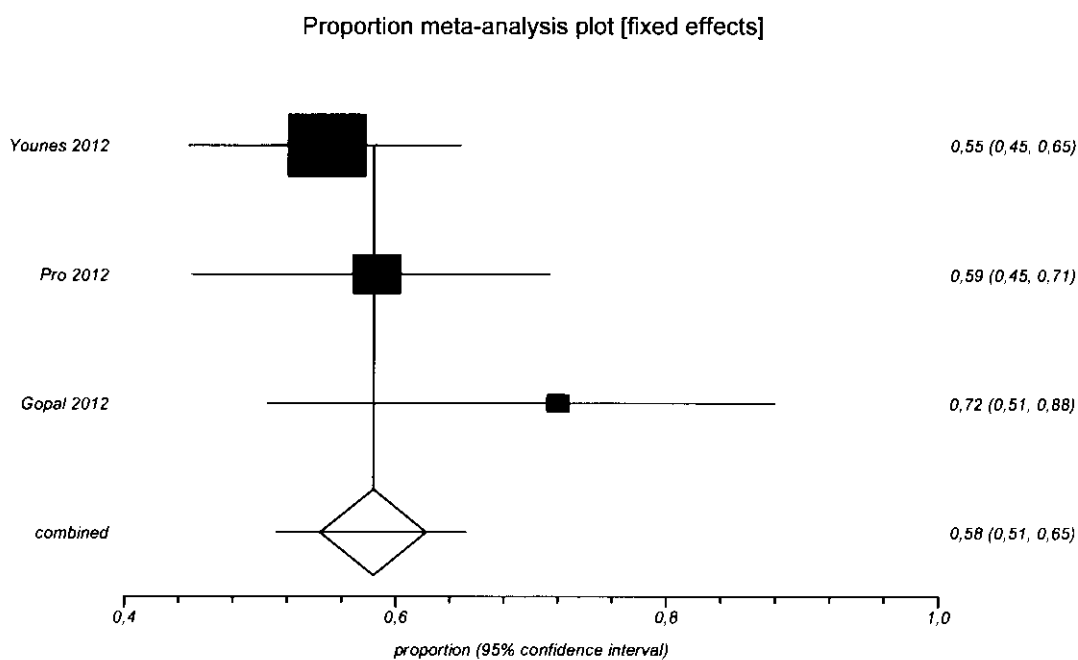
Badanie	n	N	%
Younes 2012	56	102	54,9
Pro 2012	34	58	60,0
Gopal 2012	18	25	72,0

Metaanaliza wyników badań prospektywnych i retrospektywnych wykazała, że wśród chorych na HL i sALCL ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego co najmniej 3. stopnia podczas terapii brentuksymabem vedotin wynosi 58% (95CI: 51% - 65%; Ryc.

16). Wynik metaanalizy dwóch badań prospektywnych jest zbliżony do wyniku metaanalizy wszystkich badań (56%; 95CI: 48% - 64%; Ryc. 17).

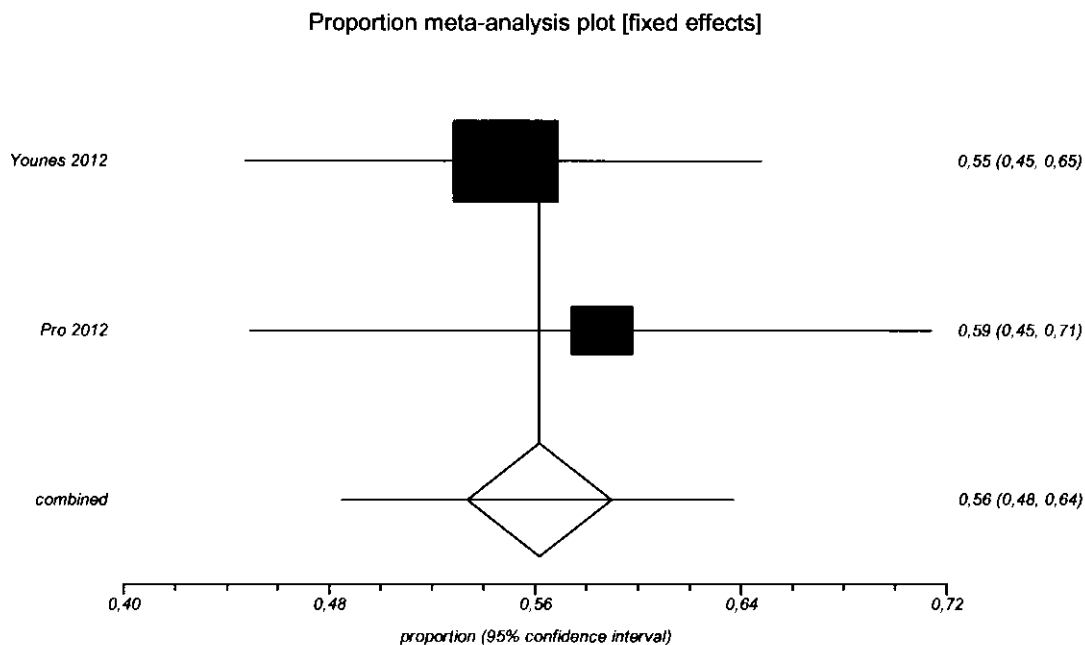
Ryc. 16

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie ($I^2=16,7\%$).



Ryc. 17

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych (wynik testu Q Cochrane: $p=0,6544$).



4.2.8.3 Zaburzenia krwi i układu chłonnego

4.2.8.3.1 Neutropenia

Odsetki chorych na HL i sALCL, u których wystąpiła neutropenia podczas terapii brentuksymabem vedotin przedstawiono w Tab. 25. Częstość występowania neutropenii dowolnego stopnia wynosiła od 18,6% do 28%, natomiast częstość występowania neutropenii co najmniej 3. stopnia wahała się od 6,7% do 24%.

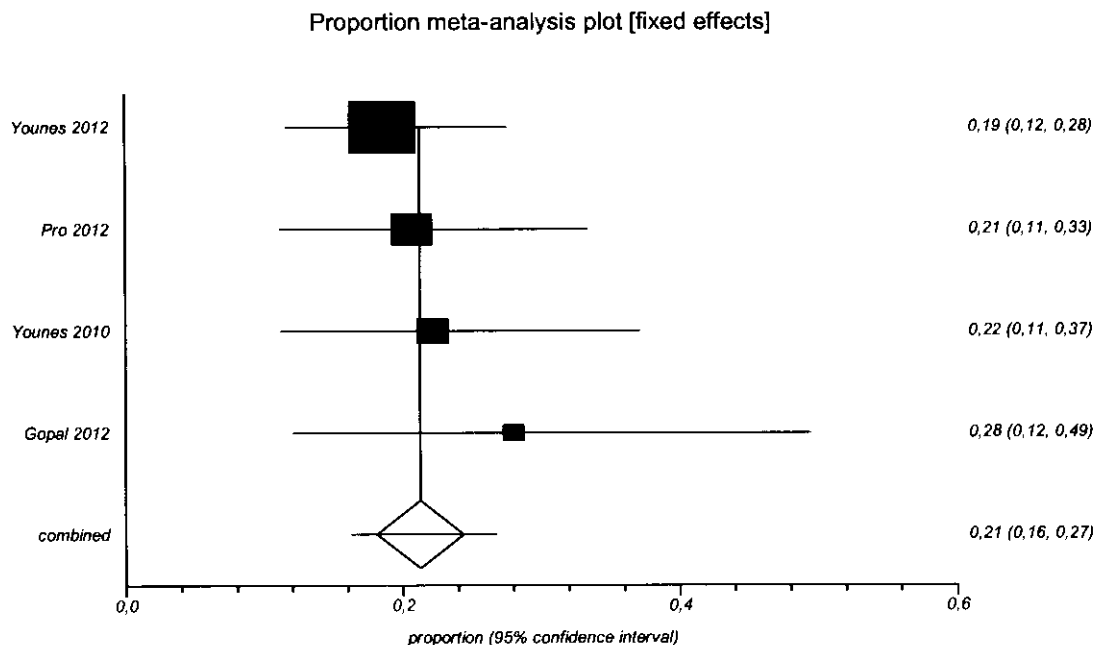
Tab. 25
Częstość występowania neutropenii u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.

Badanie	n	N	%
Neutropenia dowolnego stopnia			
Younes 2012	19	102	18,6
Pro 2012	12	58	20,7
Younes 2010	10	45	22,2
Gopal 2012	7	25	28,0
Neutropenia co najmniej 3. stopnia			
Younes 2012	19	102	18,6
Pro 2012	12	58	20,7
Younes 2010	3	45	6,7
Rothe 2012	6	45	13,3
Fanale 2012	4	44	9,1
Gopal 2012	6	25	24,0

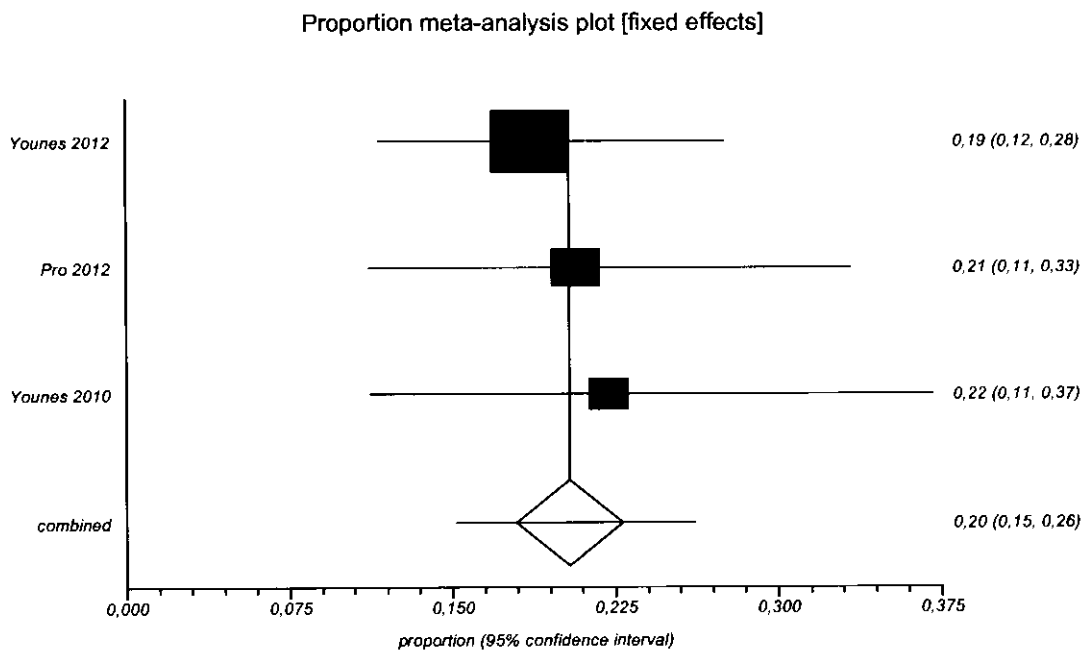
Metaanaliza wyników badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie wykazała, że wśród chorych na HL i sALCL częstość występowania neutropenii dowolnego stopnia podczas terapii brentuksymabem vedotin wynosi 21% (95CI: 16%; 27%; Ryc. 18). Wynik powyższej metaanalizy został poparty wynikiem metaanalizy badań prospektywnych (20%; 95CI: 15% - 26%; Ryc. 19).

W przypadku neutropenii co najmniej 3. stopnia, metaanaliza wszystkich badań wykazała, że ryzyko wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego u chorych na HL i sALCL podczas terapii brentuksymabem vedotin wynosi 16% (95CI: 12%; 20%; Ryc. 20). Wynik metaanalizy wszystkich badań został poparty wynikiem metaanalizy badań prospektywnych (15%; 95CI: 9% - 22%; Ryc. 21).

Ryc. 18
Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania neutropenii dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie ($I^2=0\%$).

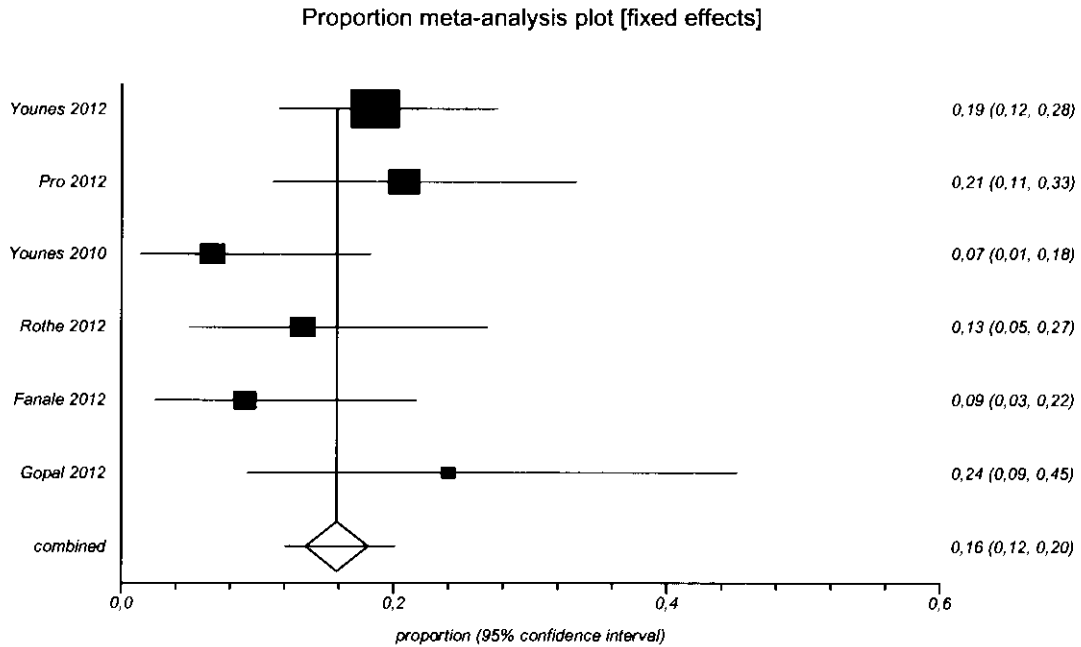


Ryc. 19
Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania neutropenii dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych ($I^2=0\%$).



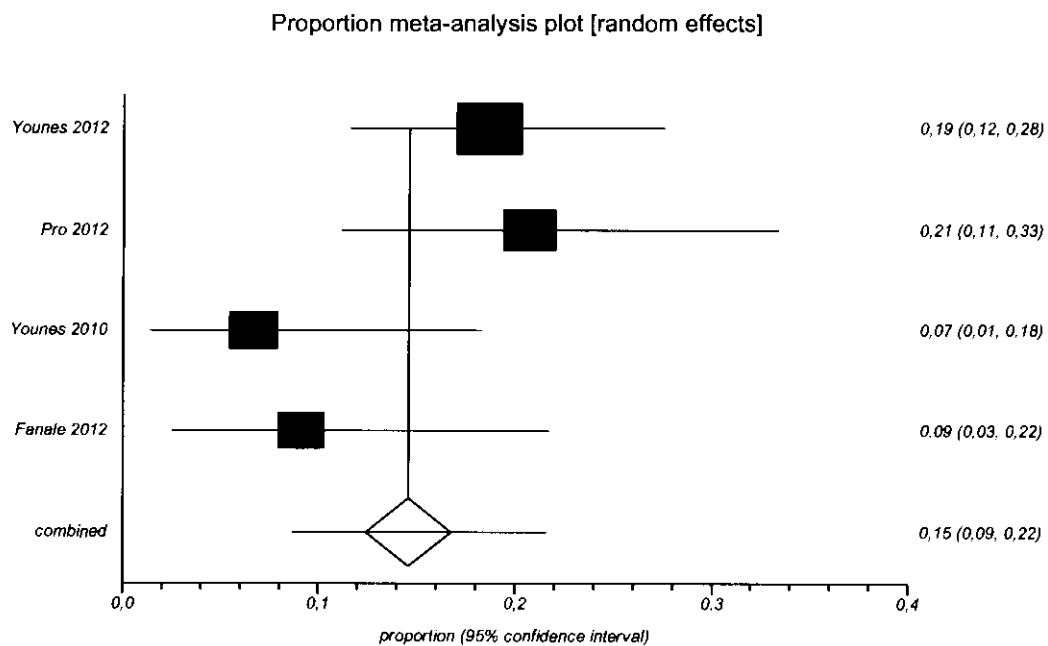
Ryc. 20

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania neutropenii co najmniej 3. stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie ($I^2=35,9\%$).



Ryc. 21

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania neutropenii co najmniej 3. stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych ($I^2=52,3\%$).



4.2.8.3.2 Trombocytopenia co najmniej 3. stopnia

Częstość występowania trombocytopenii co najmniej 3. stopnia u chorych na HL i sALCL podczas leczenia brentuksymabem vedotin raportowano w 5 badaniach (Tab. 26). Odsetek pacjentów, u których wystąpiła trombocytopenia 3. lub 4. stopnia wynosił od 6,7% do 16%.

Tab. 26

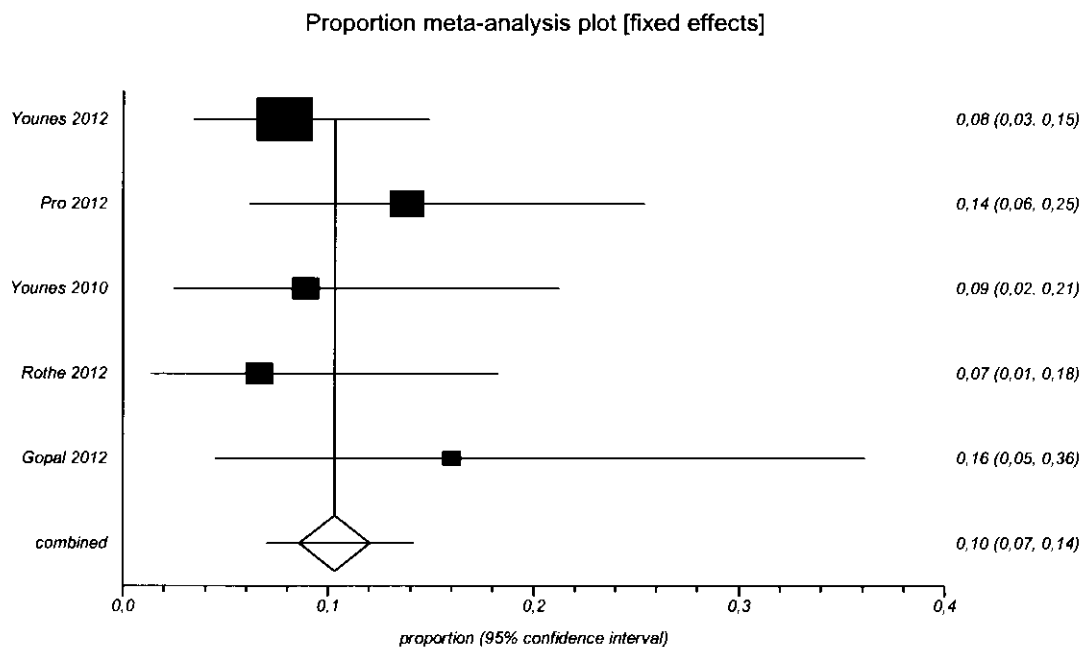
Częstość występowania trombocytopenii co najmniej 3. stopnia u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.

Badanie	n	N	%
Younes 2012	8	102	8,0
Pro 2012	8	58	13,8
Younes 2010	4	45	8,9
Rothe 2012	3	45	6,7
Gopal 2012	4	25	16,0

Metaanaliza wyników badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie wykazała, że wśród chorych na HL i sALCL częstość występowania trombocytopenii co najmniej 3. stopnia podczas terapii brentuksymabem vedotin wynosi 10% (95CI: 7% - 14%; Ryc. 22). Wynik metaanalizy trzech badań prospektywnych potwierdził wynik metaanalizy wszystkich badań (10%; 95CI: 6%; 15%; Ryc. 23).

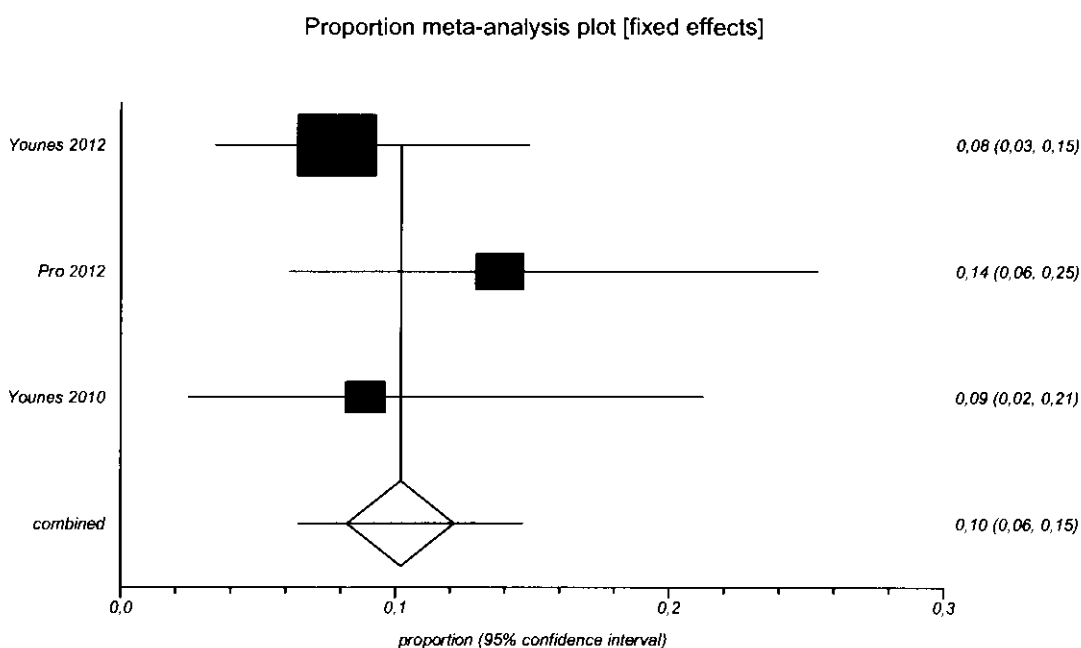
Ryc. 22

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania trombocytopenii co najmniej 3. stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie ($I^2=0\%$).



Ryc. 23

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania trombocytopenii co najmniej 3. stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych ($I^2=0\%$).



4.2.8.3.3 Niedokrwistość

Odsetki chorych na HL i sALCL, u których wystąpiła niedokrwistość podczas terapii brentuksymabem vedotin przedstawiono w Tab. 27. Częstość występowania niedokrwistości dowolnego stopnia wynosiła 15,6% i 28%, natomiast częstość występowania niedokrwistości co najmniej 3. stopnia wahała się od 6,0% do 20%.

Tab. 27
Częstość występowania niedokrwistości u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.

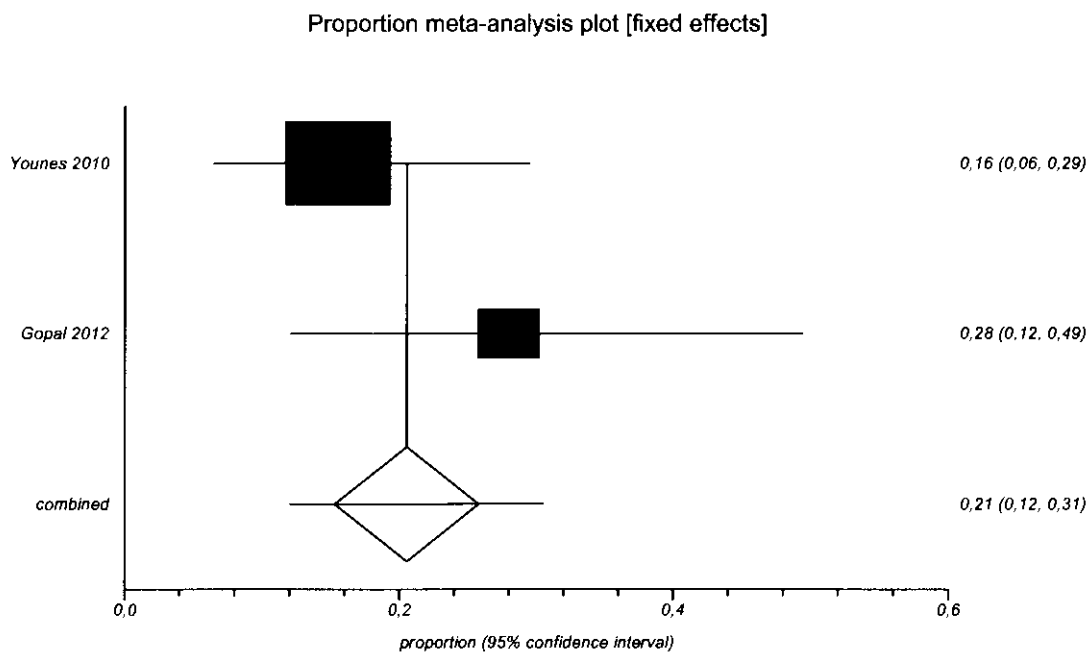
Badanie	n	N	%
Niedokrwistość dowolnego stopnia			
Younes 2010	7	45	15,6
Gopal 2012	7	25	28,0
Niedokrwistość co najmniej 3. stopnia			
Younes 2012	6	102	6,0
Younes 2010	4	45	8,9
Fanale 2012	4	44	9,1
Gopal 2012	5	25	20,0

Metaanaliza wyników badania prospektywnego i retrospektywnego wykazała, że wśród chorych na HL i sALCL ryzyko wystąpienia niedokrwistości dowolnego stopnia podczas terapii brentuksymabem vedotin wynosi 21% (95CI: 12% - 31%; Ryc. 24).

W przypadku niedokrwistości co najmniej 3. stopnia, metaanaliza wszystkich badań wykazała, że ryzyko wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego u chorych na HL i sALCL podczas terapii brentuksymabem vedotin wynosi 9% (95CI: 06% - 13%; Ryc. 25). Wynik metaanalizy wszystkich badań został poparty wynikiem metaanalizy badań prospektywnych (8%; 95CI: 5% - 12%; Ryc. 26).

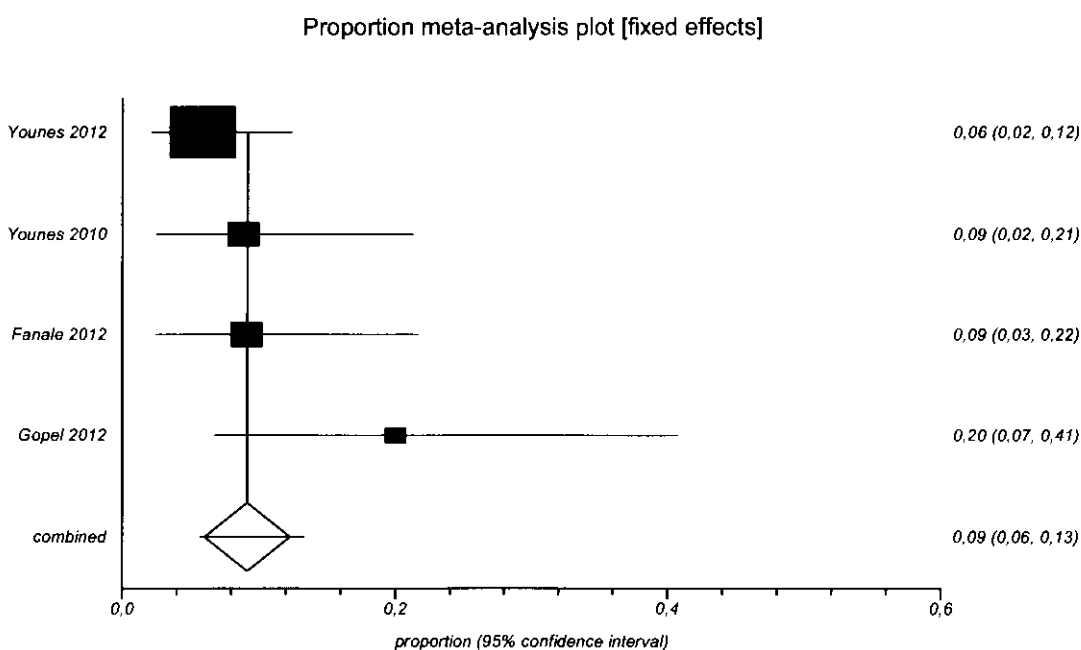
Ryc. 24

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania niedokrwistości dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie (wynik testu Q Cochrane: $p=0,2174$).



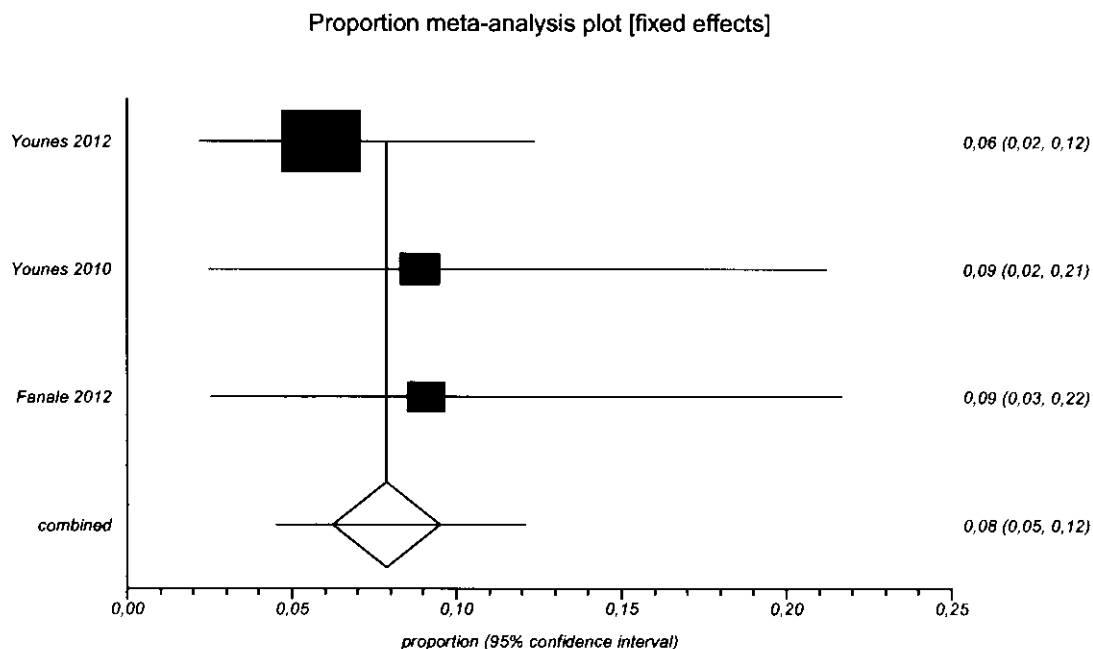
Ryc. 25

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania niedokrwistości co najmniej 3. stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie ($I^2 = 29,4\%$).



Ryc. 26

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania niedokrwistości co najmniej stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych ($I^2=0\%$).



4.2.8.4 Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

4.2.8.4.1 Duszności

Odsetki chorych na HL i sALCL, u których wystąpiła duszność podczas stosowania brentuksymabu vedotin przedstawiono w Tab. 28. Częstość występowania duszności dowolnego stopnia wynosiła 17,2% w badaniu prospektywnym i 40% w badaniu retrospektywnym, natomiast częstość występowania duszności co najmniej 3. stopnia wynosiła 1,7% w badaniu prospektywnym i 4% w badaniu retrospektywnym.

Tab. 28

Częstość występowania duszności u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.

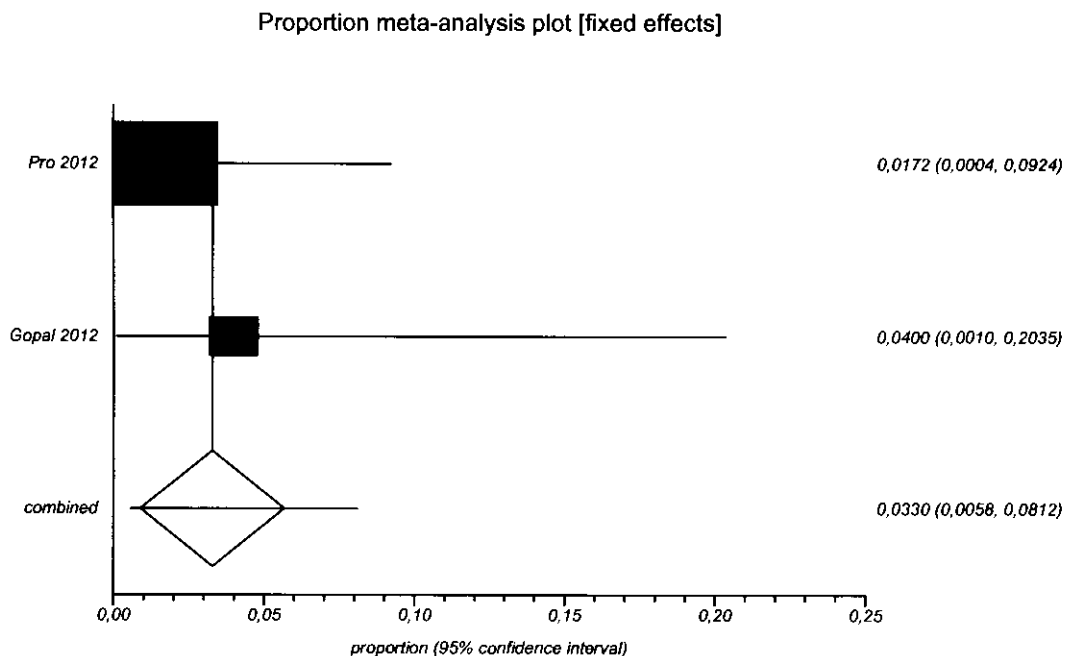
Badanie	n	N	%
Duszności dowolnego stopnia			
Pro 2012	10	58	17,2
Gopal 2012	10	25	40,0
Duszności co najmniej 3. stopnia			
Pro 2012	1	58	1,7
Gopal 2012	1	25	4,0

Metaanaliza danych dotyczących częstości występowania duszności dowolnego stopnia wykazała dużą heterogeniczność danych (wynik testu Q Cochrane: $p=0,0315$). Wykres metaanalizy w celach poglądowych przedstawiono w aneksie 8.8. W przypadku interpretacji wyników należy zachować dużą ostrożność.

W przypadku duszności co najmniej 3. stopnia, metaanaliza badania prospektywnego i retrospektywnego wykazała, że ryzyko wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego u chorych na HL i sALCL podczas terapii brentuksymabem vedotin wynosi 3,3% (95CI: 0,6% - 1,3%; Ryc. 27).

Ryc. 27

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania duszności co najmniej 3. stopnia. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie (wynik testu Q Cochrane: $p=0,4895$).



4.2.8.4.2 Kaszel

Odsetki chorych na HL i sALCL, u których wystąpił kaszel dowolnego stopnia podczas stosowania brentuksymabu vedotin przedstawiono w Tab. 29. Częstość występowania kaszlu wahała się od 13,3% do 52%.

Tab. 29

Częstość występowania kaszlu dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.

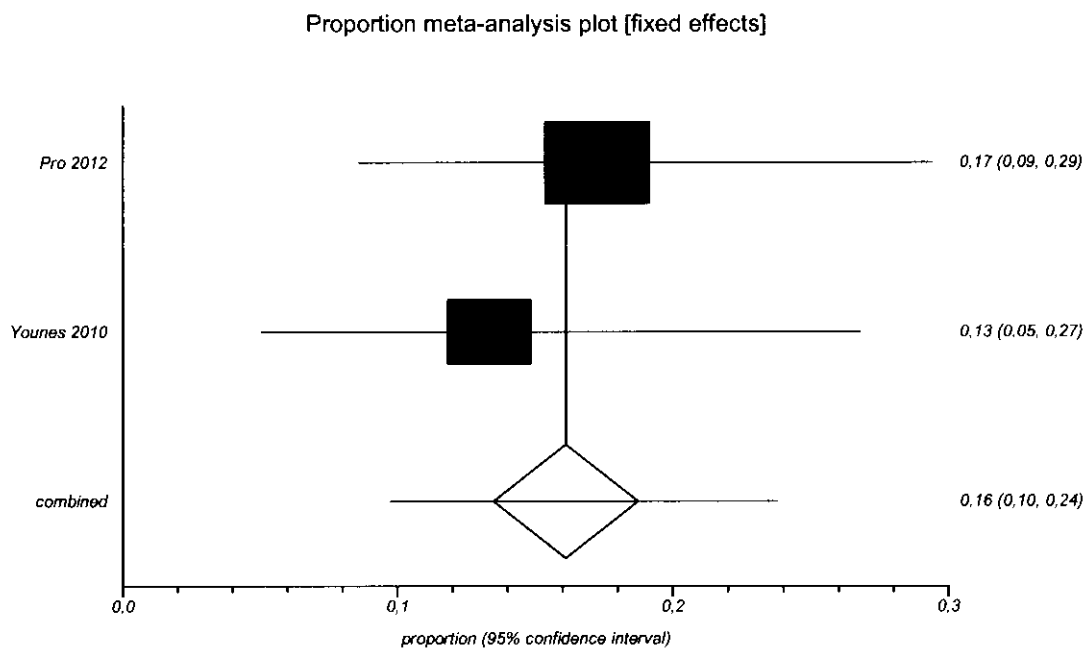
Badanie	n	N	%
Pro 2012	10	58	17,2
Younes 2010	6	45	13,3
Gopal 2012	13	25	52,0

Metaanaliza badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie wykazała dużą heterogeniczność danych ($I^2=84,6\%$). Wykres metaanalizy w celach poglądowych przedstawiono w aneksie 8.8. W przypadku interpretacji wyników należy zachować dużą ostrożność.

Metaanaliza badań prospektywnych wykazała, że ryzyko wystąpienia kaszlu u chorych na HL i sALCL podczas terapii brentuksymabem vedotin wynosi 16% (95CI: 10% - 24%; Ryc. 28).

Ryc. 28

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania kaszlu u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych (wynik testu Q Cochrane: $p=0,6092$).



4.2.8.4.3 Infekcje górnych dróg oddechowych

Odsetki chorych na HL i sALCL, u których wystąpiła infekcja górnych dróg oddechowych dowolnego stopnia podczas leczenia brentuksymabem vedotin przedstawiono w Tab. 30. Częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych wahała się od 13,3% do 36%.

Tab. 30

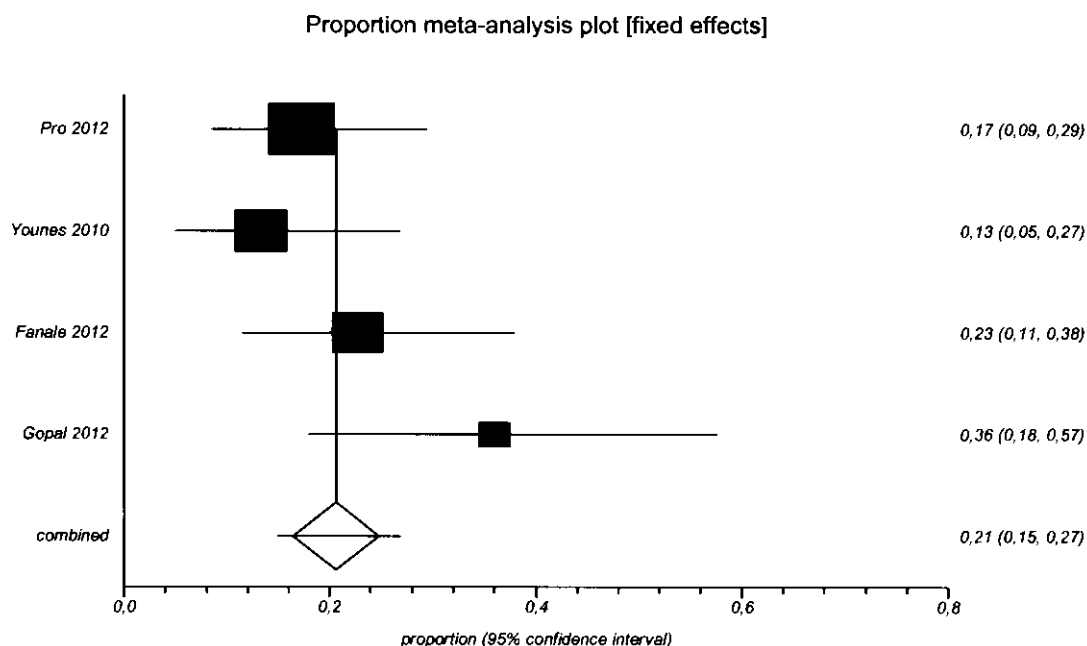
Częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.

Badanie	n	N	%
Pro 2012	10	58	17,2
Younes 2010	6	45	13,3
Fanale 2012	10	44	22,7
Gopal 2012	9	25	36,0

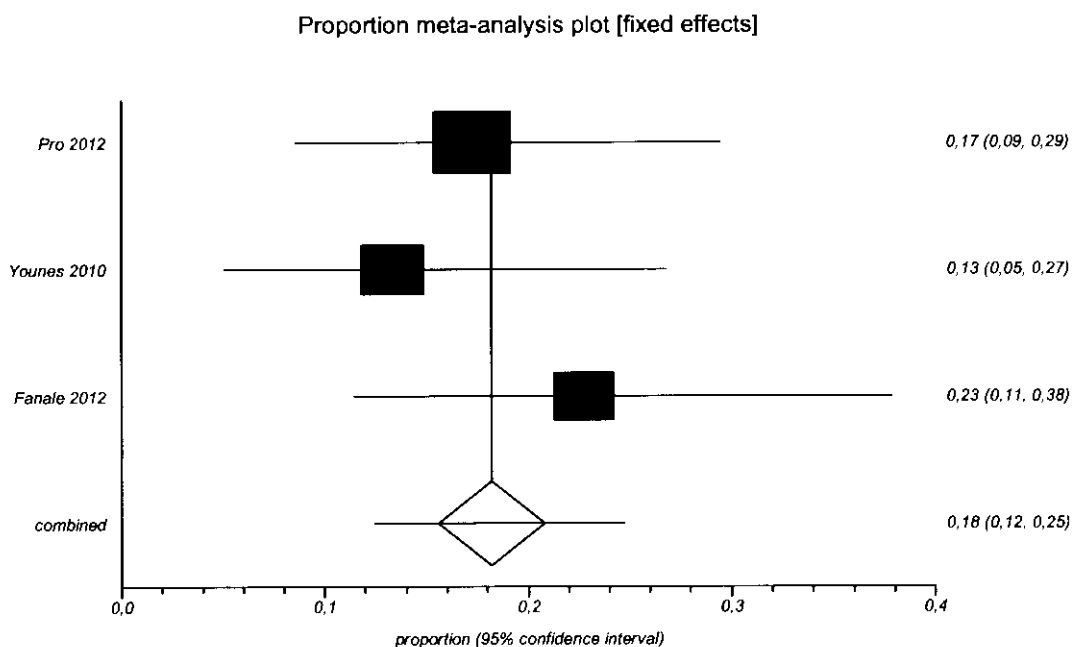
Metaanaliza badań prospektywnych i retrospektywnych wykazała, że ryzyko wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych u chorych na HL i sALCL podczas terapii brentuksymabem vedotin wynosi 21% (95CI: 15% - 27%; Ryc. 29). Wynik metaanalizy badań prospektywnych był zbliżony do wyniku metaanalizy wszystkich badań (18%; 95CI: 12% - 25%; Ryc. 30).

Ryc. 29

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie ($I^2=41,7\%$).



Ryc. 30
Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych ($I^2=0\%$).



4.2.8.5 Zaburzenia żołądka i jelit

4.2.8.5.1 Wymioty

Odsetki chorych na HL i sALCL, u których wystąpiły wymioty podczas leczenia brentuksymabem vedotin przedstawiono w Tab. 31. Częstość występowania wymiotów dowolnego stopnia wynosiła od 12,7% do 28%, natomiast częstość występowania wymiotów co najmniej 3. stopnia wahała się od 2,2% do 4,5%.

Tab. 31
Częstość występowania wymiotów u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.

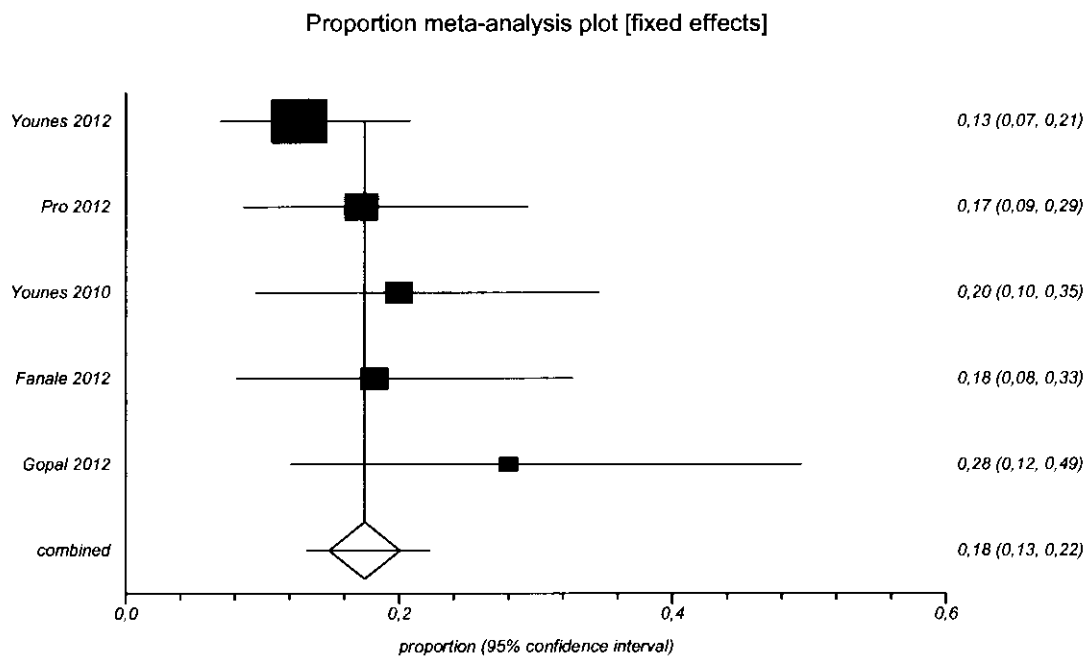
Badanie	n	N	%
Wymioty dowolnego stopnia			
Younes 2012	13	102	12,7
Pro 2012	10	58	17,2
Younes 2010	9	45	20,0
Fanale 2012	8	44	18,2
Gopal 2012	7	25	28,0
Wymioty co najmniej 3. stopnia			
Pro 2012	2	58	3,4
Younes 2010	1	45	2,2
Fanale 2012	2	44	4,5

Metaanaliza wyników badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie wykazała, że wśród chorych na HL i sALCL ryzyko wystąpienia wymiotów dowolnego stopnia podczas terapii brentuksymabem vedotin wynosi 18% (95CI: 13%; 22%; Ryc. 31). Wynik metaanalizy badań prospektywnych jest zbliżony do wyniku metaanalizy wszystkich badań (16%; 95CI: 12% - 21%; Ryc. 32).

W przypadku wymiotów co najmniej 3. stopnia, metaanaliza badań wykazała, że ryzyko wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego u chorych na HL i sALCL podczas terapii brentuksymabem vedotin wynosi 4,2% (95CI: 1,61% - 8,02%; Ryc. 33).

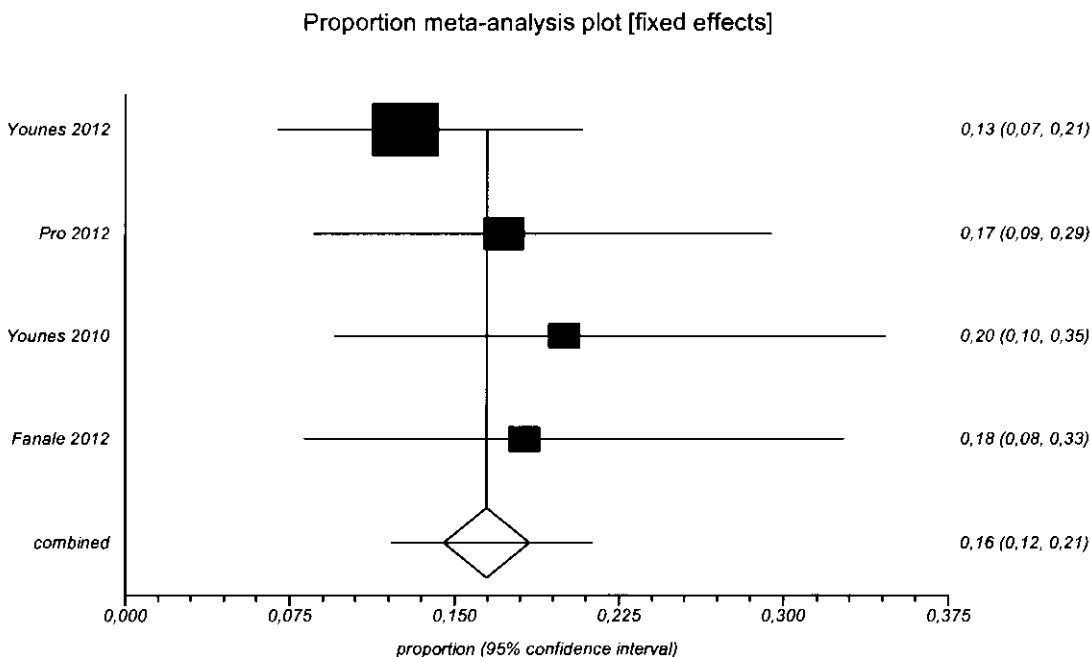
Ryc. 31

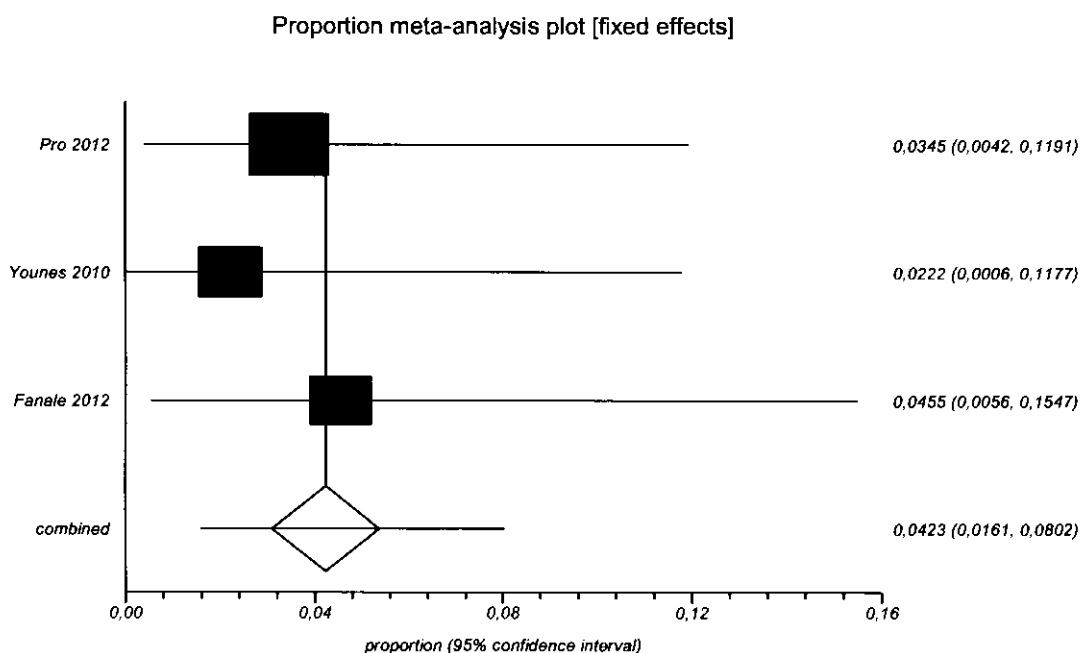
Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania wymiotów dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie ($I^2=0\%$).



Ryc. 32

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania wymiotów dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych ($I^2=0\%$).



Ryc. 33
Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania wymiotów co najmniej 3. stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych ($I^2=0\%$).


4.2.8.5.2 Zaparcie

Odsetki chorych na HL i sALCL, u których wystąpiły zaparcia podczas stosowania brentuksymabu vedotin przedstawiono w Tab. 32. Częstość występowania zaparć dowolnego stopnia wynosiła od 13,3% do 22,4%, natomiast częstość występowania zaparć co najmniej 3. stopnia wynosiła 1,7% w badaniu prospektywnym i 4,0% w badaniu retrospektywnym.

Tab. 32
Częstość występowania anemii u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.

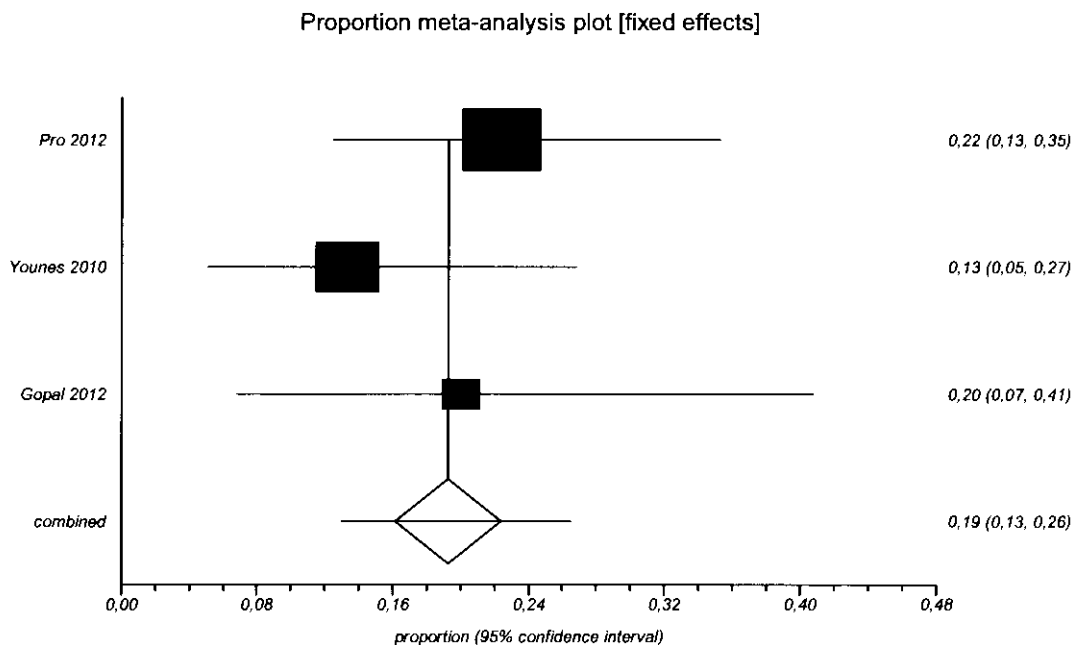
Badanie	n	N	%
Zaparcie dowolnego stopnia			
Pro 2012	13	58	22,4
Younes 2010	6	45	13,3
Gopal 2012	5	25	20,0
Zaparcie co najmniej 3. stopnia			
Pro 2012	1	58	1,7
Gopal 2012	1	25	4,0

Metaanaliza wyników badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie wykazała, że wśród chorych na HL i sALCL ryzyko wystąpienia zapań dowolnego stopnia podczas terapii brentuksymabem vedotin wynosi 19% (95CI: 13% - 26%; Ryc. 34). Metaanaliza badań prospektywnych potwierdziła wynik metaanalizy wszystkich badań (19%; 95CI: 12% - 27%; Ryc. 35).

W przypadku zapań co najmniej 3. stopnia, metaanaliza badań wykazała, że ryzyko wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego u chorych na HL i sALCL podczas terapii brentuksymabem vedotin wynosi 3,3% (95CI: 0,58% - 8,12%; Ryc. 36).

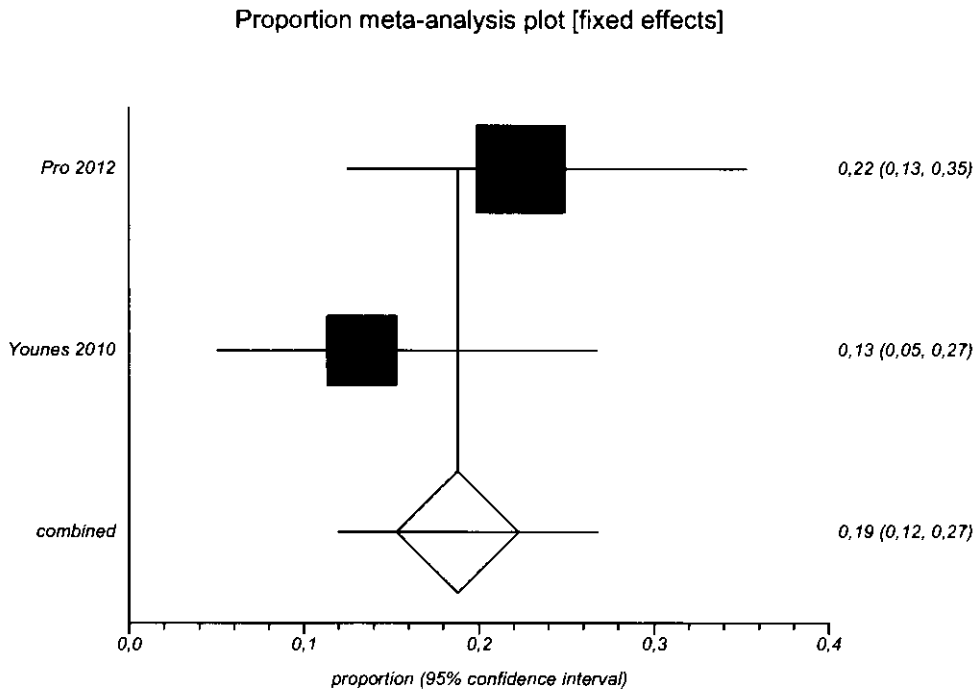
Ryc. 34

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania zapań dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie ($I^2=0\%$).

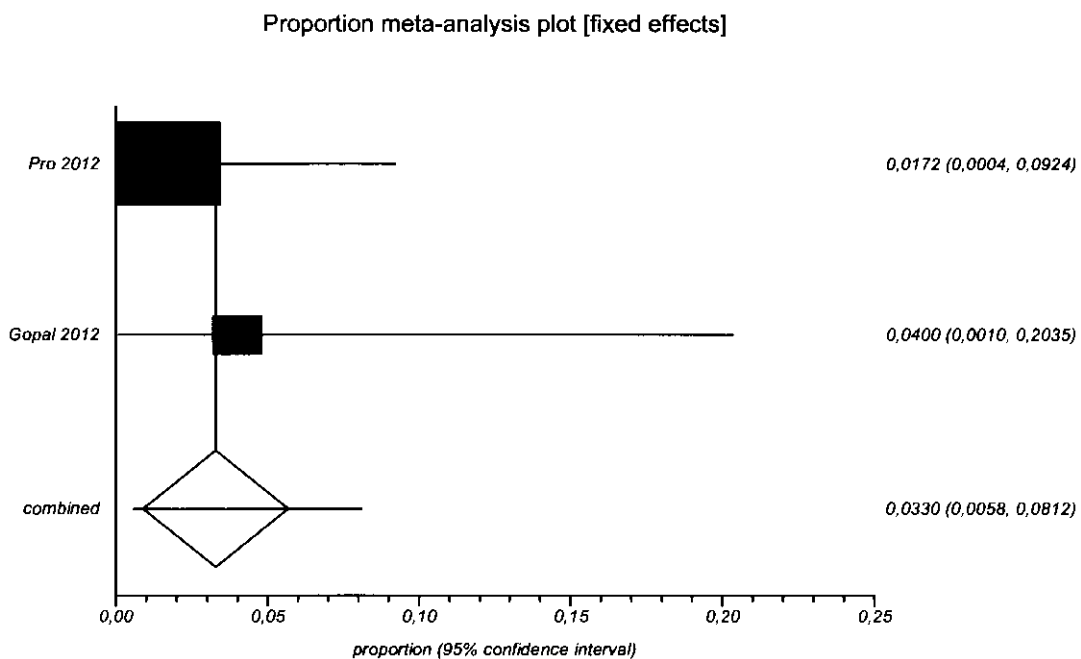


Ryc. 35

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania zaparć dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych (wynik testu Q Cochrane: $p=0,2481$).


Ryc. 36

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania zaparć co najmniej 3. stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie (wynik testu Q Cochrane: $p=0,4895$).



4.2.8.5.3 Biegunka

Odsetki chorych na HL i sALCL, u których wystąpiła biegunka podczas terapii brentuksymabem vedotin przedstawiono w Tab. 33. Częstość występowania biegunki dowolnego stopnia wahała się od 17,6% do 36%, natomiast częstość występowania biegunki co najmniej 3. stopnia wynosiła 3,4% i 4,5%.

Tab. 33

Częstość występowania biegunki u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.

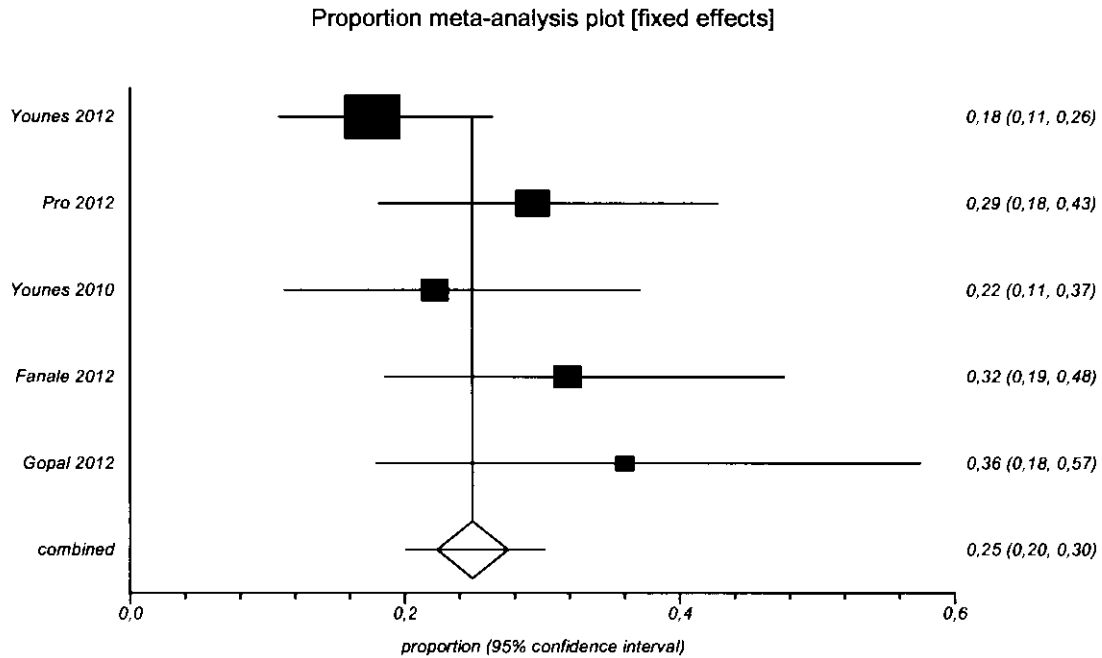
Badanie	n	N	%
Biegunka dowolnego stopnia			
Younes 2012	18	102	17,6
Pro 2012	17	58	29,3
Younes 2010	10	45	22,2
Fanale 2012	14	44	31,8
Gopal 2012	9	25	36,0
Biegunka co najmniej 3. stopnia			
Pro 2012	2	58	3,4
Fanale 2012	2	44	4,5

Metaanaliza wyników badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie wykazała, że wśród chorych na HL i sALCL ryzyko wystąpienia biegunki dowolnego stopnia podczas terapii brentuksymabem vedotin wynosi 25% (95CI: 20% - 30%; Ryc. 37). Wynik metaanalizy badań prospektywnych był zbliżony do wyniku metaanalizy wszystkich badań (24%; 95CI: 19% - 29%; Ryc. 38).

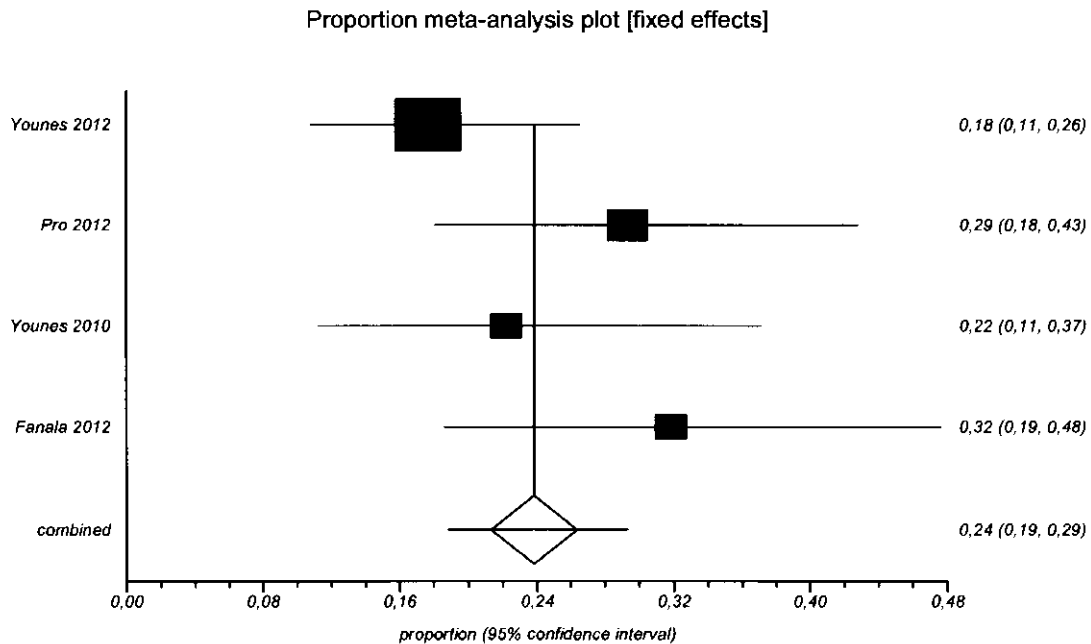
W przypadku biegunki co najmniej 3. stopnia, metaanaliza badań wykazała, że ryzyko wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego u chorych na HL i sALCL podczas terapii brentuksymabem vedotin wynosi 4,7% (95CI: 1,5% - 9,6%; Ryc. 39).

Ryc. 37

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania biegunki dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie ($I^2=39,4\%$).

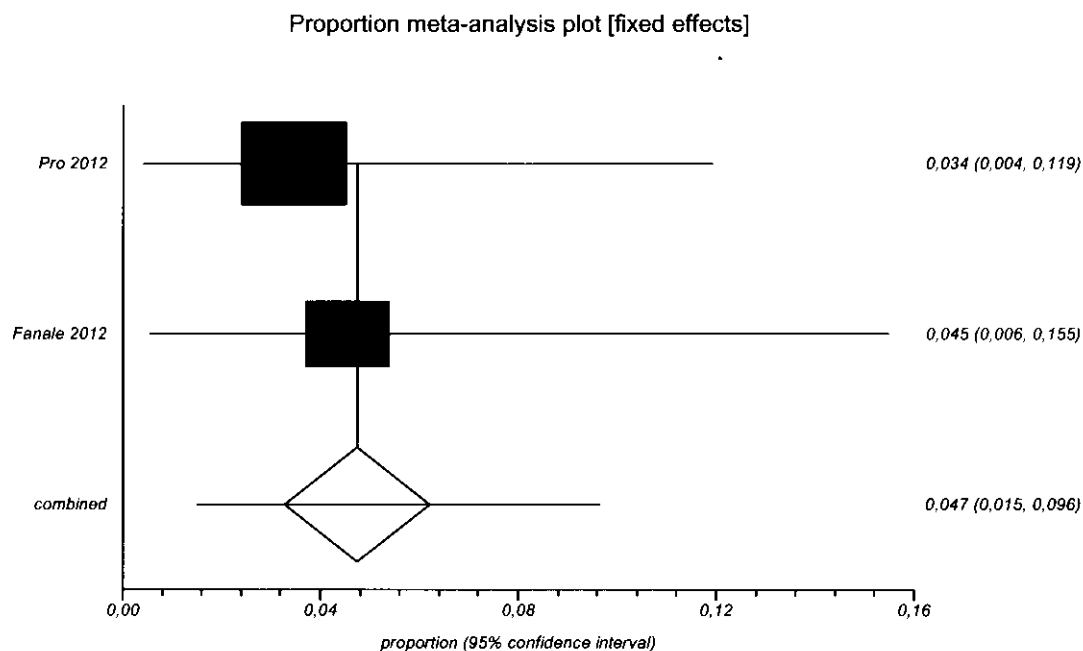

Ryc. 38

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania biegunki dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych ($I^2=37,3\%$).



Ryc. 39

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania biegunki co najmniej 3. stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych (wynik testu Q Cochrane: $p=0,7581$).



4.2.8.5.4 Nudności

Odsetki chorych na HL i sALCL, u których wystąpiły nudności podczas terapii brentuksymabem vedotin przedstawiono w Tab. 34. Częstość występowania nudności dowolnego stopnia zawierała się w przedziale od 22,2% do 50%, natomiast częstość występowania nudności co najmniej 3. stopnia wynosiła 1,7% i 4,0%.

Tab. 34
Częstość występowania nudności u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.

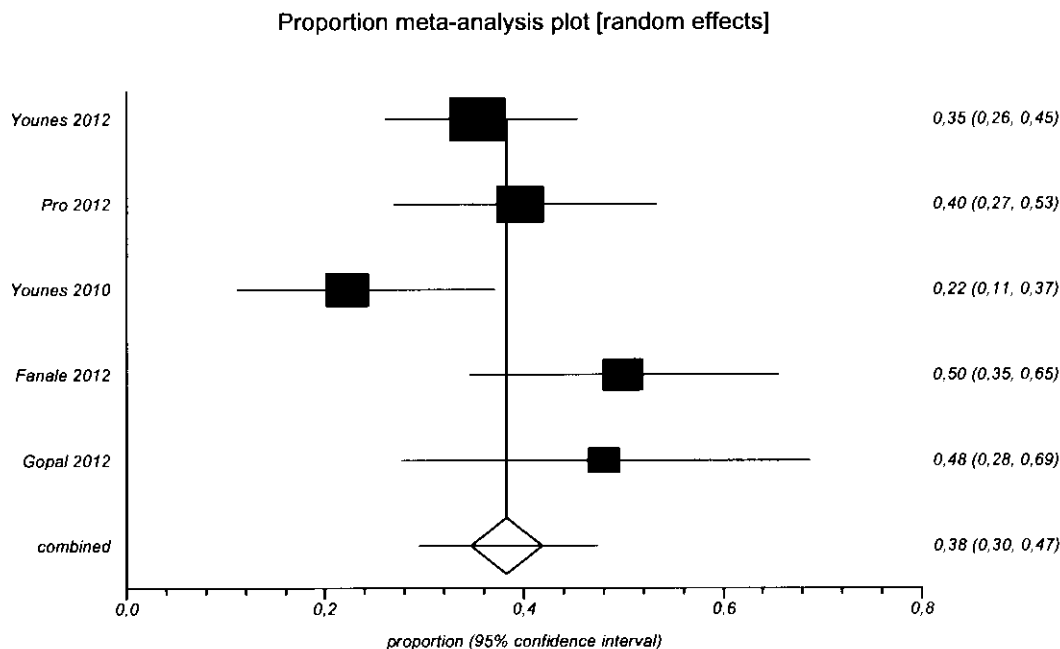
Badanie	n	N	%
Nudności dowolnego stopnia			
Younes 2012	36	102	35,3
Pro 2012	23	58	39,7
Younes 2010	10	45	22,2
Fanale 2012	22	44	50,0
Gopal 2012	12	25	48,0
Nudności co najmniej 3. stopnia			
Pro 2012	1	58	1,7
Gopal 2012	1	25	4,0

Metaanaliza badań prospektywnych i retrospektywnych wykazała, że wśród chorych na HL i sALCL ryzyko wystąpienia nudności dowolnego stopnia podczas terapii brentuksymabem vedotin wynosi 38% (95CI: 30% - 47%; Ryc. 40). Wynik metaanalizy badań prospektywnych był zbliżony do wyniku metaanalizy wszystkich badań (37%; 95CI: 27% - 47%; Ryc. 41).

W przypadku nudności co najmniej 3. stopnia, metaanaliza dwóch badań wykazała, że ryzyko wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego u chorych na HL i sALCL podczas terapii brentuksymabem vedotin wynosi 3,3% (95CI: 0,58% - 8,12%; Ryc. 42).

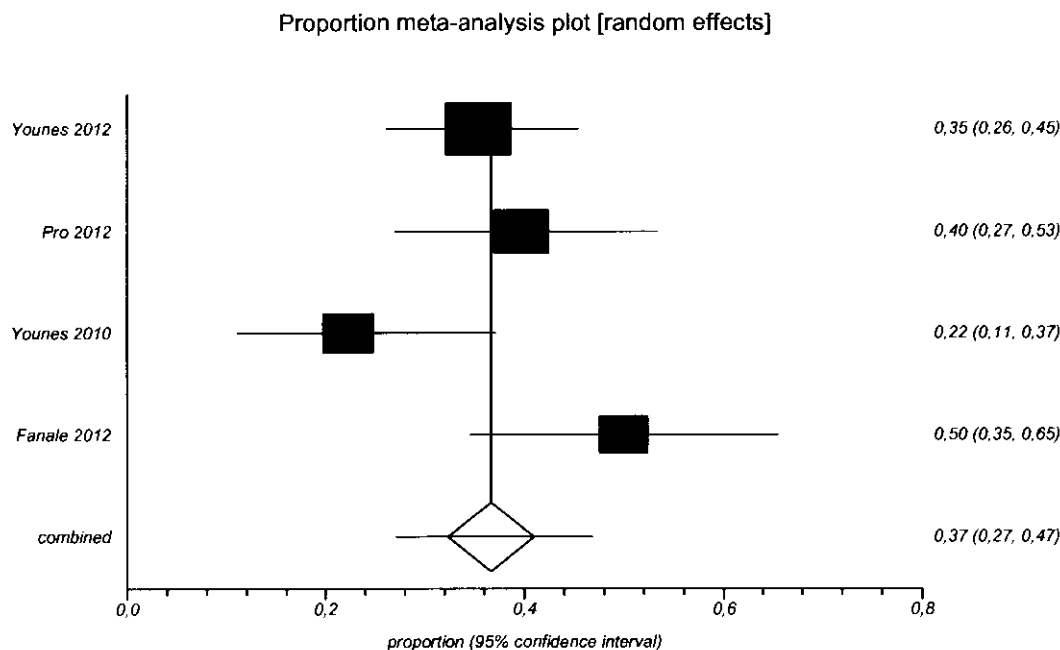
Ryc. 40

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania nudności dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie ($I^2=56,3\%$).



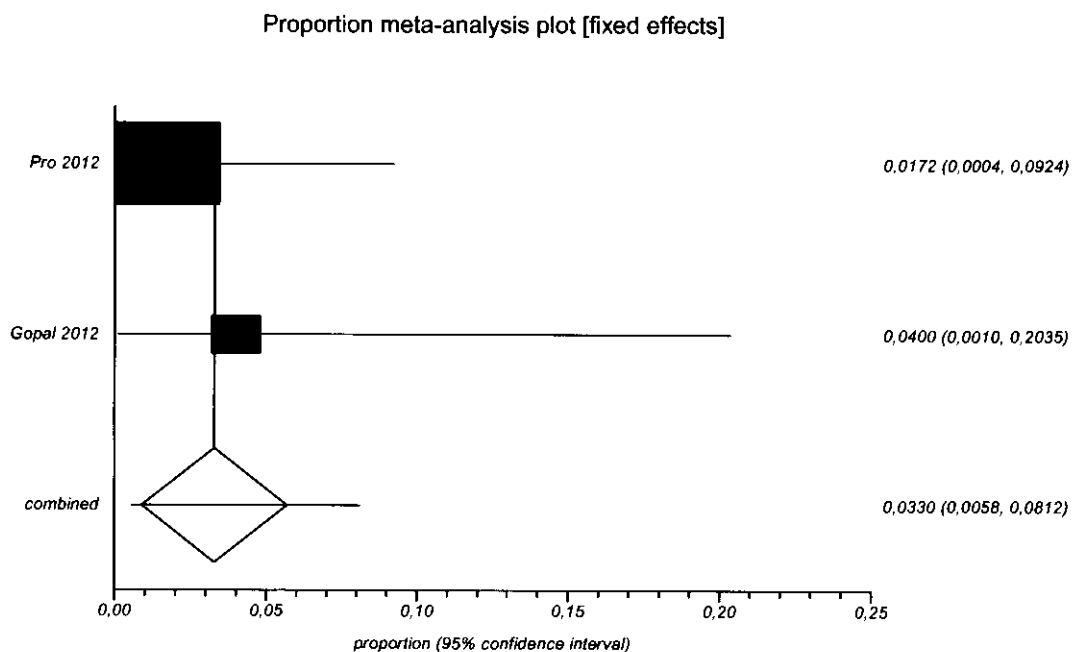
Ryc. 41

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania nudności dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych ($I^2=61,9\%$).



Ryc. 42

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania nudności co najmniej 3. stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie (wynik testu Q Cochrane: $p=0,4895$).



4.2.8.6 Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

4.2.8.6.1 Hiperglikemia co najmniej 3. stopnia

Odsetki chorych na HL i sALCL, u których wystąpiła hiperglikemia co najmniej 3. stopnia podczas stosowania brentuksymabu vedotin raportowano w dwóch badaniach (Tab. 35). Częstość występowania hiperglikemii wynosiła 6,8% i 12%.

Tab. 35

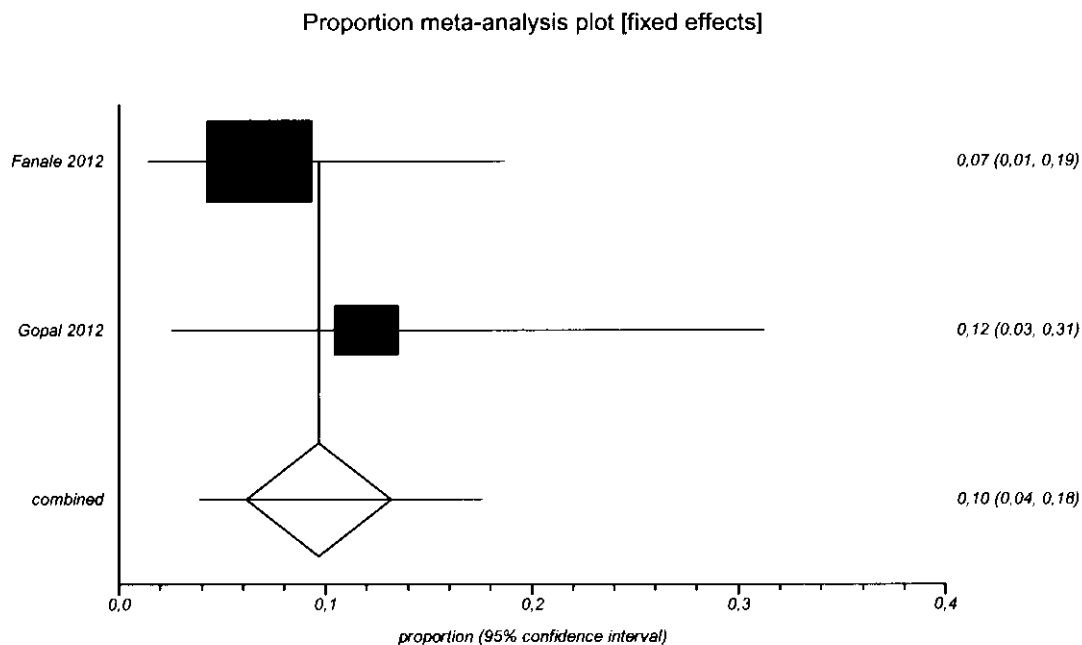
Częstość występowania hiperglikemii co najmniej 3. stopnia u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.

Badanie	n	N	%
Fanale 2012	3	44	6,8
Gopal 2012	3	25	12,0

Metaanaliza badania prospektywnego i retrospektywnego wykazała, że wśród chorych na HL i sALCL ryzyko wystąpienia hiperglikemii co najmniej 3. stopnia podczas terapii brentuksymabem vedotin wynosi 10% (95CI: 4% - 18%; Ryc. 43).

Ryc. 43

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania hiperglikemii co najmniej 3. stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie (wynik testu Q Cochrane: p=0,4509).



4.2.8.6.2 Zmniejszenie apetytu

Odsetki chorych na HL i sALCL, u których wystąpiło zmniejszenie apetytu podczas stosowania brentuksymabu vedotin przedstawiono w Tab. 36. Częstość występowania zmniejszenia apetytu dowolnego stopnia zawierała się w przedziale od 15,5% do 28%, natomiast częstość występowania zmniejszenia apetytu co najmniej 3. stopnia wyniosła 1,7% i 4,0%.

Tab. 36

Częstość występowania zmniejszenia apetytu u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.

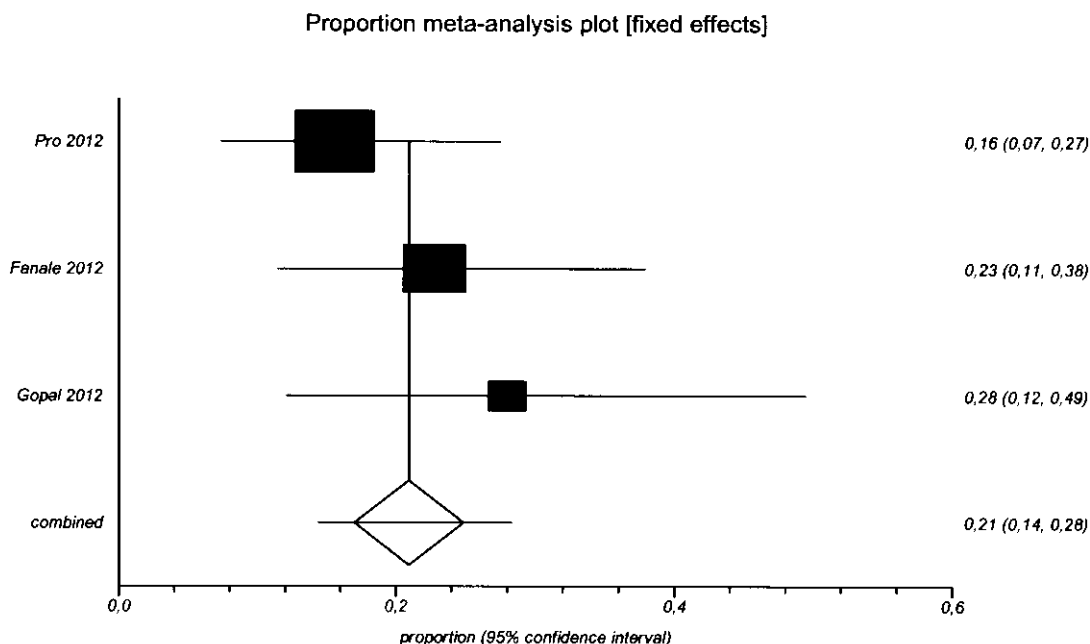
Badanie	n	N	%
Zmniejszenie apetytu dowolnego stopnia			
Pro 2012	9	58	15,5
Fanale 2012	10	44	22,7
Gopal 2012	7	25	28,0
Zmniejszenie apetytu co najmniej 3. stopnia			
Pro 2012	1	58	1,7
Gopal 2012	1	25	4,0

Metaanaliza badań prospektywnych i retrospektywnych wykazała, że wśród chorych na HL i sALCL ryzyko wystąpienia mniejszego apetytu dowolnego stopnia podczas terapii brentuksymabem vedotin wynosi 21% (95CI: 14% - 28%; Ryc. 44). Wynik metaanalizy badań prospektywnych był zbliżony do wyniku metaanalizy wszystkich badań (19%; 95CI: 12% - 27%; Ryc. 45).

W przypadku zmniejszenia apetytu co najmniej 3. stopnia, metaanaliza dwóch badań wykazała, że ryzyko wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego u chorych na HL i sALCL podczas terapii brentuksymabem vedotin wynosi 3,3% (95CI: 0,58%; 8,12%; Ryc. 46).

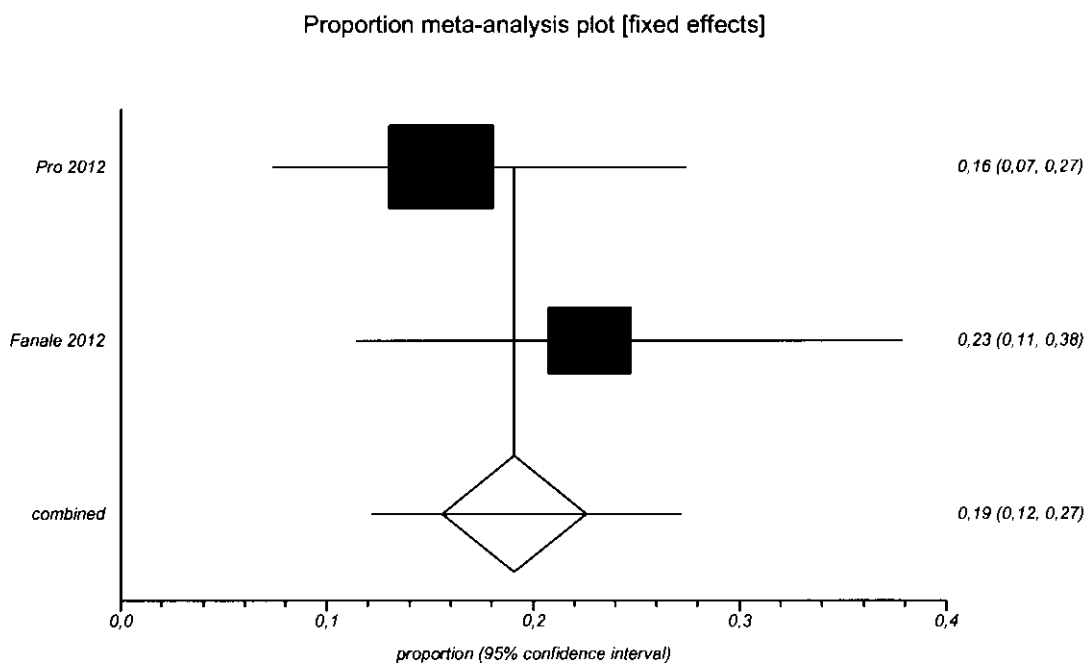
Ryc. 44

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania zmniejszenia apetytu dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie ($I^2=0\%$).



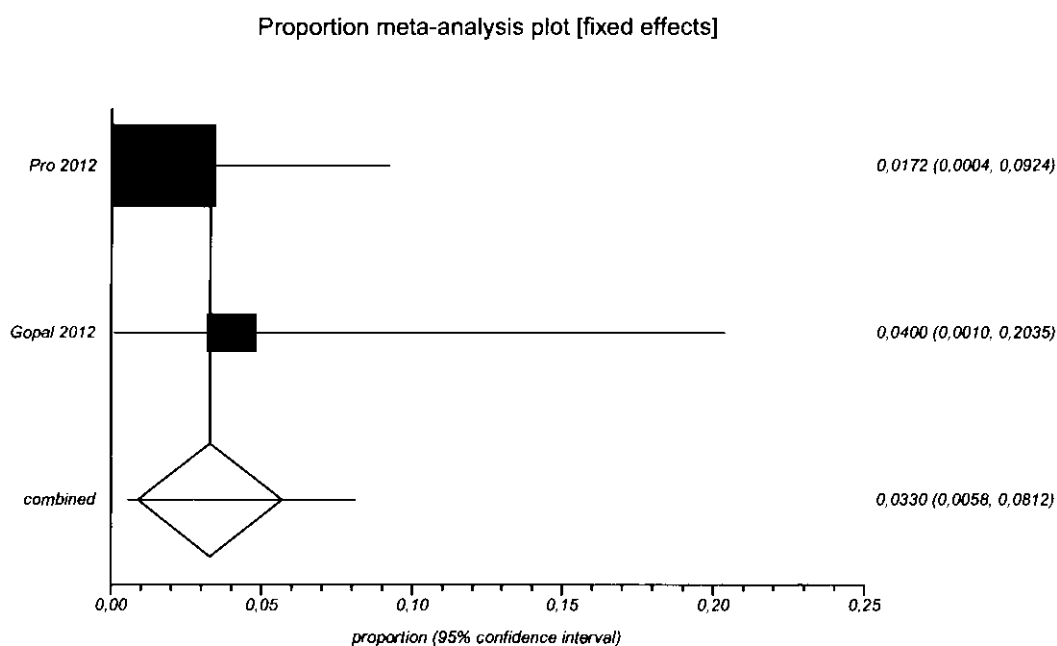
Ryc. 45

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania zmniejszenia apetytu dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych (wynik testu Q Cochrane: $p=0,3565$).



Ryc. 46

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania zmniejszenia apetytu co najmniej 3. stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie (wynik testu Q Cochrane: $p=0,4895$).



4.2.8.7 Zaburzenia układu nerwowego

4.2.8.7.1 Obwodowa neuropatia czuciowa

Odsetki chorych na HL i sALCL, u których wystąpiła obwodowa neuropatia czuciowa podczas terapii brentuksymabem vedotin przedstawiono w Tab. 37. Częstość występowania obwodowej neuropatii czuciowej dowolnego stopnia wynosiła od 31,1% do 65,9%, natomiast częstość występowania obwodowej neuropatii czuciowej co najmniej 3. stopnia wahała się od 4,0% do 13,6%.

Tab. 37

Częstość występowania obwodowej neuropatii czuciowej u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.

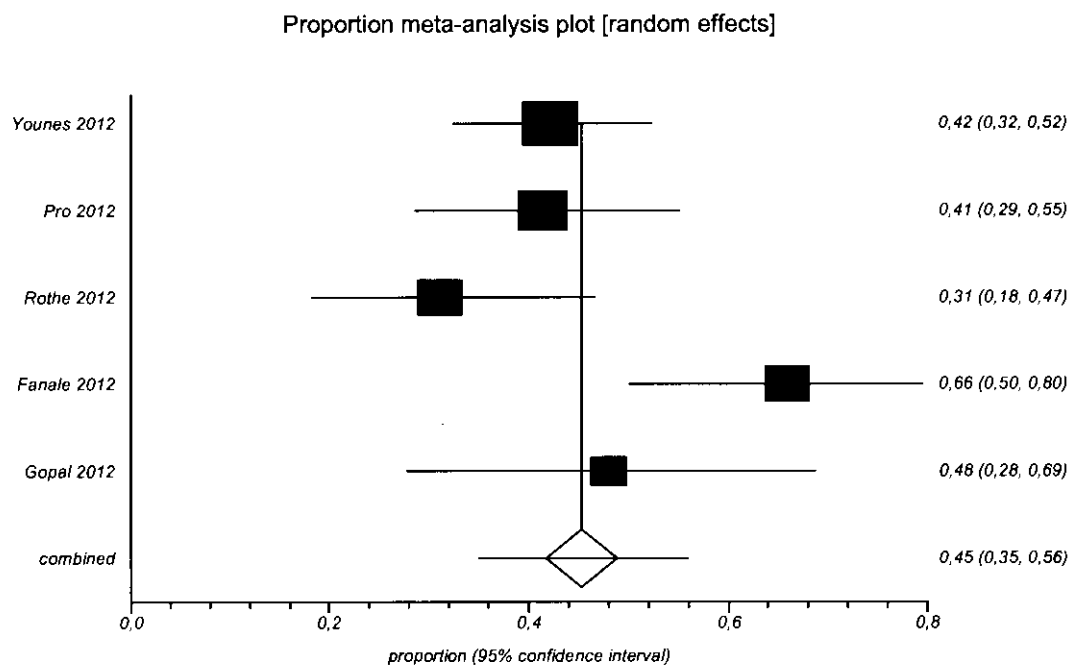
Badanie	n	N	%
Obwodowa neuropatia czuciowa dowolnego stopnia			
Younes 2012	43	102	42,2
Pro 2012	24	58	41,4
Rothe 2012	14	45	31,1
Fanale 2012	29	44	65,9
Gopal 2012	12	25	48,0
Obwodowa neuropatia czuciowa co najmniej 3. stopnia			
Younes 2012	8	102	7,8
Pro 2012	7	58	12,1
Fanale 2012	6	44	13,6
Gopal 2012	1	25	4,0

Metaanaliza wyników badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie wykazała, że wśród chorych na HL i sALCL ryzyko wystąpienia obwodowej neuropatii czuciowej dowolnego stopnia podczas terapii brentuksymabem vedotin wynosi 45% (95CI: 35% - 56%; Ryc. 47). Metaanaliza badań prospektywnych wykazała dużą heterogeniczność danych ($I^2=75,1\%$). Wykres powyższej metaanalizy w celach poglądowych przedstawiono w aneksie 8.8. W przypadku interpretacji wyników należy zachować dużą ostrożność.

W przypadku obwodowej neuropatii czuciowej co najmniej 3. stopnia, metaanaliza badań prospektywnych i retrospektywnych wykazała, że ryzyko wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego u chorych na HL i sALCL podczas terapii brentuksymabem vedotin wynosi 10,1% (95CI: 6,5% - 14,3%; Ryc. 48). Metaanaliza badań prospektywnych potwierdziła wynik metaanalizy wszystkich badań (11%; 95CI: 7% - 15%; Ryc. 49).

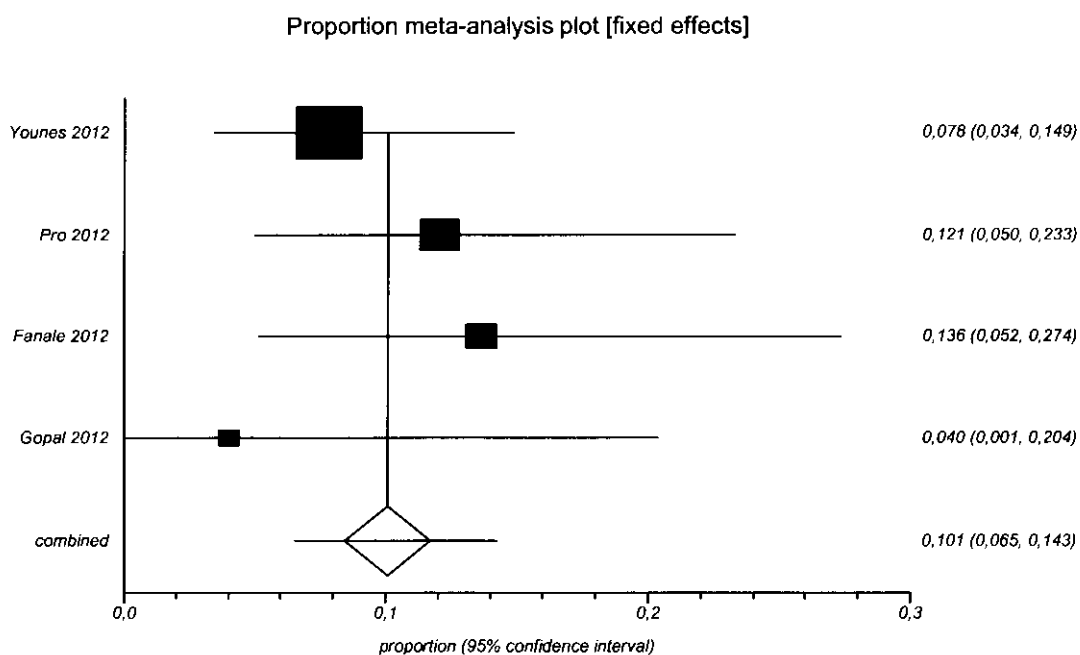
Ryc. 47

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania obwodowej neutropatii czuciowej dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie ($I^2=66,9\%$).



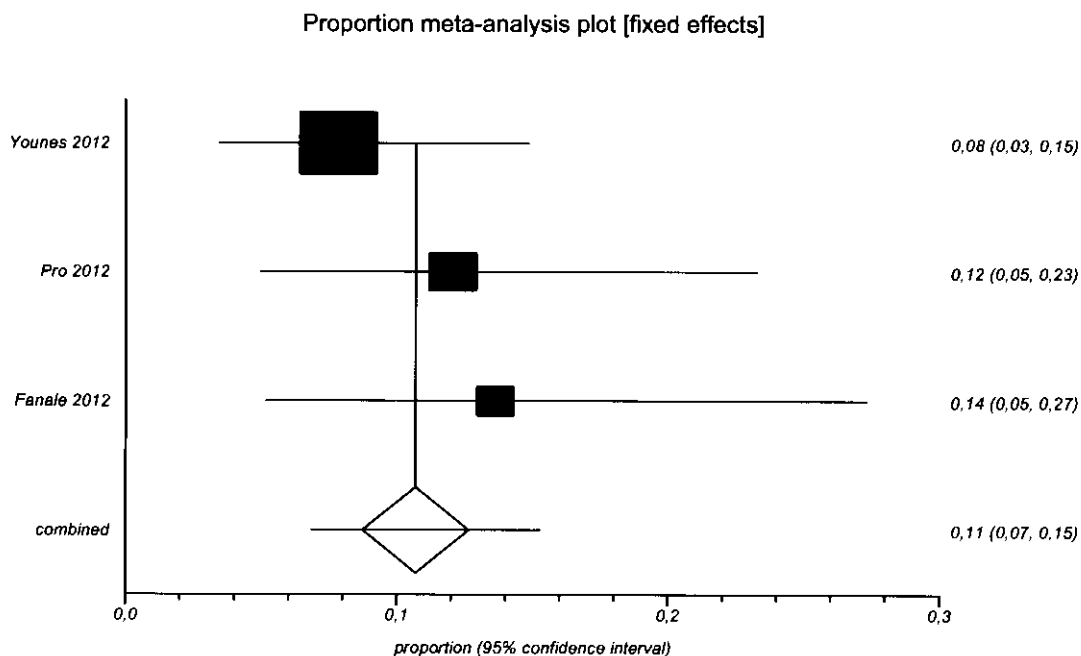
Ryc. 48

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania obwodowej neutropatii czuciowej co najmniej 3. stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie ($I^2=0\%$).



Ryc. 49

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania obwodowej neuropatii czuciowej co najmniej 3. stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych ($I^2=0\%$).



4.2.8.7.2 Obwodowa neuropatia ruchowa

Odsetki chorych na HL i sALCL, u których wystąpiła obwodowa neuropatia ruchowa podczas leczenia brentuksymabem vedotin przedstawiono w Tab. 38. Raportowana częstość występowania obwodowej neuropatii ruchowej dowolnego stopnia wynosiła 10,8%, natomiast częstość występowania obwodowej neuropatii ruchowej co najmniej 3. stopnia wynosiła 1,0% i 6,8%.

Tab. 38

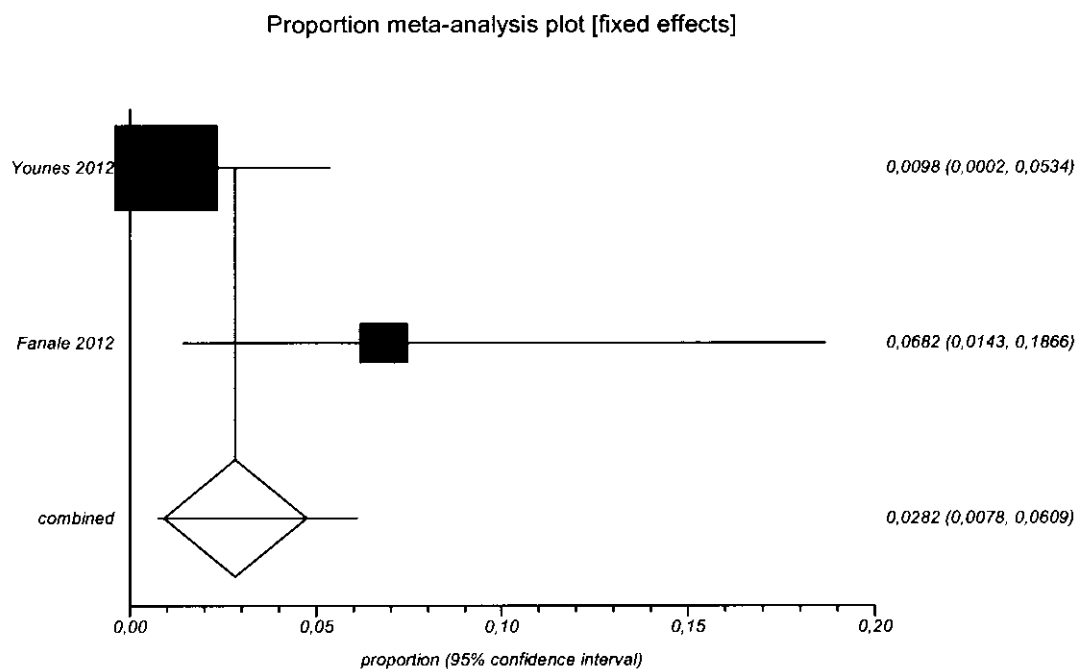
Częstość występowania obwodowej neuropatii ruchowej u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.

Badanie	n	N	%
Obwodowa neuropatia ruchowa dowolnego stopnia			
Younes 2012	11	102	10,8
Obwodowa neuropatia ruchowa co najmniej 3. stopnia			
Younes 2012	1	102	1,0
Fanale 2012	3	44	6,8

Metaanaliza wyników badań prospektywnych wykazała, że wśród chorych na HL i sALCL ryzyko wystąpienia obwodowej neutropatii ruchowej co najmniej 3. stopnia podczas terapii brentuksymabem vedotin wynosi 2,8% (95CI: 0,78% - 6,09%; Ryc. 50).

Ryc. 50

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania obwodowej neutropatii ruchowej co najmniej 3. stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych (wynik testu Q Cochrane: $p=0,0686$).



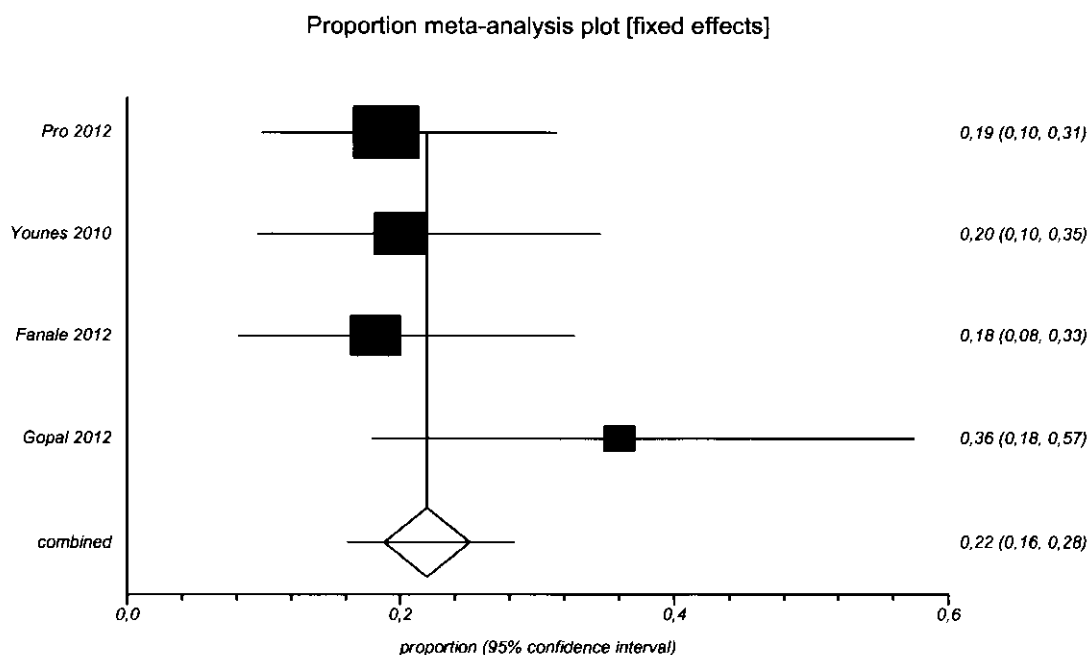
4.2.8.7.3 Ból głowy

Odsetki chorych na HL i sALCL, u których wystąpił ból głowy podczas stosowania brentuksymabu vedotin przedstawiono w Tab. 39. Częstość występowania bólu głowy dowolnego stopnia wynosiła od 18,2% do 36%, natomiast raportowana częstość występowania bólu głowy co najmniej 3. stopnia wyniosła 1,7%.

Tab. 39
Częstość występowania bólu głowy u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.

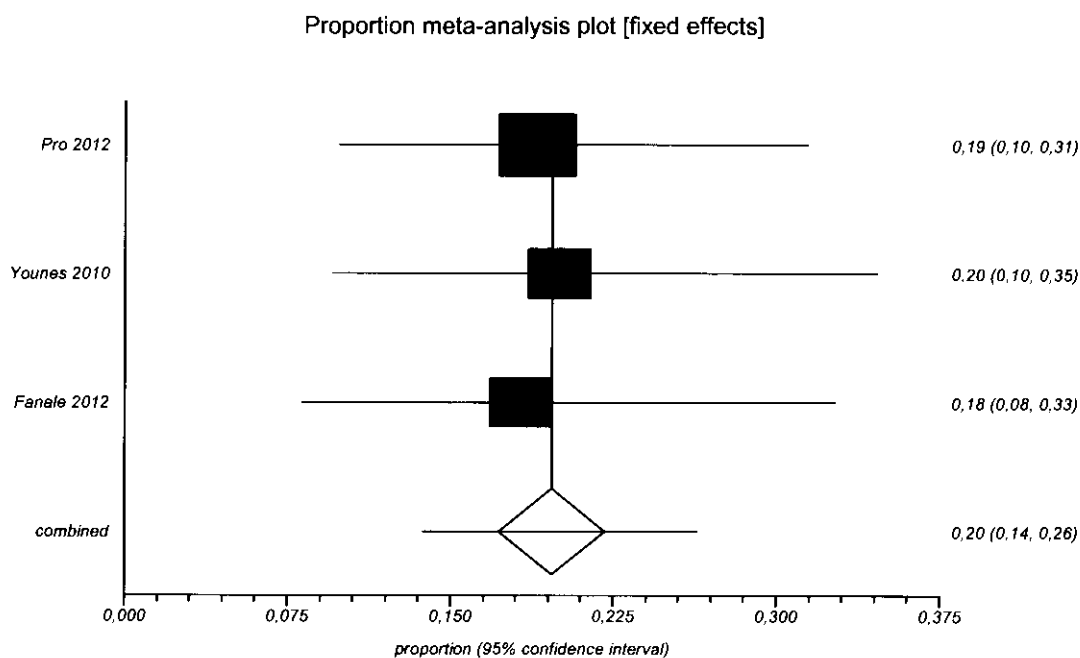
Badanie	n	N	%
Ból głowy dowolnego stopnia			
Pro 2012	11	58	19
Younes 2010	9	45	20,0
Fanale 2012	8	44	18,2
Gopal 2012	9	25	36,0
Ból głowy co najmniej 3. stopnia			
Pro 2012	1	58	1,7

Metaanaliza wyników badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie wykazała, że wśród chorych na HL i sALCL ryzyko wystąpienia bólu głowy dowolnego stopnia podczas terapii brentuksymabem vedotin wynosi 22% (95CI: 16% - 28%; Ryc. 51). Wynik metaanalizy badań prospektywnych był zbliżony do wyniku metaanalizy wszystkich badań (20%; 95CI: 14% - 26%; Ryc. 52).

Ryc. 51
Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania bólu głowy dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie ($I^2=7,3\%$).


Ryc. 52

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania bólu głowy dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych ($I^2=0\%$).



4.2.8.7.4 Zawroty głowy

Częstość występowania zawrotów głowy dowolnego stopnia raportowano w dwóch badaniach prospektywnych (Tab. 40). Odsetek pacjentów doświadczających zawrotów głowy wyniósł 15,5% i 15,9%.

Tab. 40

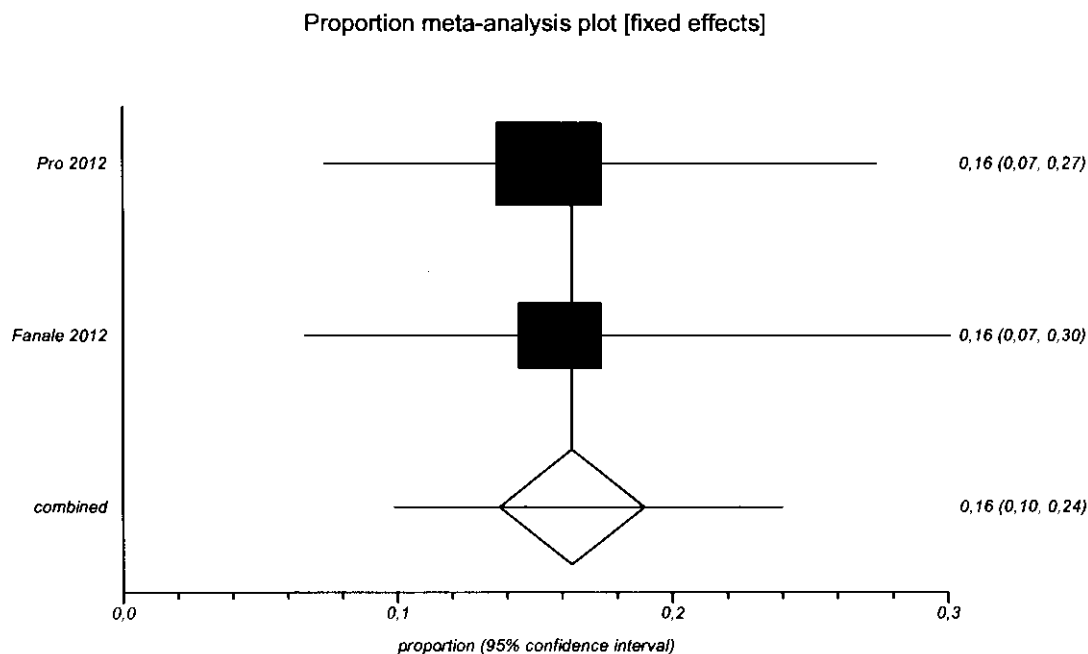
Częstość występowania zawrotów głowy dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.

Badanie	n	N	%
Pro 2012	9	58	15,5
Fanale 2012	7	44	15,9

Metaanaliza badań prospektywnych wykazała, że wśród chorych na HL i sALCL ryzyko wystąpienia zawrotów głowy dowolnego stopnia podczas terapii brentuksymabem vedotin wynosi 16% (95CI: 10% - 24%; Ryc. 53).

Ryc. 53

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania zawrotów głowy dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych ($I^2=7,3\%$).



4.2.8.8 Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

4.2.8.8.1 Ból pleców

Odsetki chorych na HL i sALCL, u których wystąpił ból pleców podczas terapii brentuksymabem vedotin przedstawiono w Tab. 41. Częstość występowania bólu pleców dowolnego stopnia wynosiła od 17,8% do 28%, natomiast częstość występowania bólu pleców co najmniej 3. stopnia wynosiła 2,2% i 4,0%.

Tab. 41

Częstość występowania bólu pleców u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.

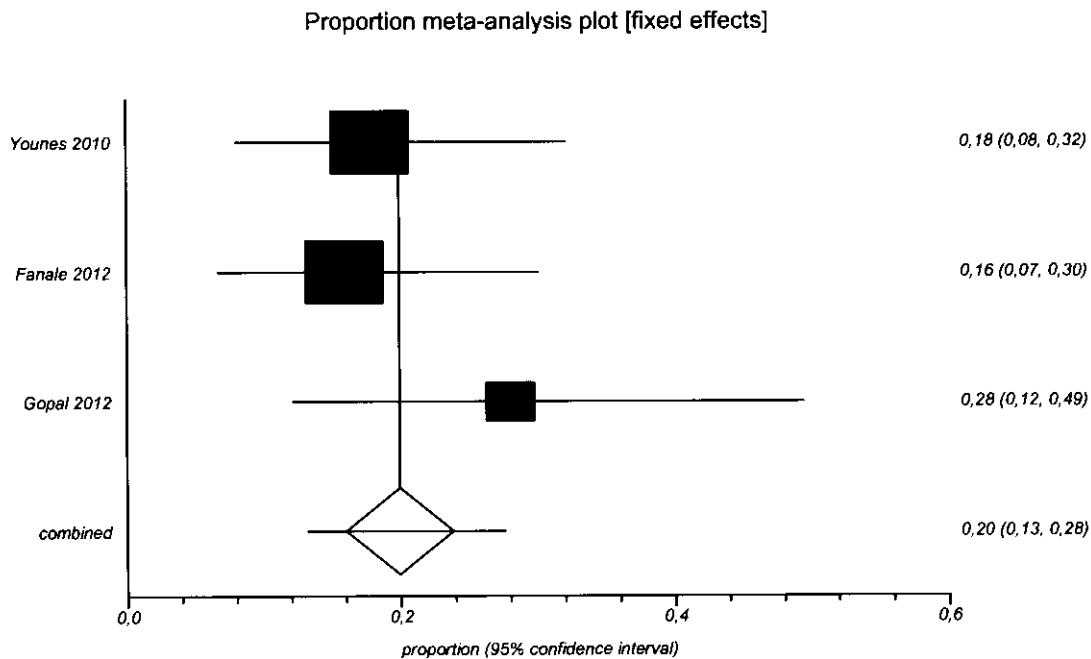
Badanie	n	N	%
Ból pleców dowolnego stopnia			
Younes 2010	8	45	17,8
Fanale 2012	7	44	15,9
Gopal 2012	7	25	28,0
Ból pleców co najmniej 3. stopnia			
Younes 2010	1	45	2,2
Gopal 2012	1	25	4,0

Metaanaliza badań prospektywnych i retrospektywnych wykazała, że wśród chorych na HL i sALCL ryzyko wystąpienia bólu pleców dowolnego stopnia podczas terapii brentuksymabem vedotin wynosi 20% (95CI: 13% - 28%; Ryc. 54). Wynik metaanalizy dwóch badań prospektywnych był zbliżony do wyniku metaanalizy wszystkich badań (18%; 95CI: 10% - 26%; Ryc. 55).

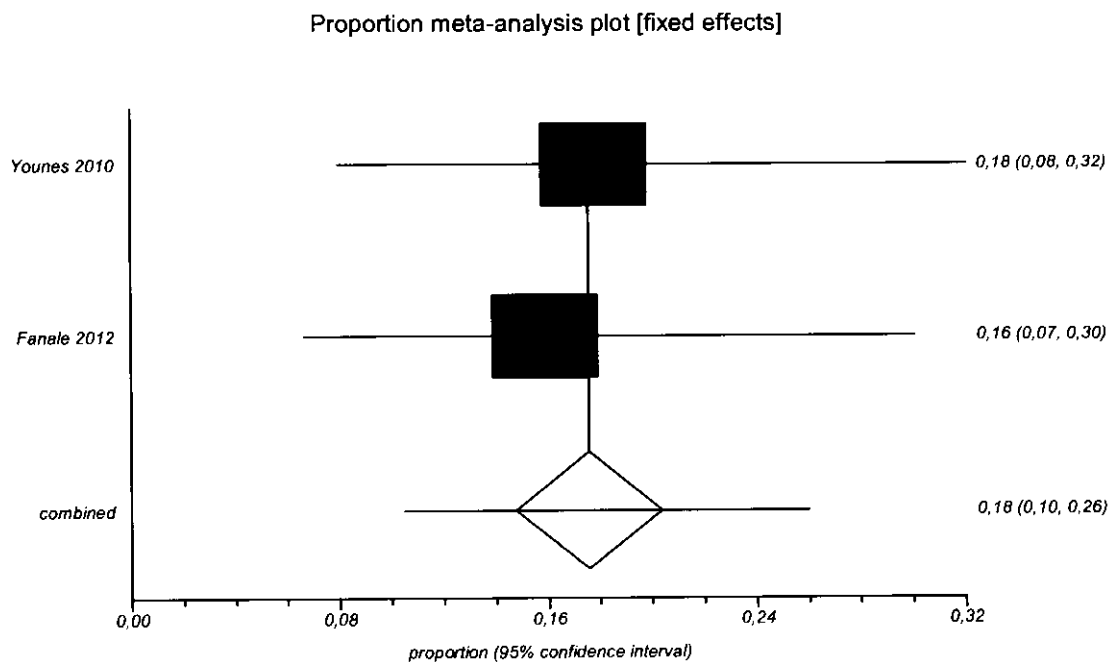
W przypadku bólu pleców co najmniej 3. stopnia, metaanaliza badania prospektywnego i retrospektywnego wykazała, że ryzyko wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego u chorych na HL i sALCL podczas terapii brentuksymabem vedotin wynosi 3,98% (95CI: 0,73% - 9,67%; Ryc. 56).

Ryc. 54

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania bólu pleców dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie ($I^2=0\%$).

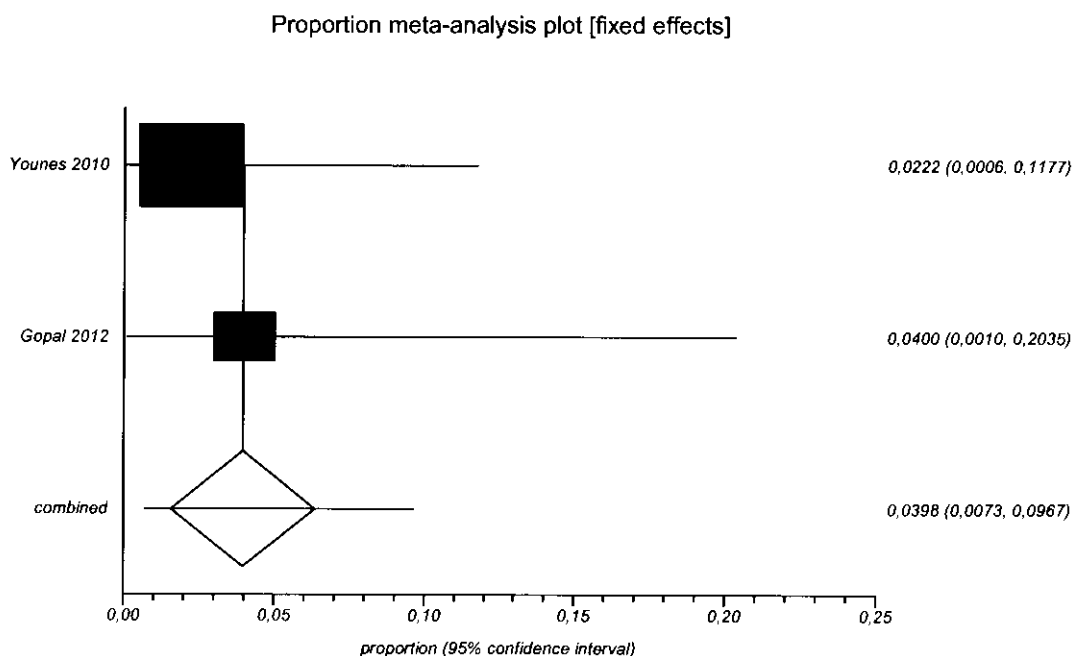

Ryc. 55

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania bólu pleców dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych (wynik testu Q Cochrane: $p=0,8201$).



Ryc. 56

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania bólu pleców co najmniej 3. stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie (wynik testu Q Cochrane: $p=0,6237$).



4.2.8.8.2 Ból mięśni

Odsetki chorych na HL i sALCL, u których wystąpił ból mięśni podczas stosowania brentuksymabu vedotin przedstawiono w Tab. 42. Raportowana częstość bólu mięśni dowolnego stopnia zawierała się w przedziale od 10,8% do 28,0%, natomiast częstość występowania bólu mięśni co najmniej 3. stopnia wyniosła 1,7%.

Tab. 42

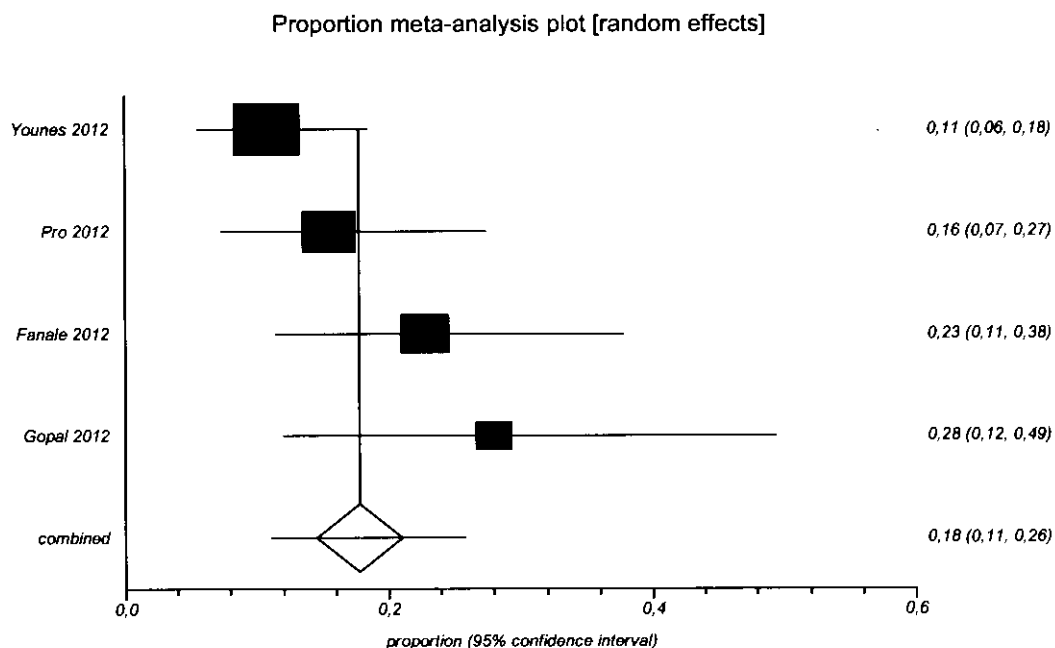
Częstość występowania bólu mięśni u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.

Badanie	n	N	%
Ból mięśni dowolnego stopnia			
Younes 2012	11	102	10,8
Pro 2012	9	58	15,5
Fanale 2012	10	44	22,7
Gopal 2012	7	25	28,0
Ból mięśni co najmniej 3. stopnia			
Pro 2012	1	58	1,7

Metaanaliza wyników badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie wykazała, że wśród chorych na HL i sALCL ryzyko wystąpienia bólu mięśni dowolnego stopnia podczas terapii brentuksymabem vedotin wynosi 18% (95CI: 11% - 26%; Ryc. 57). Wynik metaanalizy badań prospektywnych był zbliżony do wyniku metaanalizy wszystkich badań (15%; 95CI: 10% - 20%; Ryc. 58).

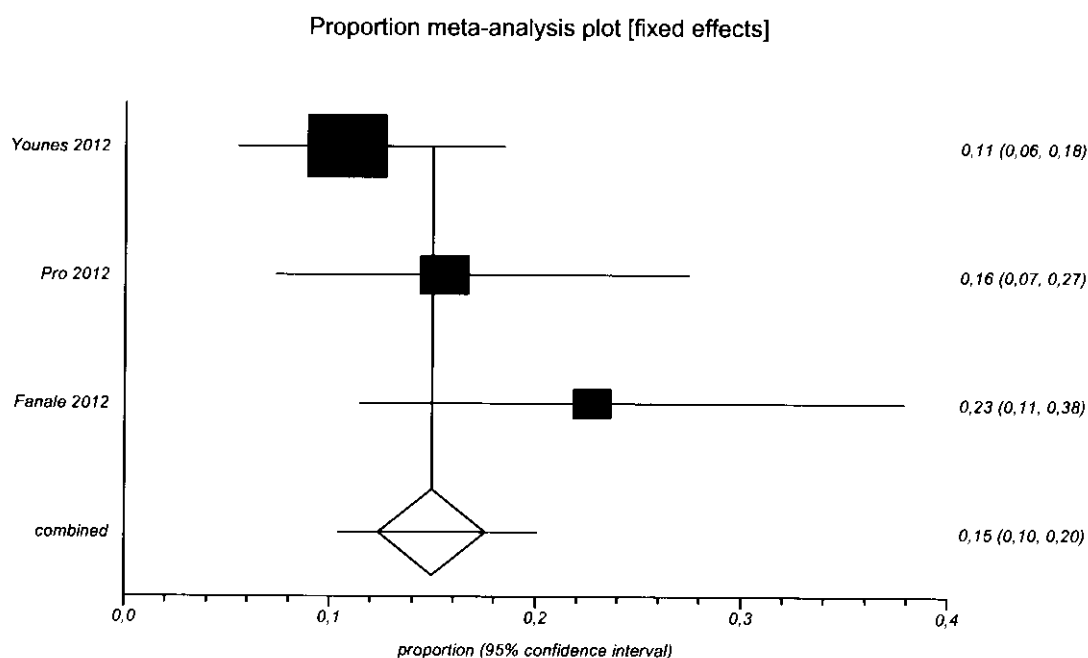
Ryc. 57

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania bólu mięśni dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie ($I^2=50,8\%$).



Ryc. 58

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania bólu mięśni dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych ($I^2=41,7\%$).



4.2.8.8.3 Ból kończyn

Częstość występowania bólu kończyn wśród chorych na HL i sALCL podczas terapii brentuksymabem vedotin raportowano w badaniach Pro 2012 i Younes 2010 (Tab. 43). Odsetek pacjentów doświadczających bólu kończyn dowolnego stopnia wyniósł 12,1% i 13,3%, natomiast odsetek pacjentów doświadczających bólu kończyn co najmniej 3. stopnia wyniósł 3,4% i 2,2%.

Tab. 43

Częstość występowania bólu kończyn u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.

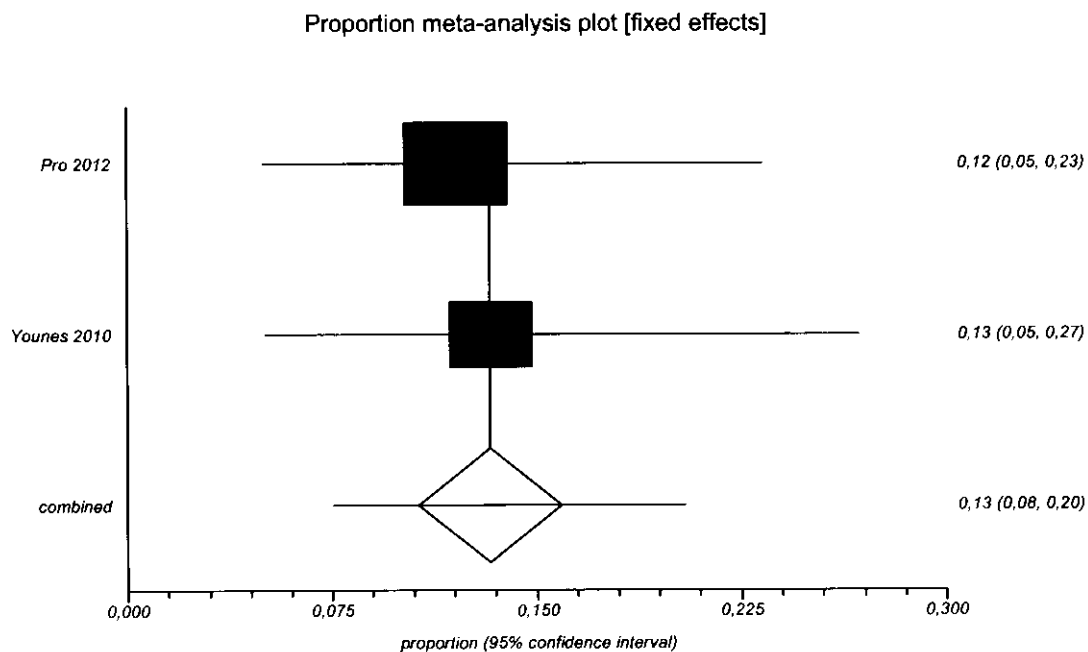
Badanie	n	N	%
Ból kończyn dowolnego stopnia			
Pro 2012	7	58	12,1
Younes 2010	6	45	13,3
Ból kończyn co najmniej 3. stopnia			
Pro 2012	2	58	3,4
Younes 2010	1	45	2,2

Metaanaliza wyników badań prospektywnych wykazała, że wśród chorych na HL i sAL-CL ryzyko wystąpienia bólu kończyn dowolnego stopnia podczas terapii brentuksymabem vedotin wynosi 13% (95CI: 8% - 20%; Ryc. 59).

W przypadku bólu kończyn co najmniej 3. stopnia, metaanaliza dwóch badań prospektywnych wykazała, że ryzyko wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego u chorych na HL i sALCL podczas terapii brentuksymabem vedotin wynosi 3,73% (95CI: 0,97% - 8,18%; Ryc. 60).

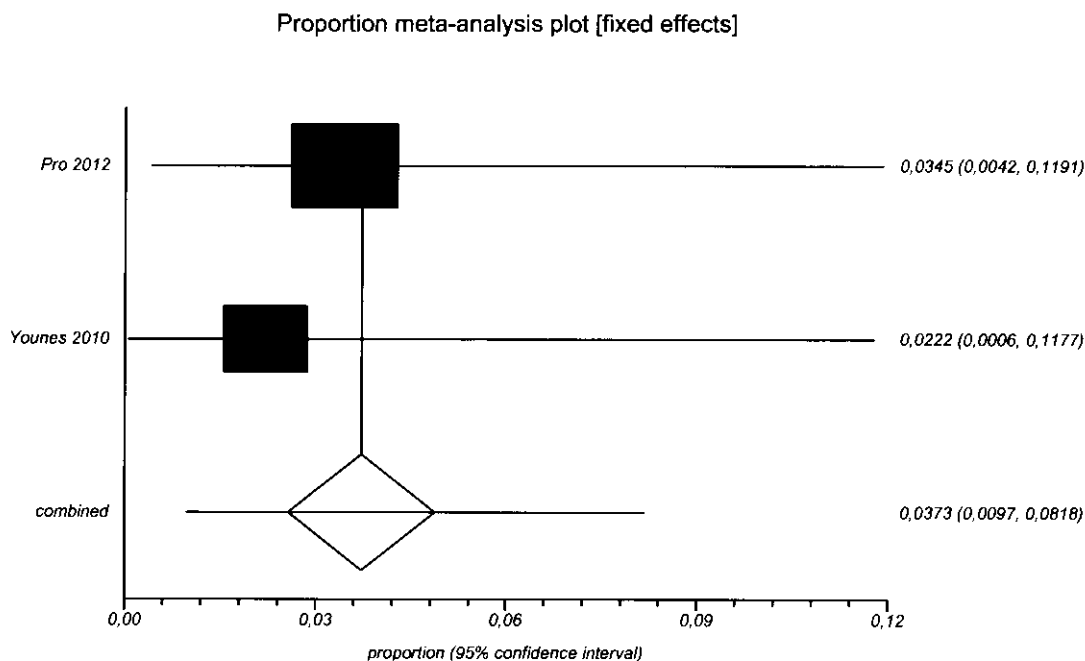
Ryc. 59

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania bólu kończyn dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych (wynik testu Q Cochrane: $p=0,8329$).



Ryc. 60

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania bólu kończyn co najmniej 3. stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych (wynik testu Q Cochrane: p=0,7814).



4.2.8.8.4 Ból stawów

Odsetki chorych na HL i sALCL, u których wystąpił ból stawów podczas stosowania brentuksymabu vedotin przedstawiono w Tab. 44. Raportowana częstość bólu stawów dowolnego stopnia zawierała się w przedziale od 11,1% do 27,3%.

Tab. 44

Częstość występowania bólu stawów dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.

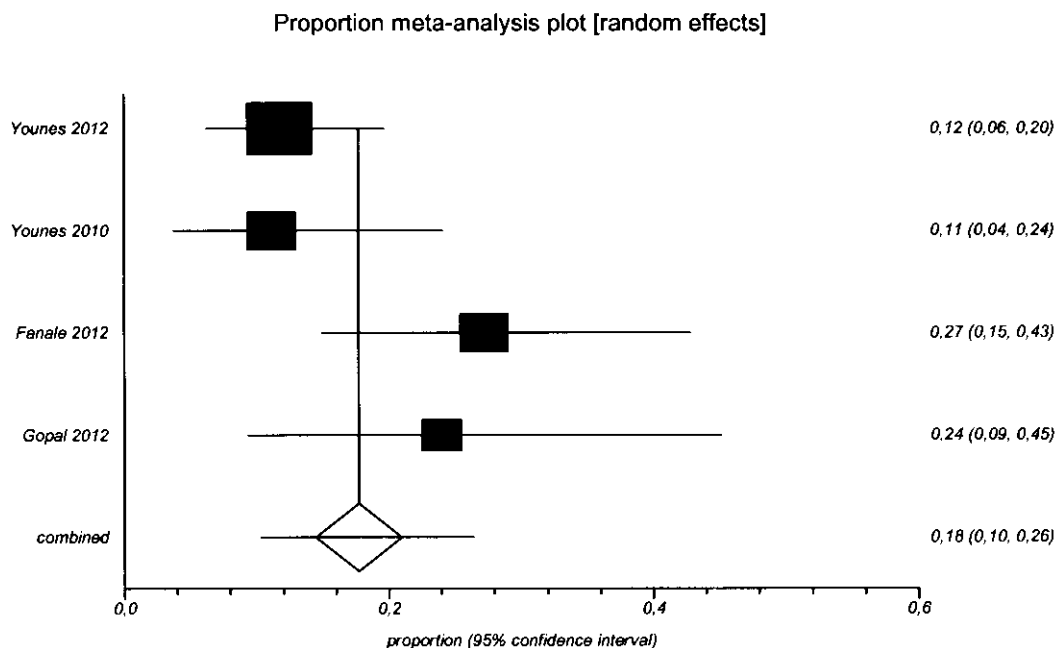
Badanie	n	N	%
Younes 2012	12	102	11,8
Younes 2010	5	45	11,1
Fanale 2012	12	44	27,3
Gopal 2012	6	25	24,0

Metaanaliza badań prospektywnych i retrospektywnych wykazała, że wśród chorych na HL i sALCL ryzyko wystąpienia bólu stawów dowolnego stopnia podczas terapii brentuksymabem vedotin wynosi 18% (95CI: 10% - 26%; Ryc. 61). Wynik metaanalizy ba-

dań prospektywnych był zbliżony do wyniku metaanalizy wszystkich badań (16%; 95CI: 8% - 26%; Ryc. 62).

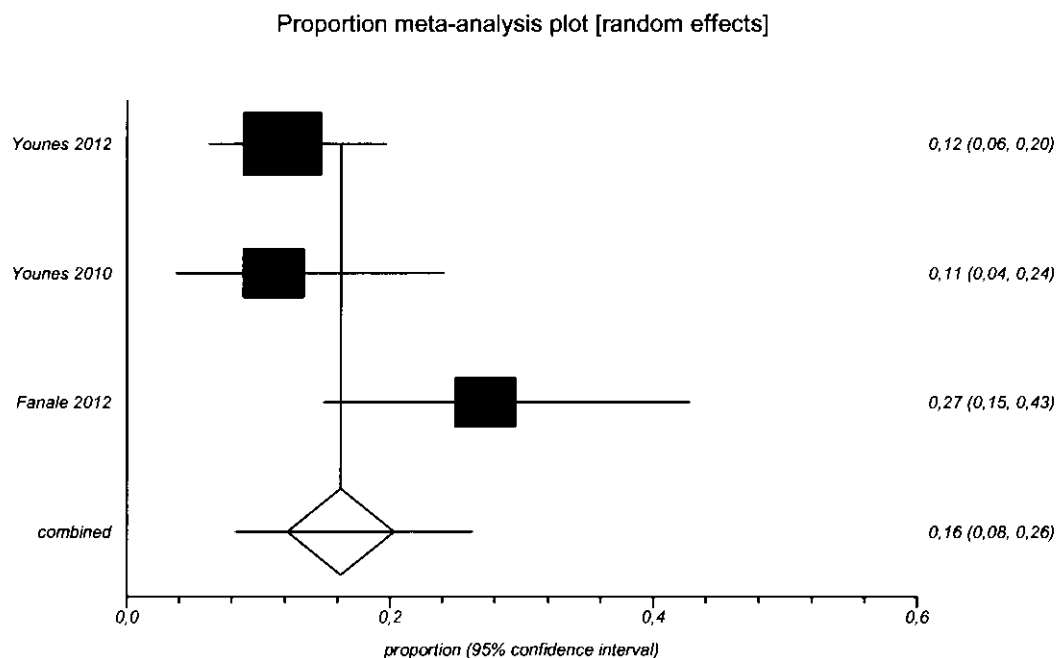
Ryc. 61

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania bólu stawów dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych ($I^2=56,6\%$).



Ryc. 62

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania bólu stawów dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych ($I^2=63,9\%$).



4.2.8.9 Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

4.2.8.9.1 Zmęczenie

Odsetki chorych na HL i sALCL, u których wystąpiło zmęczenie podczas leczenia brentuksymabem vedotin przedstawiono w Tab. 45. Częstość występowania zmęczenia dowolnego stopnia wahała się od 34,3% do 52,3%, natomiast częstość występowania zmęczenia co najmniej 3. stopnia wynosiła od 2,0% i 8,0%.

Tab. 45

Częstość występowania zmęczenia u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.

Badanie	n	N	%
Zmęczenie dowolnego stopnia			
Younes 2012	35	102	34,3
Pro 2012	22	58	37,9
Younes 2010	16	45	35,6
Fanale 2012	23	44	52,3
Gopal 2012	13	25	52,0

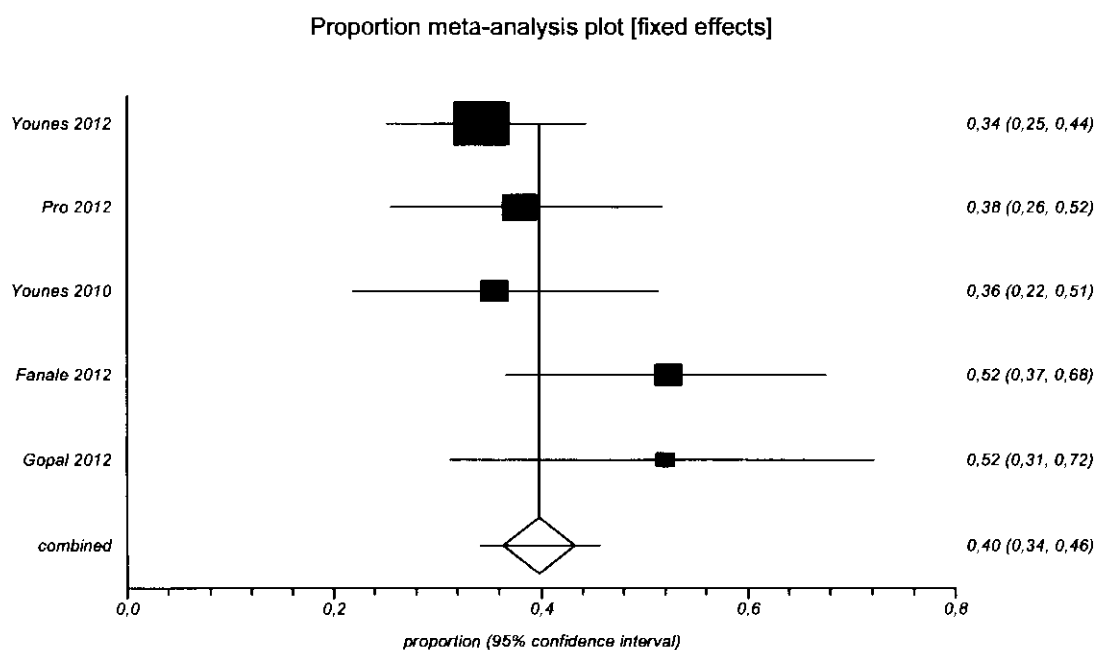
Badanie	n	N	%
Zmęczenie co najmniej 3. stopnia			
Younes 2012	2	102	2,0
Pro 2012	3	58	5,2
Rothe 2012	3	45	6,7
Gopal 2012	2	25	8,0

Metaanaliza wyników badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie wykazała, że wśród chorych na HL i sALCL ryzyko wystąpienia zmęczenia dowolnego stopnia podczas terapii brentuksymabem vedotin wynosi 40% (95CI: 34% - 46%; Ryc. 63). Wynik powyższej metaanalizy został poparty wynikiem metaanalizy badań prospektywnych (39%; 95CI: 33% - 45%; Ryc. 19).

W przypadku zmęczenia co najmniej 3. stopnia, metaanaliza wszystkich badań wykazała, że ryzyko wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego u chorych na HL i sALCL podczas terapii brentuksymabem vedotin wynosi 4,8% (95CI: 2,4% - 7,9%; Ryc. 65). Metaanaliza badań prospektywnych wykazała zbliżone ryzyko wystąpienia zmęczenia co najmniej 3. stopnia (3,6%; 95CI: 1,2% - 6,7%; Ryc. 66).

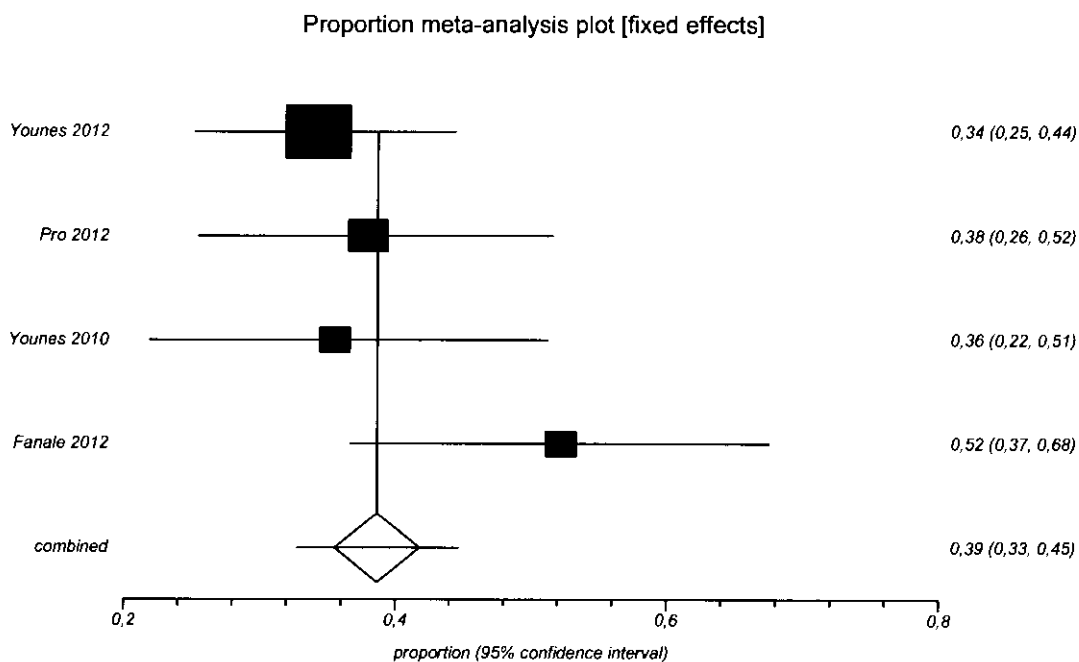
Ryc. 63

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania zmęczenia dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych ($I^2=33,2\%$).



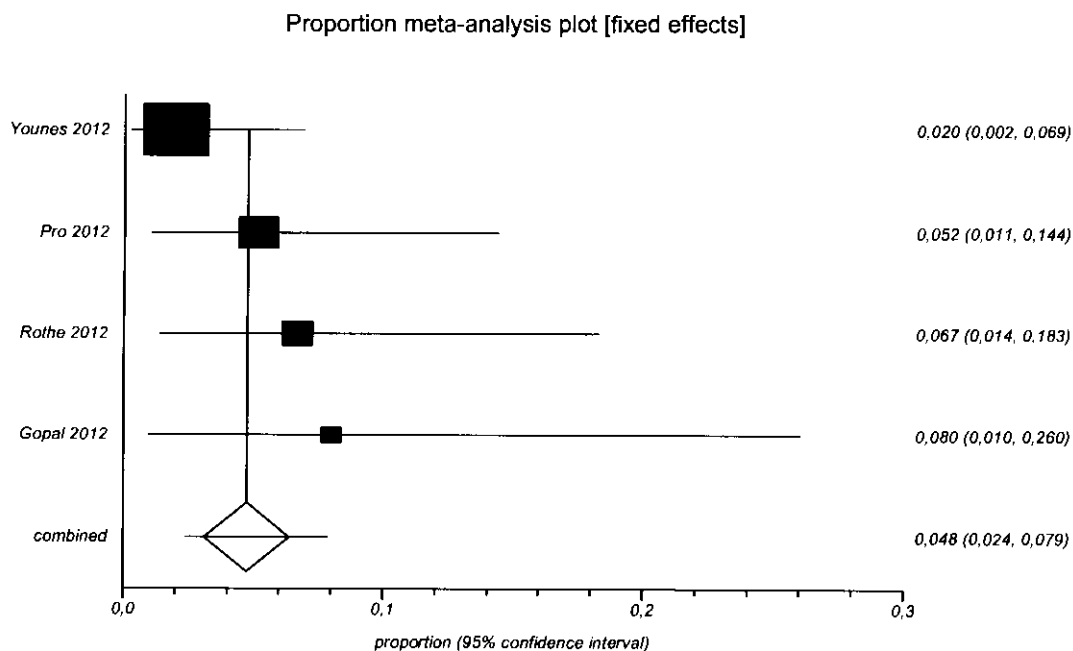
Ryc. 64

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania zmęczenia dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych ($I^2=30,3\%$).



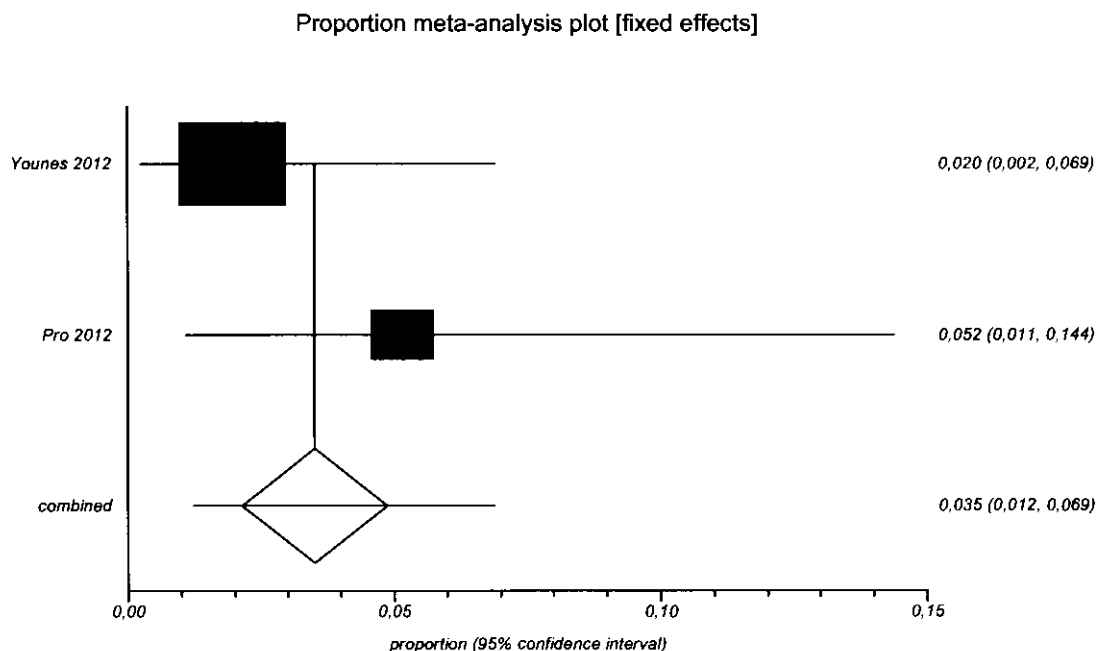
Ryc. 65

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania zmęczenia co najmniej 3. stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych ($I^2=12\%$).



Ryc. 66

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania zmęczenia co najmniej 3. stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych (wynik testu Q Cochrane: $p=0,2714$).



4.2.8.9.2 Gorączka

Odsetki chorych na HL i sALCL, u których wystąpiła gorączka podczas stosowania brentuksymabu vedotin przedstawiono w Tab. 46. Częstość występowania gorączki dowolnego stopnia zawierała się w przedziale od 13,7% do 52%, natomiast częstość występowania gorączki co najmniej 3. stopnia wynosiła od 2,0% i 8,0%.

Tab. 46

Częstość występowania gorączki u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.

Badanie	n	N	%
Gorączka dowolnego stopnia			
Younes 2012	14	102	13,7
Pro 2012	20	58	34,5
Younes 2010	15	45	33,3
Fanale 2012	11	44	25,0
Gopal 2012	13	25	52,0

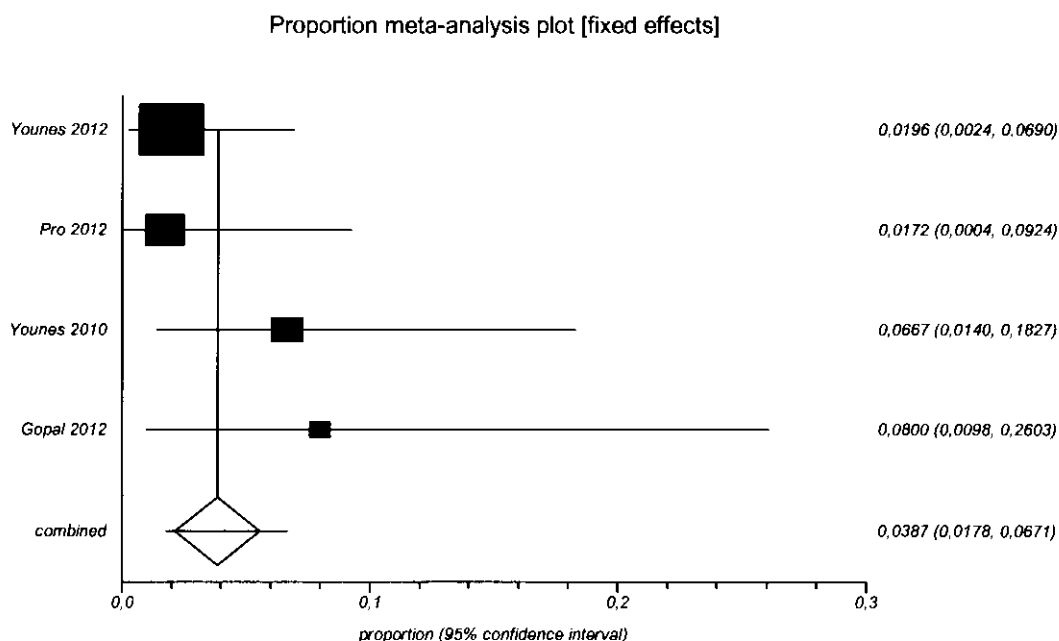
Badanie	n	N	%
Gorączka co najmniej 3. stopnia			
Younes 2012	2	102	2,0
Pro 2012	1	58	1,7
Younes 2010	3	45	6,7
Gopal 2012	2	25	8,0

Zarówno metaanaliza badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie, jak i metaanaliza wyłącznie badań prospektywnych, w których raportowano występowanie gorączki dowolnego stopnia wykazały dużą heterogeniczność danych, odpowiednio $I^2=80,3\%$ i $I^2=75,3\%$. Wykres powyższych metaanaliz w celach poglądowych przedstawiono w aneksie 8.8. W przypadku interpretacji wyników należy zachować szczególną rezerwę i krytycyzm.

W przypadku gorączki co najmniej 3. stopnia, metaanaliza wszystkich badań wykazała, że ryzyko wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego u chorych na HL i sALCL podczas terapii brentuksymabem vedotin wynosi 3,87% (95CI: 1,78% - 6,71%; Ryc. 67). Wynik metaanalizy wszystkich badań został poparty wynikiem metaanalizy badań prospektywnych (3,33%; 95CI: 1,33% - 6,19%; Ryc. 68).

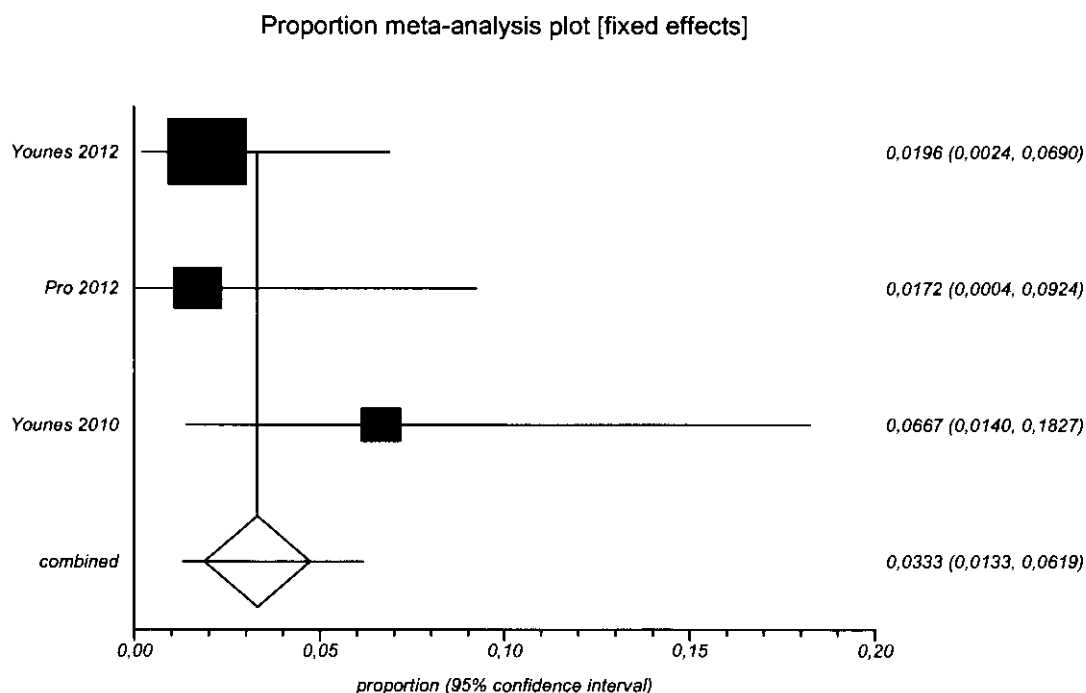
Ryc. 67

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania gorączki co najmniej 3. stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych ($I^2=19,2\%$).



Ryc. 68

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania gorączki co najmniej 3. stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych ($I^2=6,8\%$).



4.2.8.9.3 Dreszcze

Częstość występowania dreszczy wśród pacjentów chorych na HL i sALCL raportowano w badaniu Pro 2012 i badaniu Gopal 2012, Tab. 47. Odsetek pacjentów doświadczających dreszczy podczas stosowania brentuksymabu vedotin wyniósł 13,8% w badaniu prospektywnym i 24% w badaniu retrospektywnym.

Tab. 47

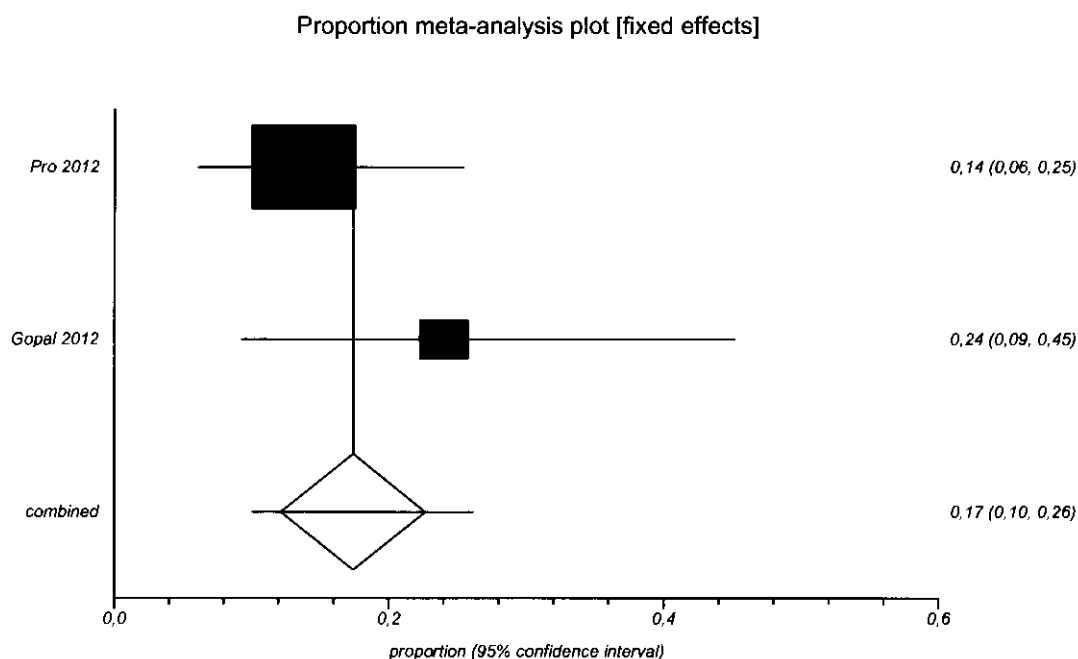
Częstość występowania dreszczy dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.

Badanie	n	N	%
Pro 2012	8	58	13,8
Gopal 2012	6	25	24,0

Metaanaliza badań wykazała, że ryzyko wystąpienia dreszczy u chorych na HL i sALCL podczas terapii brentuksymabem vedotin wynosi 17% (95CI: 10% - 26%; Ryc. 69).

Ryc. 69

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania dreszczy dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badania prospektywnego i retrospektywnego (wynik testu Q Cochrane: p=0,2544).



4.2.8.9.4 Obrzęki obwodowe

Częstość występowania obrzęków obwodowych wśród pacjentów chorych na HL i sALCL raportowano w dwóch badaniach prespektywnych Pro 2012 i Fanale 2012, Tab. 48. Odsetek pacjentów doświadczających obrzęków obwodowych podczas terapii brentuksymabem vedotin wynosił 12,1% i 15,9%.

Tab. 48

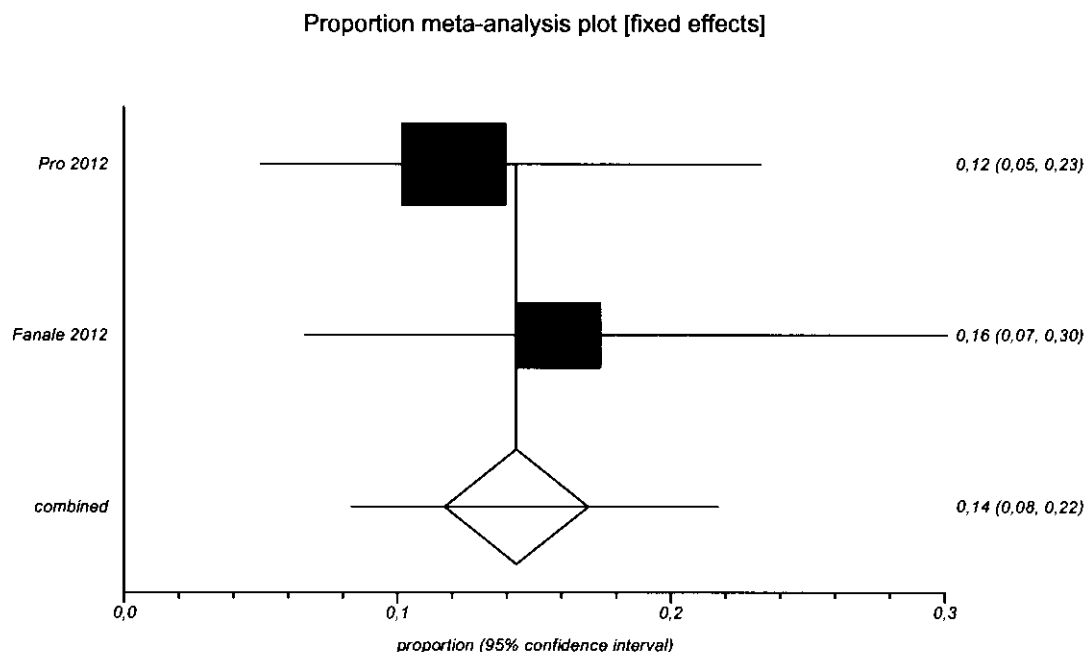
Częstość występowania obrzęków obwodowych dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.

Badanie	n	N	%
Pro 2012	7	58	12,1
Fanale 2012	7	44	15,9

Metaanaliza badań wykazała, że ryzyko wystąpienia obrzęków obwodowych u chorych na HL i sALCL podczas terapii brentuksymabem vedotin wynosi 14% (95CI: 8% - 22%; Ryc. 70).

Ryc. 70

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania obrzęków obwodowych dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych (wynik testu Q Cochrane: $p=0,5718$).



4.2.8.10 Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

4.2.8.10.1 Łysienie

Odsetki chorych na HL i sALCL, u których wystąpiło łysienie podczas stosowania brentuksymabu vedotin przedstawiono w Tab. 49. Częstość występowania łysienia dowolnego stopnia zawierała się w przedziale od 9,8% do 32%.

Tab. 49

Częstość występowania łysienia dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.

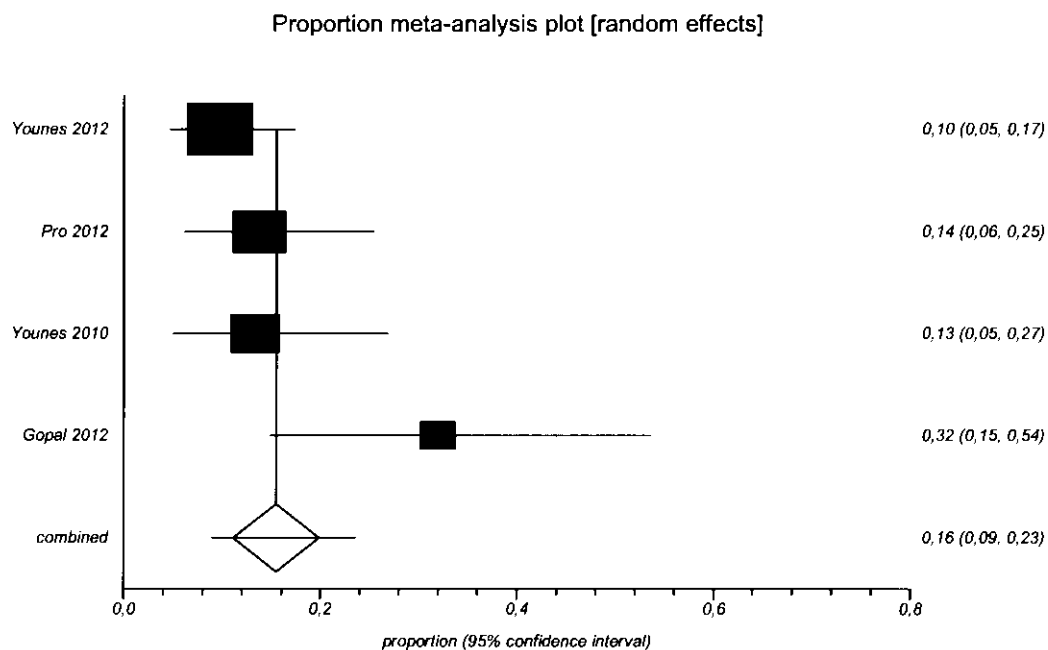
Badanie	n	N	%
Younes 2012	10	102	9,8
Pro 2012	8	58	13,8
Younes 2010	6	45	13,3
Gopal 2012	8	25	32,0

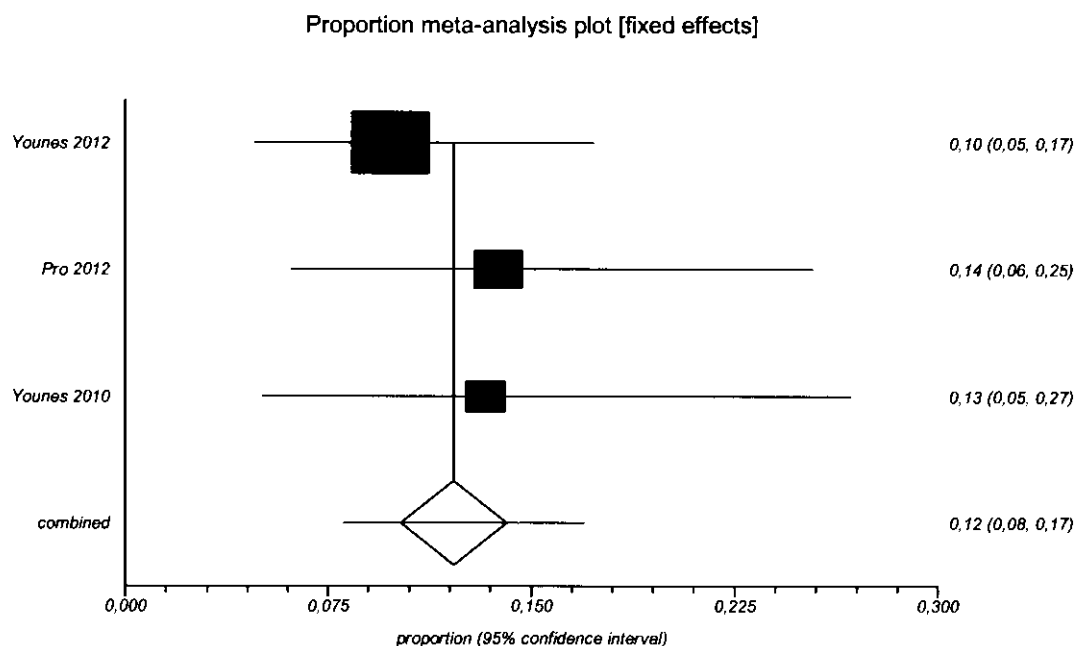
Metaanaliza wyników badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie wykazała, że wśród chorych na HL i sALCL ryzyko wystąpienia łysienia podczas terapii brentuksyma-

bem vedotin wynosi 16% (95CI: 9% - 23%; Ryc. 71). Wynik metaanalizy badań prospektywnych był zbliżony do wyniku metaanalizy wszystkich badań (12%; 95CI: 8% - 17%; Ryc. 72).

Ryc. 71

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania łysienia dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych ($I^2=55,1\%$).



Ryc. 72
Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania łysienia dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych ($I^2=0\%$).


4.2.8.10.2 Wysypka

Częstość występowania wysypki wśród pacjentów chorych na HL i sALCL raportowano w dwóch badaniach prospektywnych Pro 2012 i Fanale 2012, Tab. 50. Odsetek pacjentów doświadczających wysypki podczas stosowania brentuksymabu vedotin wyniósł 24,1% i 18,2%.

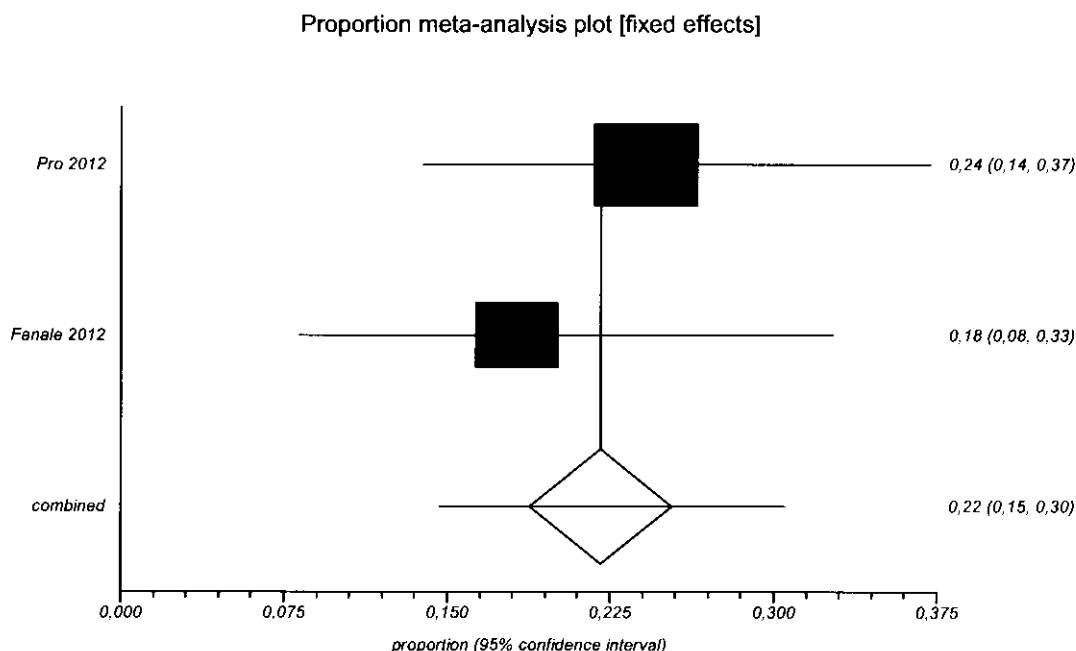
Tab. 50
Częstość występowania wysypki dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.

Badanie	n	N	%
Pro 2012	14	58	24,1
Fanale 2012	8	44	18,2

Metaanaliza badań wykazała, że ryzyko wystąpienia wysypki u chorych na HL i sALCL podczas terapii brentuksymabem vedotin wynosi 22% (95CI: 15% - 30%; Ryc. 73).

Ryc. 73

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania wysypki dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych (wynik testu Q Cochrane: p=0,4845).



4.2.8.10.3 Świąd

Odsetki chorych na HL i sALCL, u których wystąpił świąd podczas stosowania brentuksymabu vedotin przedstawiono w Tab. 45. Częstość występowania świądu dowolnego stopnia zawierała się w przedziale od 11,8% do 24,0%.

Tab. 51

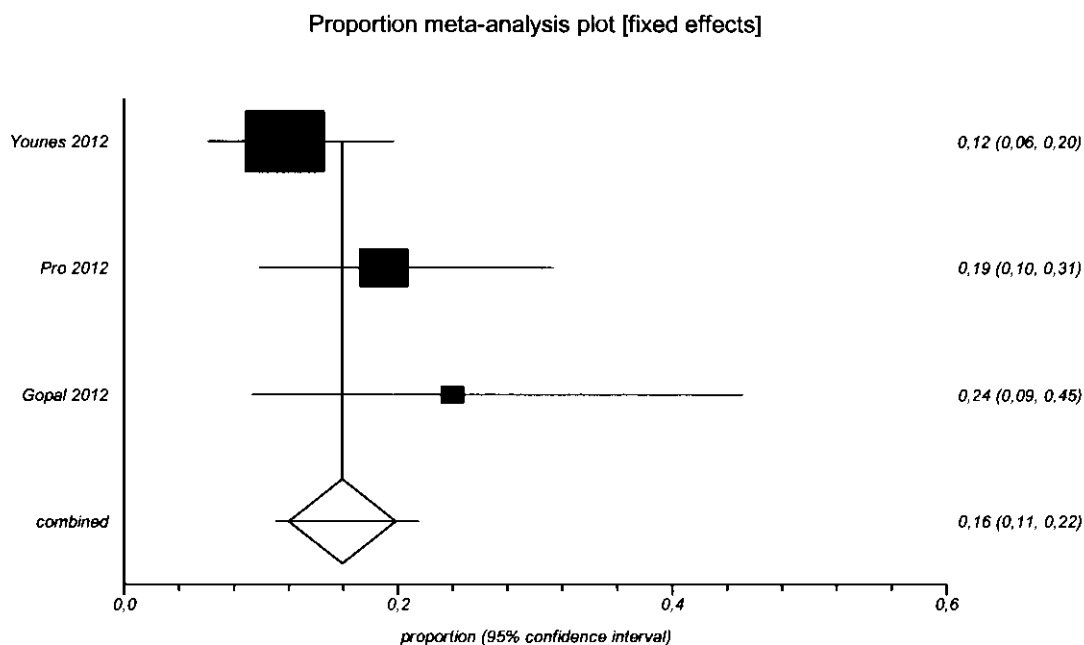
Częstość występowania świądu dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.

Badanie	n	N	%
Younes 2012	12	102	11,8
Pro 2012	11	58	19,0
Gopal 2012	6	25	24,0

Metaanaliza badań prospektywnych i retrospektywnych wykazała, że wśród chorych na HL i sALCL ryzyko wystąpienia świądu dowolnego stopnia podczas terapii brentuksymabem vedotin wynosi 16% (95CI: 11% - 20%; Ryc. 74). Wynik metaanalizy dwóch badań prospektywnych był zbliżony do wyniku metaanalizy wszystkich badań (15%; 95CI: 10% - 20%; Ryc. 75).

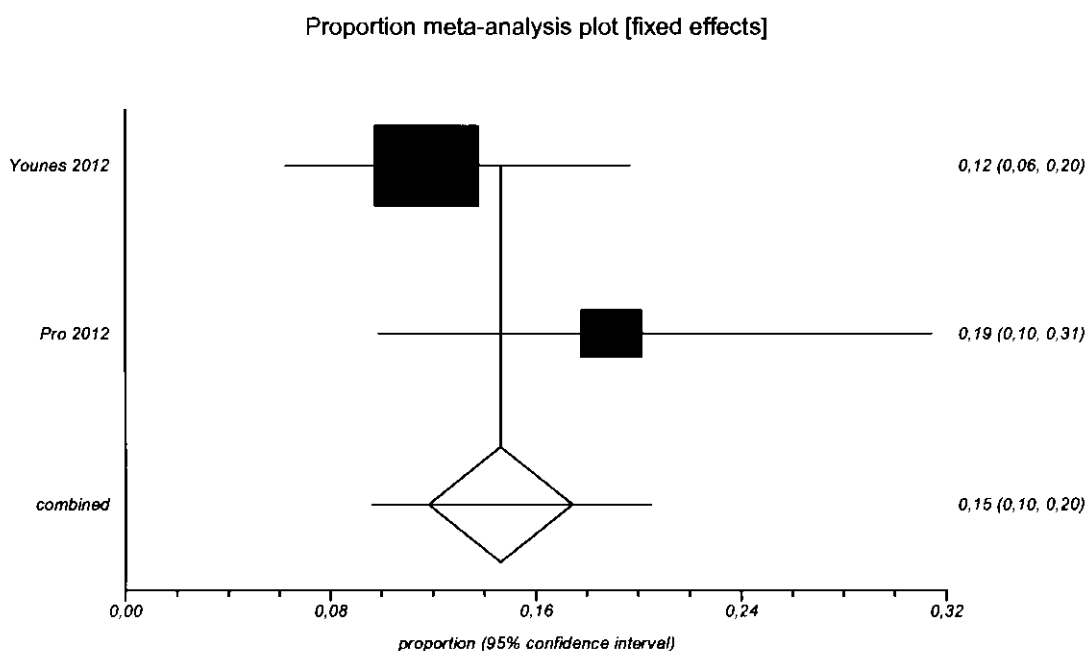
Ryc. 74

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania świądu dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych ($I^2=34,9\%$).



Ryc. 75

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania świądu dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych (wynik testu Q Cochrane: $p=0,2142$).



4.2.8.11 Problemy psychiczne

4.2.8.11.1 Bezsenność

Częstość występowania bezsenności wśród pacjentów chorych na HL i sALCL raportowano w dwóch badaniach prespektywnych Pro 2012 i Younes 2012, Tab. 52. Odsetek pacjentów doświadczających bezsenności podczas leczenia brentuksymabem vedotin wynosił 15,5% i 11,1%.

Tab. 52

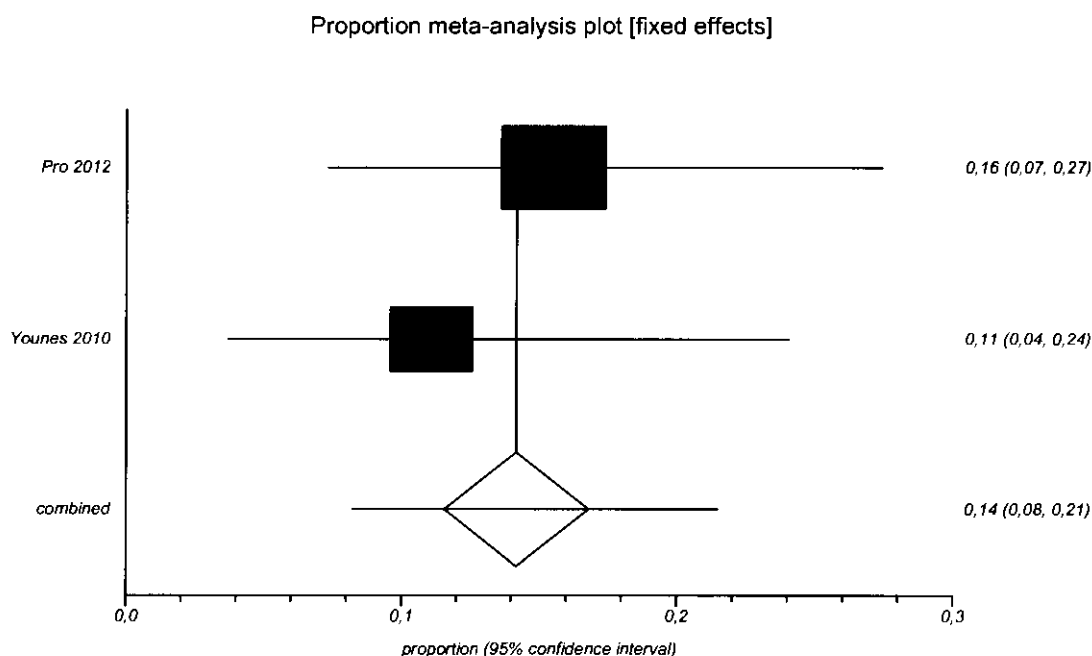
Częstość występowania bezsenności dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL podczas terapii brentuksymabem vedotin.

Badanie	n	N	%
Pro 2012	9	58	15,5
Younes 2010	5	45	11,1

Metaanaliza badań wykazała, że ryzyko wystąpienia bezsenności u chorych na HL i sALCL podczas terapii brentuksymabem vedotin wynosi 14% (95CI: 8% - 21%; Ryc. 76).

Ryc. 76

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania bezsenności dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych (wynik testu Q Cochrane: p=0,5416).



4.2.8.12 Inne zdarzenia niepożądane

Tab. 53 przedstawia częstość występowania zdarzeń niepożądanych raportowanych w pojedynczych badaniach. Zdarzeniami niepożądanymi dowolnego stopnia o największej częstości były poważne zdarzenia niepożądane łącznie (31,1%, Younes 2012) i ból gardła (28%, Gopal 2012). Wśród zdarzeń co najmniej 3. stopnia najczęściej występowało zapalenie płuc (8%; Gopal 2012).

Tab. 53
Częstość występowania innych zdarzeń niepożądanych u chorych na HL i sALCL podczas terapii brentuksymabem vedotin.

Zdarzenie niepożądane	Badanie	n	N	%
Poważne zdarzenia pożądate	Younes 2010	14	45	31,1
Ból brzucha dowolnego stopnia	Younes 2010	5	45	11,1
Ból brzucha 3. stopnia	Younes 2010	1	45	2,2
Skurcze mięśni dowolnego stopnia	Pro 2012	8	58	13,8
Skurcze mięśni 3. stopnia	Pro 2012	1	58	1,7
Wysięk opłucnowy dowolnego typu	Gopal 2012	5	25	20,0
Wysięk opłucnowy co najmniej 3. stopnia	Gopal 2012	1	25	4,0
Zapalenie płuc dowolnego stopnia	Gopal 2012	5	25	20,0
Zapalenie płuc co najmniej 3. stopnia	Gopal 2012	2	25	8,0
Tachykardia dowolnego typu	Younes 2010	5	45	11,1
Tachykardia 4 stopnia	Younes 2010	1	45	2,2
Spadek masy ciała	Pro 2012	8	58	13,8
Spadek masy ciała 3. stopnia	Pro 2012	2	58	3,4
Nocne poty	Younes 2010	6	45	13,3
Ból gardła	Gopal 2012	7	25	28,0

4.2.9 Podsumowanie bezpieczeństwa

Zestawienie zdarzeń niepożądanych brentuksymabu vedotin raportowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego przedstawiono w Tab. 55. Dodatkowo przeszukano strony internetowe URPL, EMA i FDA, w celu odnalezienia ostrzeżeń dotyczących stosowania brentuksymabu vedotin i informacji o niespodziewanych, poważnych zdarzeniach niepożądanych zgłaszanych podczas przyjmowania tego leku. Wyniki przeszukiwania przedstawiono w Tab. 54. Na stronie URPL i EMA nie odnaleziono doniesień o niespodziewanych, poważnych zdarzeniach niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania brentuksymabu vedotin, na stronie FDA odnaleziono jedno ostrzeżenie.

Tab. 54

Ostrzeżenia dotyczące stosowania brentuksymabu vedotin wydane przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków, FDA .

Ostrzeżenie	Data	Referencja
Odnotowano dwa dodatkowe przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML), rzadkiej lecz poważnej infekcji mózgu, która może prowadzić do śmierci. Choroba wystąpiła u osób leczonych brentuksymabem vedotin. Ostrzeżenie zostało umieszczone w CHPL. Dodatkowo w CHPL umieszczono informację, że jednoczesne podawanie bleomycyny i brentuksymabu vedotin powoduje toksyczność płucną.	13.01.2012	20

Tab. 55

Podsumowanie bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w leczeniu chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek.

Zdarzenie niepożądane	Badania prospektywne i retrospektywne łącznie			Badania prospektywne				
	Odsetek (%)	95CI	Liczba badań	N	Odsetek (%)	95CI	Liczba badań	
Przerywanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	.*	-	6	319	24	19 - 29	4	249
Zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia	58	51 - 65	3	185	56	48 - 64	2	160
Zaburzenia krwi i układu chłonnego								
Neutropenia dowolnego stopnia	21	16 - 27	4	230	20	15 - 26	3	205
Neutropenia co najmniej 3. stopnia	16	12 - 20	6	319	15	9 - 22	4	249
Trombocytopenia co najmniej 3. stopnia	10	7 - 14	5	275	10	6 - 15	3	205
Niedokrwistość dowolnego stopnia	21	12 - 31	2	70	17	bd	1	58
Niedokrwistość co najmniej 3. stopnia	9	6 - 13	4	216	8	5 - 12	3	191
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia								
Duszności dowolnego stopnia	.*	-	2	83	17	bd	1	58
Duszności co najmniej 3. stopnia	3	0,6 - 8,1	2	83	2	bd	1	58

Brentuksymab vedotin (Adcetris®) w leczeniu HL i sALCL - analiza kliniczna.

Zdarzenie niepożądane	Badania prospektywne i retrospektywne łącznie				Badania prospektywne			
	Odsetek (%)	95CI	Liczba badań	N	Odsetek (%)	95CI	Liczba badań	N
Kaszel dowolnego stopnia	.*	-	3	128	16	10 - 24	2	103
Infekcje górnych dróg oddechowych dowolnego stopnia	21	15 - 27	4	172	18	12 - 25	3	147
Zaburzenia żołądka i jelit								
Wymioty dowolnego stopnia	18	13 - 22	5	274	16	12 - 21	4	249
Wymioty co najmniej 3. stopnia	-	-	-	-	4	1,6 - 8,0	3	147
Zaparcia dowolnego stopnia	19	13 - 26	3	128	19	12 - 27	2	103
Zaparcia co najmniej 3. stopnia	3	0,6 - 8,1	2	83	2	bd	1	58
Biegunka dowolnego stopnia	25	20 - 30	5	274	24	19 - 29	4	249
Biegunka co najmniej 3. stopnia	-	-	-	-	5	1,5 - 9,6	2	102
Nudności dowolnego stopnia	38	30 - 47	5	274	37	27 - 47	4	249
Nudności co najmniej 3. stopnia	3	0,6 - 8,1	2	83	02	bd	1	58
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania								
Hiperglikemia co najmniej 3. stopnia	10	4 - 18	2	69	7	bd	1	44

Zdarzenie niepożądane	Badania prospektywne i retrospektywne łącznie				Badania prospektywne			
	Odsetek (%)	95CI	Liczba badań	N	Odsetek (%)	95CI	Liczba badań	N
Zmniejszenie apetytu dowolnego stopnia	21	14 - 28	3	127	19	12 - 27	2	102
Zmniejszenie apetytu co najmniej 3. stopnia	3	0,6 - 8,1	2	83	02	bd	1	58
Zaburzenia układu nerwowego								
Obwodowa neuropatia czuciowa dowolnego stopnia	45	35 - 56	5	274	.*	-	3	204
Obwodowa neuropatia czuciowa co najmniej 3. stopnia	10	6,5 - 14,3	4	229	11	7 - 15	3	204
Obwodowa neuropatia ruchowa dowolnego stopnia	-	-	-	-	11	bd	1	102
Obwodowa neuropatia ruchowa co najmniej 3. stopnia	-	-	-	-	03	0,8 - 6,1	2	146
Ból głowy dowolnego stopnia	22	16 - 28	4	172	20	14 - 26	3	147
Ból głowy co najmniej 3. stopnia	-	-	-	-	2	bd	1	58
Zawroty głowy dowolnego stopnia	-	-	-	-	16	10 - 24	3	102
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej								
Ból pleców dowolnego stopnia	20	13 - 28	3	114	18	10 - 26	2	89
Ból pleców co najmniej 3. stopnia	4	0,7 - 9,7	2	70	2	bd	1	45

Brentuksymab vedotin (Adcetris®) w leczeniu HL i sALCL - analiza kliniczna.

Zdarzenie niepożądane	Badania prospektywne i retrospektywne łącznie				Badania prospektywne			
	Odsetek (%)	95CI	Liczba badań	N	Odsetek (%)	95CI	Liczba badań	N
Ból mięśni dowolnego stopnia	18	11 - 26	4	229	15	10 - 20	3	204
Ból mięśni co najmniej 3. stopnia	-	-	-	-	2	bd	1	58
Ból kończyn dowolnego stopnia	-	-	-	-	13	8 - 20	2	103
Ból kończyn co najmniej 3. stopnia	-	-	-	-	4	1,0 - 8,2	2	103
Ból stawów dowolnego stopnia	18	10 - 26	4	216	16	8 - 26	3	191
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania								
Zmęczenie dowolnego stopnia	40	34 - 46	5	274	39	33 - 45	4	249
Zmęczenie co najmniej 3. stopnia	5	2,4 - 7,9	4	230	3,5	1,2 - 6,9	2	160
Gorączka dowolnego stopnia	-*	-	-	-	-*	-	4	249
Gorączka co najmniej 3. stopnia	4	1,8 - 6,7	4	230	3	1,3 - 6,2	3	205
Dreszcze dowolnego stopnia	17	10 - 26	2	83	14	bd	1	58
Obrzęki obwodowe dowolnego stopnia	-	-	-	-	14	8 - 22	2	102
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej								
Łysienie dowolnego stopnia	16	9 - 23	4	230	12	8 - 17	3	205

Zdarzenie niepożądane	Badania prospektywne i retrospektywne łącznie				Badania prospektywne			
	Odsetek (%)	95CI	Liczba badań	N	Odsetek (%)	95CI	Liczba badań	N
Wysypka dowolnego stopnia	-	-	-	-	22	15 - 30	2	102
Świąd dowolnego stopnia	16	11 - 22	3	185	15	10 - 20	2	160
Problemy psychiczne								
Bezsenność dowolnego stopnia	-	-	-	-	14	8 - 21	2	103
Inne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach								
Poważne zdarzenia pożądate	-	-	-	-	31	bd	1	45
Ból brzucha dowolnego stopnia	-	-	-	-	11	bd	1	45
Ból brzucha 3. stopnia	-	-	-	-	2	bd	1	45
Skurcze mięśni dowolnego stopnia	-	-	-	-	14	bd	1	58
Skurcze mięśni 3. stopnia	-	-	-	-	2	bd	1	58
Wysięk opłucnowy dowolnego typu	20	bd	1	25	-	-	-	-
Wysięk opłucnowy co najmniej 3. stopnia	4	bd	1	25	-	-	-	-
Zapalenie płuc dowolnego stopnia	20	bd	1	25	-	-	-	-
Zapalenie płuc co najmniej 3. stopnia	8	bd	1	25	-	-	-	-

Brentuksymab vedotin (Adcetris®) w leczeniu HL i sALCL - analiza kliniczna.

Zdarzenie niepożądane	Badania prospektywne i retrospektywne łącznie				Badania prospektywne			
	Odsetek (%)	95CI	Liczba badań	N	Odsetek (%)	95CI	Liczba badań	N
Tachykardia dowolnego typu	-	-	-	-	11	bd	1	45
Tachykardia 4 stopnia	-	-	-	-	2	bd	1	45
Spadek masy ciała	-	-	-	-	14	bd	1	58
Spadek masy ciała 3. stopnia	-	-	-	-	3	bd	1	58
Nocne poty	-	-	-	-	13	bd	1	45
Ból gardła	28	bd	1	25	-	-	-	-
*metaanaliza wykazała dużą heterogeniczność wyników badań (I ² >75%, wynik Q-test Cochrane p<0,05)								

5 OGRANICZENIA ANALIZY

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w terapii nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina została przeprowadzona na podstawie wszystkich dostępnych dowodów naukowych. Jedynymi odnalezionymi badaniami pierwotnymi były opisy serii przypadków (badanie *pretest/posttest*). Badania prospektywne miały charakter badań quasi-eksperymentalnych, gdyż próbowano w nich stworzyć warunki eksperymentalne, pomimo braku randomizacji. Mimo to, wiarygodność powyższych badań jest mniejsza niż badań jakiegokolwiek typu, ale z grupą kontrolną.

Dużym ograniczeniem analizy jest brak danych z randomizowanych badań klinicznych oraz badań obserwacyjnych. Żadne z włączonych badań nie miało grupy kontrolnej, dlatego nie można oszacować efektu leczenia brentuksymabem vedotin względem innej terapii przeciwnowotworowej bądź placebo stosowanych równocześnie. Żadne z zakwalifikowanych badań nie było zaślepione.

Włączone badania różniły się sposobem gromadzenia danych. W pięciu badaniach wyniki skuteczności i bezpieczeństwa terapii brentuksymabem vedotin zbierano w trakcie trwania obserwacji (prospektywne), w dwóch analizowano dane już wcześniej zgromadzone (retrospektywnie). Oprócz sposobu gromadzenia danych, niejednorodność badań wynikała również z różnicy w wielkości populacji oraz czasu obserwacji pacjentów.

Populacja w zakwalifikowanych do przeglądu badaniach wyniosła 324 pacjentów, w tym 257 pacjentów chorych na chłoniaka Hodgkina, 65 chorych na układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek oraz 2 pacjentów z innym chłoniakiem z komórek T. Mimo, iż populacja nie jest duża to odwzorowuje zapadalność na chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek w Polsce. W Polsce w 2010 roku odnotowano 706 nowych przypadków chłoniaka Hodgkina, wśród których 126 osób spełniałoby kryteria włączenia do badań klinicznych uwzględnionych w przeglądzie. Zapadalność na sALCL w Polsce wynosi 31 osób. Liczba chorych z sALCL uwzględniona w przeglądzie jest zbliżona do odsetka nowozdiagnozowanych przypadków sALCL w Polsce w ciągu 2 lat.

Kolejnym ograniczeniem jest mała liczba badań brentuksymabu vedotin. Skuteczność leku w terapii HL analizowano na podstawie wyników 5 badań, natomiast w sALCL tylko jednego badania, co uniemożliwia zweryfikowanie uzyskanego efektu.

6 DYSKUSJA

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin (Adcetris®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (URPL, EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Nie stosowano ograniczeń co do projektu badań pierwotnych.

W wyniku przeprowadzonego procesu przeszukiwania do raportu włączono 7 badań pierwotnych (5 prospektywnych i 2 retrospektywne), 2 przeglądy systematyczne, 7 wytycznych postępowania klinicznego: 4 w terapii chłoniaka Hodgkina i 3 w terapii układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek.

Badania pierwotne włączone do analizy były niekontrolowane, wieloośrodkowe i przeprowadzone bez zaślepienia. Zgodnie z wytycznymi AOTM stanowią typ badania IVA (opis serii przypadków - badanie *pretest/posttest*).

W badaniach wzięło udział 324 pacjentów, w tym 257 pacjentów chorych na chłoniaka Hodgkina, 65 chorych na układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek oraz 2 pacjentów z innym chłoniakiem z komórek T. Wiek pacjentów wahał się od 12 do 87 lat. Stan sprawności pacjentów oceniony skalą ECOG wynosił 0, 1 lub 2. Każdy z pacjentów przeszedł co najmniej jedną wcześniejszą chemioterapię. Odsetek pacjentów po przeszczepie komórek macierzystych wahał się od 26% do 100%.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami *Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)* Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku.

Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

6.2.1 Skuteczność

Skuteczność brentuksymabu vedotin w terapii chłoniaka Hodgkina została oceniona na podstawie danych z 6 niekontrolowanych badań przeprowadzonych metodą otwartą. Metaanaliza 5 badań wykazała prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie

(całkowitej lub częściowej remisji) brentuksymabem vedotin równe 60% (95CI: 47% - 72%). Wynik metaanalizy trzech badań prospektywnych był zbliżony do wyniku metaanalizy wszystkich badań (61%; 95CI: 39% - 81%). Czas trwania obiektywnej odpowiedzi raportowany w jednym badaniu wyniósł m. 6,7 miesiąca (95CI: 3,6 - 14,8). W metaanalizie 4 badań, częstość całkowitej remisji choroby po terapii brentuksymabem vedotin wyniosła 31% (95CI: 25% - 38%), a w metaanalizie 2 badań prospektywnych 34% (95CI: 25% - 42%). Oszacowane prawdopodobieństwo częściowej remisji wyniosło 31% (95CI: 20% - 43%, metaanaliza 5 badań) i 38% (95CI: 30% - 47%, metaanaliza 3 badań prospektywnych). W żadnym z trzech badań raportujących całkowite przeżycie, mediana OS nie została osiągnięta, natomiast oszacowany w badaniu Younes 2012 24-miesięczny współczynnik przeżycia wyniósł 65%. Mediana czasu wolnego od progresji choroby wyniosła 5,6 miesiąca w badaniu prospektywnym Younes 2012 oraz 8 miesięcy i 7,8 miesiąca w badaniach retrospektywnych Rothe 2012, Gopal 2012. Metaanaliza dwóch badań prospektywnych wykazała prawdopodobieństwo redukcji wielkości nowotworu po terapii brentuksymabem vedotin równe 93% (95CI: 87% - 97%). Oszacowane prawdopodobieństwo uzyskania stabilizacji choroby wyniosło 28% dla 4 badań (95CI: 21% - 34%) i 24% dla 2 badań prospektywnych (95CI: 17%; 32%). Ryzyko progresji choroby u pacjentów z HL wyniosło 6% (95CI: 3,3% - 10,3%, metaanaliza 4 badań) i 4% (95CI: 1,2% - 8,4%, metaanaliza dwóch badań prospektywnych).

Dane dotyczące skuteczności brentuksymabu vedotin w terapii układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek, sALCL odnotowano w jednym prospektywnym badaniu włączonym do przeglądu systematycznego (Pro 2012). W powyższym badaniu 86% pacjentów uzyskało obiektywną odpowiedź na leczenie (95CI: 75% - 94%). Mediana czasu odpowiedzi na leczenie wyniosła 13,2 miesiąca (zakres 0,1-27,7+). Całkowitą remisję choroby odnotowano u 57% pacjentów (95CI: 43% - 70%), a częściową remisję u 29% chorych na sALCL. W grupie pacjentów, którzy uzyskali CR ponad połowa (18 z 34 osób) miała nadal całkowitą remisję podczas trwania badania. Mediana czasu całkowitego przeżycia w badaniu nie została osiągnięta (mediana czasu obserwacji w badaniu wynosiła 22,8 miesiąca), a mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 14,6 miesiąca. Po terapii brentuksymabem vedotin u 97% pacjentów odnotowano redukcję wielkości nowotworu, 3% pacjentów uzyskało stabilizację choroby a u 5% chorych wystąpiła progresja choroby.

W badaniach II fazy (Younes 2012 i Pro 2012) przeprowadzono wcześniej zaplanowane porównanie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby po ostatniej terapii w porównaniu z czasem uzyskanym po leczeniu brentuksymem vedotin. Analiza przeprowadzona przez autorów badania Younes 2012 wykazała, że u pacjentów cierpiących na chłoniaka Hodgkina terapia brentuksymabem vedotin znamienne wydłuża PFS ($p < 0,001$) i zmniejsza o 59% ryzyko progresji choroby lub zgonu w porównaniu z wcześniejszą terapią systemową (HR=0,41). Natomiast autorzy badania Pro 2012 wykazali, że u chorych na sALCL terapia brentuksymabem vedotin znamienne wydłuża PFS

($p < 0,001$) i zmniejsza o 52% ryzyko progresji choroby lub zgonu w porównaniu z ostatnią terapią, włączając ASCT (HR=0,41).

6.2.2 Bezpieczeństwo

Analizę bezpieczeństwa stosowania brentuksymabu vedotin przeprowadzono uwzględniając wszystkie zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.

Zdarzeniami niepożądanymi dowolnego stopnia, których ryzyko wystąpienia u chorych na HL i sALCL podczas terapii brentuksymabem wyniosło co najmniej 20% były:

- neutropenia (metaanaliza 5 badań: 21%, 95CI: 16% - 27%; metaanaliza 3 badań prospektywnych: 20%, 95CI: 15%; 26%);
- niedokrwistość (metaanaliza 2 badań: 21%, 95CI: 12% - 31%; wynik 1 badania prospektywnego: 17%);
- infekcje górnych dróg oddechowych (metaanaliza 3 badań prospektywnych 18%, 95CI: 12% - 25%);
- biegunka (metaanaliza 5 badań: 25%, 95CI: 20% - 30%; metaanaliza 3 badań prospektywnych: 24%, 95CI: 19 - 29%);
- nudności (metaanaliza 5 badań: 38%; 95CI: 30% - 47%; metaanaliza 4 badań prospektywnych: 37%, 95CI: 27% - 47%);
- zmniejszenie apetytu (metaanaliza 3 badań: 21%, 95CI: 14% - 28%; metaanaliza 2 badań prospektywnych: 19%, 95CI: 12% - 27);
- obwodowa neuropatia czuciowa (metaanaliza 5 badań: 45%, 95CI: 35% - 56%; metaanaliza badań prospektywnych wykazała dużą heterogeniczność danych $I^2=75,1\%$);
- ból głowy (metaanaliza 4 badań 22%, 95CI: 16% - 28%; metaanaliza 3 badań prospektywnych: 20%, 95CI: 10% - 24%);
- ból pleców (metaanaliza 3 badań: 20%, 95CI: 13% - 28%; metaanaliza 2 badań prospektywnych: 18%, 95CI: 10% - 26%);
- zmęczenie (metaanaliza 5 badań: 40%, 95CI: 34% - 46%; metaanaliza 4 badań prospektywnych: 39%, 95CI: 33% - 45%);
- wysypka (metaanaliza 2 badań prospektywnych: 22%, 95CI: 15% - 30%);
- poważne zdarzenia niepożądane (wynik 1 badania prospektywnego: 31%);
- wysięk opłucnowy (wynik 1 badania prospektywnego: 20%);
- zapalenie płuc (wynik 1 badania prospektywnego: 20%);
- ból gardła (wynik 1 badania prospektywnego: 28%).

Dodatkowo częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych wyniosła 24% (95CI: 19% - 29%), (metaanaliza 4 badań prospektywnych).

Natomiast zdarzeniami niepożądanymi co najmniej 3. stopnia, których ryzyko wystąpienia u chorych na HL i sALCL podczas terapii brentuksymabem wyniosło co najmniej 5% były:

- neutropenia (metaanaliza 6 badań: 16%, 95CI: 12% - 20%; metaanaliza 4 badań prospektywnych: 15%, 95CI: 9% - 22%);
- obwodowa neuropatia czuciowa (metaanaliza 4 badań: 10%, 95CI: 6,5% - 14,3%; metaanaliza 3 badań prospektywnych: 11%, 95CI: 7% - 15%);
- trombocytopenia (metaanaliza 5 badań: 10%, 95CI: 7% - 14%; metaanaliza 3 badań prospektywnych: 10%, 95CI: 6% - 15%);
- hiperglikemia (metaanaliza 2 badań: 10%, 95CI: 4% - 18%; wynik 1 badania prospektywnego: 7%);
- niedokrwistość (metaanaliza 4 badań: 9%, 95CI: 6% - 13%; metaanaliza 3 badań prospektywnych: 8%, 95CI: 5% - 12%);
- biegunka (metaanaliza 2 badań prospektywnych: 5%, 95CI: 1,5% - 9,6%);
- zmęczenie (metaanaliza 4 badań: 5%, 95CI: 2,4% - 7,9%; metaanaliza 2 badań prospektywnych: 3,5%, 95CI: 1,2% - 6,9%);
- zapalenie płuc (wynik 1 badania retrospektywnego: 8%).

Dodatkowo ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego co najmniej 3. stopnia podczas terapii brentuksymabem vedotin wyniosło 58% (95CI: 51% - 65%; wynik metaanalizy 3 badań) oraz 56% (95CI: 48% - 64%; wynik metaanalizy 2 badań prospektywnych).

Wyniki przedłużonej terapii brentuksymabem vedotin pacjentów chorych na HL i sALCL (>16 cykli, badanie Forero-Torres 2011, N=15) wykazały ryzyko wystąpienia obwodowej neuropatii czuciowej równe 73%; zmęczenia – 53%; infekcji górnych dróg oddechowych – 53%; kaszlu – 40%; łysienia, biegunki, neutropenii i gorączki > 30%. Profil bezpieczeństwa brentuskymabu vedotin nie różnił się znacznie od oszacowanego w okresie poniżej 16 cykli leczenia.

W celu pełnej oceny bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin przeszukano strony Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, URPL Europejskiej Agencji Leków, EMA i Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków, FDA. Na stronie URPL i EMA nie odnaleziono doniesień o niespodziewanych, poważnych zdarzeniach niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania leku. Na stornie FDA odnaleziono informację o odnotowaniu dodatkowych dwóch przypadków postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii podczas terapii brentuksymabem vedotin oraz o niebezpieczeństwie wystąpienia toksyczności płucnej w przypadku leczenia skojarzonego brentuksymabem vedotin i bleomycyną.

6.3 Wyniki innych analiz

Do dnia 6.02.2013 r. odnaleziono 7 wytycznych postępowania klinicznego: 4 w terapii chłoniaka Hodgkina i 3 w terapii układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek oraz 2 przeglądy systematyczne. Dane z przeglądów systematycznych opublikowano wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.

Według aktualnych wytycznych w leczeniu HL i sALCL najczęściej stosuje się chemioterapię oraz radioterapię. Dobór leków w chemioterapii oraz zastosowanie radioterapii uzależnione jest od stopnia zaawansowania choroby, typu nowotworu oraz odpowiedzi na wcześniejsze leczenie. W przypadku niepowodzenia terapii pierwszego rzutu rekomenduje się zastosowanie chemioterapii wysokodawkowej wspomaganej transplantacją komórek krwiotwórczych. U osób z chorobą chemooporną, a także w nawrocie po auto-transplantacji rekomendowana jest allotransplantacja lub leczenie paliatywne.

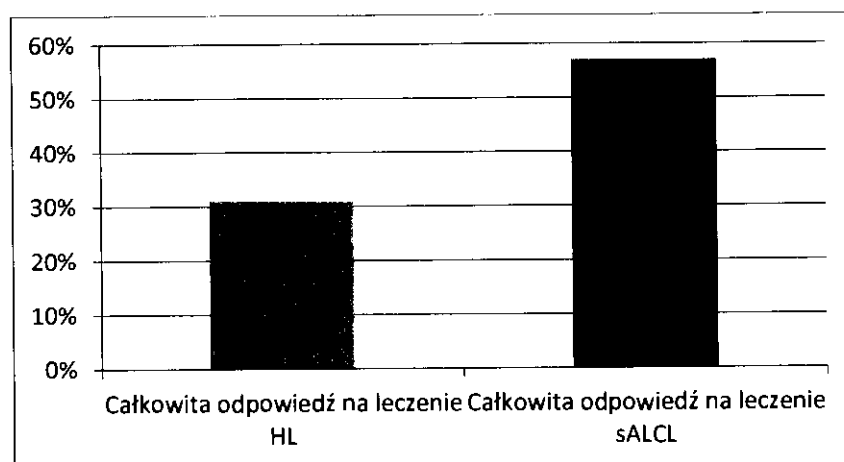
Włączone do opracowania wytyczne National Comprehensive Cancer Network rekomendują stosowanie brentuksymabu vedotin u pacjentów z szybko rozwijającym się chłoniakiem Hodgkina po chemioterapii wysokodawkowej wspomaganej autologicznym przeszczepem komórek macierzystych lub przynajmniej dwóch wcześniejszych chemioterapiach. Natomiast u pacjentów chorych na sALCL brentuksymab vedotin jest zalecany jako terapia drugiego rzutu niezależnie od kwalifikacji do przeszczepu komórek krwiotwórczych.

Dodatkowo odnaleziono abstrakt konferencyjny (Karuturi 2012²¹) przedstawiający porównanie całkowitego przeżycia pacjentów z nawrotowym HL po ASCT leczonych brentuksymabem vedotin (102 osoby), z historyczną grupą przed rozpoczęciem terapii brentuksymabem vedotin (756 pacjentów). W publikacji Karuturi 2012 wykazano, że w grupie pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem Hodgkina po ASCT leczonych brentuksymabem vedotin czas całkowitego przeżycia jest dłuższy w porównaniu z historyczną grupą kontrolną. Mediana całkowitego przeżycia w grupie leczonych brentuksymabem vedotin wyniosła 91,49 miesięcy, a w grupie nieleczonych tym lekiem wyniosła 27,99 miesięcy ($p < 0,0001$).

7 WNIOSKI

Brentuksymab vedotin jest koniugatem przeciwciała i leku transportującym lek przeciwnowotworowy bezpośrednio do komórek nowotworowych z ekspresją CD30. W klasycznym HL i sALCL komórki nowotworowe wykazują stałą ekspresję antygenów CD30 na ich powierzchni, co czyni CD30 celem interwencji terapeutycznej.

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że terapia brentuksymabem vedotin prowadzi do uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie u 60% chorych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem Hodgkina oraz u 86% chorych z nawrotowym lub opornym układowym chłoniakiem z dużych komórek. Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskało, odpowiednio, 31 i 57% chorych.



Całkowite przeżycie pacjentów chorych na chłoniaka Hodgkina po terapii brentuksymabem vedotin raportowano w trzech badaniach. W żadnym z badań mediana czasu całkowitego przeżycia nie została osiągnięta. Również analiza przeżycia z wydłużonej fazy badania Younes 2012 przez kolejne 7 miesięcy wykazała, że szacowana mediana nie została osiągnięta, a na krzywej przeżycia pomiędzy 27 i 30 miesiącem terapii zaobserwowano plateau.

Natomiast toksyczność leku była niewielka i poddająca się leczeniu.

Brentuksymab vedotin jest skierowany do pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie HL lub sALCL, którym według aktualnie obowiązujących zasad postępowania terapeutycznego proponuje się z reguły terapię paliatywną.

8 ANEKS

8.1 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 6.02.2013 r.

1.	Hodgkin Disease [MeSH Terms]	30056
2.	Hodgkin* Disease [tw]	44899
3.	Hodgkin* Lymphoma [tw]	52898
4.	Hodgkin* Granuloma [tw]	659
5.	Malignant Lymphogranuloma*[tw]	366
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	73150
7.	Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic [MeSH Terms]	1127
8.	Anaplastic Large-Cell Lymphoma* [tw]	2125
9.	Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma [tw]	83
10.	CD30-Positive Anaplastic Large-Cell Lymphoma [tw]	71
11.	CD30+ Anaplastic Large-Cell Lymphoma [tw]	99
12.	Ki-1 Lymphoma* [tw]	176
13.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	2521
14.	#6 OR #13	74717
17.	Adcetris [tw]	4
18.	brentuximab vedotin [tw]	69
15.	cAC10-vcMMAE [tw]	47
16.	SGN-35 [tw]	24
19.	#15 OR #16 OR #17 OR #18	89
20.	#14 AND #19	70

8.2 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w bazie EMBASE na dzień 6.02.2013 r.

1.	'Hodgkin Disease'/exp	43782
2.	'Hodgkin\$ Disease'	44070
3.	'Hodgkin\$ Lymphoma'	13388
4.	'Hodgkin\$ Granuloma'	3
5.	'Malignant Lymphogranuloma'/exp	43782
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	52361
7.	'Anaplastic Large-Cell Lymphoma'/exp	14719
8.	'Anaplastic Large-Cell Lymphoma\$'	2450
9.	'Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma'	134
10.	'CD30-Positive Anaplastic Large-Cell Lymphoma'	88
11.	'CD30+ Anaplastic Large-Cell Lymphoma'	112
12.	'Ki-1 Lymphoma\$'	199
13.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	15226
14.	#6 OR #13	64308
15.	'adcetris'/exp	368
16.	'brentuximab vedotin'/exp	368
17.	'cAC10-vcMMAE'	14
18.	'SGN-35'	368
19.	#15 OR #16 OR #17 OR #18	379
20.	#14 AND #19	288
	#14 AND #19 AND [embase]/lim	284

8.3 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w bazie Cochrane na dzień 6.02.2013 r.

1.	MeSH descriptor [Hodgkin Disease]: explode all trees	607
2.	(Hodgkin* Disease):ti,ab,kw	1689
3.	(Hodgkin* Lymphoma):ti,ab,kw	2070
4.	(Hodgkin* Granuloma):ti,ab,kw	0
5.	(Malignant Lymphogranuloma*):ti,ab,kw	5
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	2867
7.	MeSH descriptor [Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic]: explode all trees	8
8.	(Anaplastic Large-Cell Lymphoma*):ti,ab,kw	30
9.	(Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma):ti,ab,kw	2
10.	(CD30-Positive Anaplastic Large-Cell Lymphoma):ti,ab,kw	0
11.	(CD30 Anaplastic Large-Cell Lymphoma):ti,ab,kw	6
12.	(Ki-1 Lymphoma*):ti,ab,kw	3
13.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	31
14.	Adcetris:ti,ab,kw	1
15.	(brentuximab vedotin):ti,ab,kw	2
16.	cAC10-vcMMAE:ti,ab,kw	0
17.	SGN-35:ti,ab,kw	0
18.	#14 OR #15 OR #16 OR #17	3
19.	#6 OR #13	2877
20.	#18 AND #19	3
21.	#11 in Cochrane Reviews	0
22.	#11 in Other Reviews	0
23.	#11 in Clinical Trials	0

Brentuksymab vedotin (Adcetris®) w leczeniu HL i sALCL - analiza kliniczna.

24.	#11 in Methods Studies	0
25.	#11 in Technology Assessments	3
26.	#11 in Economic Evaluations	0



8.4 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Metoda badania	Uwagi

Badanie	Metoda badania	Liczebność badanej populacji	Przetastwienie kryteriów kwalifikacji pacjentów	Sposób oceny efektów zdrowotnych	Analiza efektów w grupie włączonej do badania	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Udział sponsora	Informacje dodatkowe

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

Brentuksymab vedotin (Adcetris®) w leczeniu HL i sALCL - analiza kliniczna.

Badanie	Wiek, lata (mediana, zakres)	Odszetek mężczyzn, n (%)	azjatycka azjatycka	Rasa, n (%) czarna/ Afroamerykanie	biała inna	0	1	2	HL	sALCL ALK+	sALCL ALK-	Inny chłoniak z komórek T

Badanie	Występowanie objawów "B", n (%)	Wcześniejsza radioterapia, n (%)	Liczba wcześniejszych chemioterapii, media- na (zakres)	Choroba pierwotnie oporna na leczenie pierwszego rzutu, n (%)	Stan choroby względem ostatniej terapii, n (%) Postać nawracająca	Przebyte przeszczepy komórek macierzystych, n (%) Postać oporna

Badanie	Pierwszorządowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe

Badanie	Punkt końcowy kategoriyczny	n	N	%	95CI

Badanie	Punkt końcowy ciągły	średnia/mediana	SD	95CI	N

Badanie	Zdarzenie niepożądane	n	N	%

8.5 Badania kliniczne w toku dotyczące brentuksymabu vedotin w leczeniu chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek

8.5.1 Badania III fazy

Tytuł badania:	A Phase 3 Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients at High Risk of Residual Hodgkin Lymphoma Following Stem Cell Transplant (The AETHERA Trial)
Cel:	Randomizowane, kontrolowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy przeprowadzone metodą otwartą, którego celem jest oszacowania skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin (SGN-35) i leczenia paliatywnego w porównaniu z placebo i leczeniem paliatywnym u pacjentów z resztkowym chłoniakiem Hodgkina (HL) po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (ASCT).
Nr ident.:	NCT01100502
Źródło:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01100502?term=brentuximab+vedotin&rank=33
Sponsor:	Seattle Genetics, Inc.
Interwencje:	<ul style="list-style-type: none">• brentuksymab vedotin• placebo
Wskazanie:	Chłoniak Hodgkina
Początek badania:	Kwiecień 2010

Tytuł badania:	A Comparison of Brentuximab Vedotin and CHP With Standard-of-care CHOP in the Treatment of Patients With CD30-positive Mature T-cell Lymphomas
Nr ident.:	NCT01777152
Źródło:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01777152?term=brentuximab+vedotin&rank=27
Sponsor:	Seattle Genetics, Inc.
Interwencje:	<ul style="list-style-type: none"> • cyklofosfamid • doksorubicyna • winkrystyna • predniozn • brentuksymab vedotin
Wskazanie:	<p>Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek</p> <p>Chłoniak niezarniczny</p> <p>Chłoniak z komórek T</p>
Początek badania:	Styczeń 2013

Tytuł badania:	Phase 3 Frontline Therapy Trial in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma
Nr ident.:	NCT01712490
Źródło:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01712490?term=brentuximab+vedotin&rank=31
Sponsor:	Millennium Pharmaceuticals, Inc.
Interwencje:	<ul style="list-style-type: none"> • brentuksymab vedotin • doksorubicyna • bleomycyna • winblastyna • dakarbazyna
Wskazanie:	Chłoniak Hodgkina
Początek badania:	Październik 2012

8.5.2 Badania I/II fazy

Tytuł badania:	Brentuximab Vedotin and Bendamustine for the Treatment of Hodgkin Lymphoma and Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) (SGN + Benda)
Nr ident.:	NCT01657331
Źródło:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01657331?term=brentuximab+vedotin&rank=2
Sponsor:	Owen A. O'Connor
Interwencje:	<ul style="list-style-type: none">• brentuksymab vedotin (Adcetris)• bendamustyna
Wskazanie:	Chłoniak Hodgkina Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ALCL)
Początek badania:	Lipiec 2012

Tytuł badania:	Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage II-IV HIV-Associated Hodgkin Lymphoma
Nr ident.:	NCT01771107
Źródło:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01771107?term=brentuximab+vedotin&rank=3
Sponsor:	National Cancer Institute (NCI)
Interwencje:	<ul style="list-style-type: none">• brentuksymab vedotin (Adcetris)• doksorubicyna• winblastyna• dakarbazyna
Wskazanie:	Infekcja wirusem HIV Chłoniak Hodgkina związany z zakażeniem wirusem HIV Chłoniak Hodgkina II, III i IV stopnia u dorosłych
Początek badania:	Czerwiec 2013

Tytuł badania:	Brentuximab Vedotin and Gemcitabine Hydrochloride in Treating Younger Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma
Nr ident.:	NCT01780662
Źródło:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01780662?term=brentuximab+vedotin&rank=5
Sponsor:	National Cancer Institute (NCI)
Interwencje:	<ul style="list-style-type: none"> • brentuksymab vedotin • gemcytabina
Wskazanie:	Nawracająca postać chłoniaka Hodgkina u dorosłych Nawracająca/oporna na leczenie postać chłoniaka Hodgkina u dzieci
Początek badania:	Styczeń 2013

Tytuł badania:	Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory CD30+ Lymphoma
Nr ident.:	NCT01703949
Źródło:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01703949?term=brentuximab+vedotin&rank=7
Sponsor:	Fred Hutchinson Cancer Research Center/University of Washington Cancer Consortium
Interwencje:	<ul style="list-style-type: none"> • brentuksymab vedotin
Wskazanie:	Nawracające lub odporne na leczenie chłoniaki CD30+
Początek badania:	Październik 2012

Tytuł badania:	Brentuximab Vedotin Before Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hodgkin Lymphoma
Nr ident.:	NCT01393717
Źródło:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01393717?term=brentuximab+vedotin&rank=8
Sponsor:	City of Hope Medical Center
Interwencje:	<ul style="list-style-type: none"> • brentuksymab vedotin
Wskazanie:	Nawracająca postać chłoniaka Hodgkina u dorosłych
Początek badania:	Październik 2011

Brentuksymab vedotin (Adcetris®) w leczeniu HL i sALCL - analiza kliniczna.

Tytuł badania:	Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma
Nr ident.:	NCT01492088
Źródło:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01492088?term=brentuximab+vedotin&rank=9
Sponsor:	Millennium Pharmaceuticals, Inc.
Interwencje:	<ul style="list-style-type: none">• brentuksymab vedotin
Wskazanie:	Chłoniak Hodgkina Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek
Początek badania:	Grudzień 2011

Tytuł badania:	Clinical Pharmacology Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35)
Nr ident.:	NCT01026415
Źródło:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01026415?term=brentuximab+vedotin&rank=10
Sponsor:	Seattle Genetics, Inc.
Interwencje:	<ul style="list-style-type: none">• brentuksymab vedotin• ryfampicyna• midazolam• ketokonazol
Wskazanie:	Chłoniak Hodgkina Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek Chłoniak niezarniczny
Początek badania:	Grudzień 2009

Tytuł badania:	Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Transplant Eligible Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma
Nr ident.:	NCT01508312
Źródło:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01508312?term=brentuximab+vedotin&rank=12
Sponsor:	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
Interwencje:	<ul style="list-style-type: none"> • brentuksymab vedotin
Wskazanie:	Chłoniak Hodgkina
Początek badania:	Styczeń 2012

Tytuł badania:	A Phase 1 Study of Brentuximab Vedotin Given Sequentially and Combined With Multi-Agent Chemotherapy for CD30-Positive Mature T-Cell and NK-Cell Neoplasms
Nr ident.:	NCT01309789
Źródło:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01309789?term=brentuximab+vedotin&rank=14
Sponsor:	Seattle Genetics, Inc.
Interwencje:	<ul style="list-style-type: none"> • brentuksymab vedotin • cyklofosfamid • prednisone • doksorubicyna • winkrystyna
Wskazanie:	<p>Chłoniaki anaplastyczne z dużych komórek</p> <p>Chłoniak z komórek NK</p> <p>Chłoniak z komórek T</p>
Początek badania:	Luty 2011

Brentuksymab vedotin (Adcetris®) w leczeniu HL i sALCL - analiza kliniczna.

Tytuł badania:	A Study of Brentuximab Vedotin in Adults Age 60 and Above With Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma (HL)
Nr ident.:	NCT01716806
Źródło:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01716806?term=brentuximab+vedotin&rank=17
Sponsor:	Seattle Genetics, Inc.
Interwencje:	<ul style="list-style-type: none">• brentuksymab vedotin
Wskazanie:	Chłoniak Hodgkina
Początek badania:	Październik 2012

Tytuł badania:	Induction Chemotherapy w/ABVD Followed by Brentuximab Vedotin Consolidation in Newly Diagnosed, Non-Bulky Stage I/II Hodgkin Lymphoma
Nr ident.:	NCT01578967
Źródło:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01578967?term=brentuximab+vedotin&rank=21
Sponsor:	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center
Interwencje:	<ul style="list-style-type: none">• brentuksymab vedotin• chemioterapia ABVD
Wskazanie:	Chłoniak Hodgkina u dorosłych
Początek badania:	Kwiecień 2012

Tytuł badania:	Brentuximab Vedotin Plus AVD in Limited-stage Hodgkin Lymphoma
Nr ident.:	NCT01534078
Źródło:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01534078?term=brentuximab+vedotin&rank=25
Sponsor:	Massachusetts General Hospital
Interwencje:	<ul style="list-style-type: none">• brentuksymab vedotin• adriamycyna, winblastyna, dakarbazyna
Wskazanie:	Chłoniak Hodgkina
Początek badania:	Marzec 2012

Tytuł badania:	A Phase 2 Open Label Trial of Brentuximab Vedotin (SGN-35) for Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma
Nr ident.:	NCT00866047
Źródło:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00866047?term=brentuximab+vedotin&rank=26
Sponsor:	Seattle Genetics, Inc.
Interwencje:	<ul style="list-style-type: none"> • brentuksymab vedotin
Wskazanie:	Chłoniak Hodgkina, Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek
Początek badania:	Marzec 2009

Tytuł badania:	A Pivotal Open-Label Trial of Brentuximab Vedotin for Hodgkin Lymphoma
Nr ident.:	NCT00848926
Źródło:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00848926?term=brentuximab+vedotin&rank=29
Sponsor:	Seattle Genetics, Inc.
Interwencje:	<ul style="list-style-type: none"> • brentuksymab vedotin
Wskazanie:	Chłoniak Hodgkina
Początek badania:	Luty 2009

Tytuł badania:	Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Older Patients With Previously Untreated Stage II-IV Hodgkin Lymphoma
Nr ident.:	NCT01476410
Źródło:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01476410?term=brentuximab+vedotin&rank=30
Sponsor:	Northwestern University
Interwencje:	<ul style="list-style-type: none"> • brentuksymab vedotin • doksorubicyna • winblastyna • dakarbazyna
Wskazanie:	Chłoniak Hodgkina II, III i IV stopnia u dorosłych
Początek badania:	Listopad 2011

Brentuksymab vedotin (Adcetris®) w leczeniu HL i sALCL - analiza kliniczna.

Tytuł badania:	A Treatment-Option Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Progression of Hodgkin Lymphoma or Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma
Nr ident.:	NCT01196208
Źródło:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01196208?term=brentuximab+vedotin&rank=36
Sponsor:	Seattle Genetics, Inc.
Interwencje:	<ul style="list-style-type: none">• brentuksymab vedotin
Wskazanie:	Chłoniak Hodgkina Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek Chłoniak niezarniczny
Początek badania:	Wrzesień 2010

Tytuł badania:	Targeted BEACOPP Variants in Patients With Newly Diagnosed Advanced Classical Hodgkin Lymphoma
Nr ident.:	NCT01569204
Źródło:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01569204?term=brentuximab+vedotin&rank=38
Sponsor:	University of Cologne
Interwencje:	<ul style="list-style-type: none">• etopozyd• cyklofosfamid• doksorubicyna• prednizon• prokarbazyna• deksametazon• dakarbazyna• brentuksymab vedotin
Wskazanie:	Chłoniak Hodgkina
Początek badania:	Październik 2012

Tytuł badania:	An SGN-35 Trial for Patients Who Have Previously Participated in an SGN-35 Study
Nr ident.:	NCT00947856
Źródło:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00947856?term=brentuximab+vedotin&rank=39
Sponsor:	Seattle Genetics, Inc.
Interwencje:	<ul style="list-style-type: none">• brentuksymab vedotin
Wskazanie:	Chłoniak Hodgkina Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek Chłoniak niezarniczny
Początek badania:	Lipiec 2009

8.6 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Advani 2011	Advani R.H; Shustov A.R.; Brice, P.; Bartlett, N. L.; Rosenblatt, J. D.; Illidge, T. et al. Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma: A Phase 2 Study Update. <i>Blood</i> 2011, 118.	Abstrakt konferencyjny z aktualizacją danych z badania Pro 2012. Dane wcześniejsze niż prezentowane w abstrakcie konf. Pro, Advani 2012 włączonym do przeglądu.
Chen 2010	Chen, R.; Gopal, A. K.; Smith, S. E.; Ansell, S. M.; Rosenblatt, J. D.; Klasa, R. Results of a Pivotal Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. <i>Blood</i> 2010, 116.	Dane opublikowane w formie pełnotekstowej (Younes 2012).
Chen 2011	Chen, R. W.; Gopal, A. K.; Smith, S. E.; Ansell, S. M.; Rosenblatt, J. D.; Savage, K. J. Results From a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma (HL). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2011, 29.	Dane opublikowane w formie pełnotekstowej (Younes 2012).
Forero-Torres 2011	Forero-Torres, A.; Berryman, R. B.; Advani, R. H.; Bartlett, N. L.; Chen, R. W.; Fanale, M. A. Prolonged Treatment With Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma (HL) or Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma (SALCL). <i>Blood</i> 2011, 118.	Abstrakt konferencyjny nie włączony do głównej analizy lecz opisany w dyskusji. Pacjenci opisani w badaniu są już uwzględnieni w SR.
Gibb 2012	Gibb, A.; Jones, C.; Bloor, A.; Kulkarni, S.; Illidge, T.; Linton, K.; Radford, J. Brentuximab Vedotin in Refractory CD30+ Lymphomas: a Bridge to Allogeneic Transplantation in Approximately One Quarter of Patients Treated on a Named Patient Programme at a Single UK Centre. <i>Haematologica</i> 2012.	Brak danych o liczebności podgrup pacjentów z chłoniakiem Hodgkina i chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek.
Pro 2011	Pro, B.; Advani, R.; Brice, P.; Bartlett, N.; Rosenblatt, J. D.; Illidge, T.; Durable Remissions With Brentuximab Vedotin (SGN-35): Updated Results of a Phase II Study in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma (SALCL). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2011, 29.	Dane opublikowane w formie pełnotekstowej (Pro 2012).
Rothe 2012	Rothe, A.; Sasse, S.; Goergen, H.; Eichenauer, D. A.; Lohri, A.; Jager, U.; Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed/Refractory CD30-Positive Hematologic Malignancies Without Prior High-Dose Chemotherapy and Stem Cell Transplantation. <i>Blood</i> 2012, 120.	Wyniki nie przedstawione oddzielnie dla podgrup pacjentów z chłoniakiem Hodgkina i chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Schwitter 2011	Schwitter, M.; Mey, U.; Kienle, D.; Von, M. R.; Cathomas, R. Chemorefractory Hodgkin's Lymphoma in a Young Patient - Rapid and Complete Remission With Brentuximab Vedotin (SGN 35). <i>Onkologie</i> 2011, 34 SUPPL. 6, 70.	Opis jednego przypadku.
Shustov 2010	Shustov, A. R.; Advani, R.; Brice, P.; Bartlett, N. L.; Rosenblatt, J. D.; Illidge, T. Complete Remissions With Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. <i>Blood</i> 2010, 116.	Wstępne wyniki badania Pro 2012.

8.7 Skala sprawności WHO/Zubroda/ECOG

Stopień sprawności	Opis
0	bez obecności objawów choroby, sprawność prawidłowa, pełna aktywność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy
1	obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia
2	obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku mniej niż 50% dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia
4	konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku
5	zgon

8.8 Opis odnalezionych analiz wtórnych

Cel, metody oraz wyniki z odnalezionych analiz wtórnych, których wyniki opisano wyłącznie w formie abstraktów konferencyjnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 56
Cele, metody i wyniki odnalezonych opracowań wtórnych.

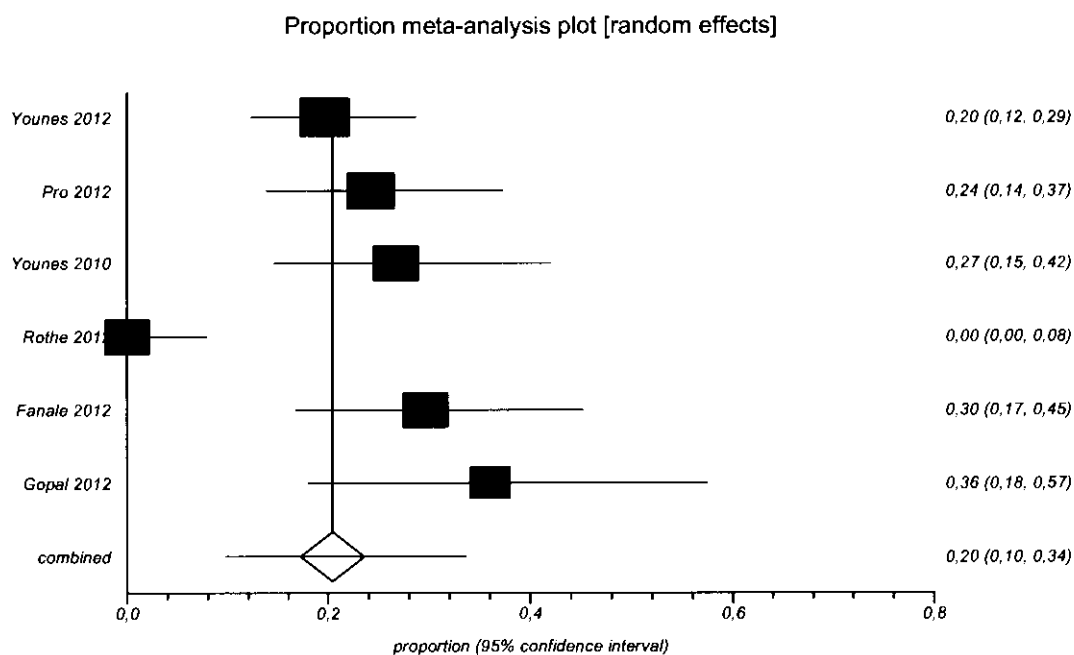
Badanie	Cel	Metoda	Wyniki
<p>Gualberto 2011^{xvii}</p> <p>Porównanie skuteczności brentuksymabu vedotin w terapii HL i sALCL wykazanej w niekontrolowanych badaniach II fazy z innymi terapiami stosowanymi w nawrotowych lub opornych na leczenie postaciach HL i sALCL. Ze względu na brak komparatora w badaniach klinicznych brentuksymabu vedotin przeprowadzono metaanalizę względem historycznych grup chorych leczonych chemioterapią.</p>	<p>Do metaanalizy HL przeszukano bazę PubMed w celu odnalezienia wszystkich prospektywnych i retrospektywnych badań/opisów przypadków, w których uwzględniono co najmniej 10 dorosłych z nawracającym lub opornym chłoniakiem Hodgkina. Poszukiwaną terapią była gemcytabina w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami. Terapia ta została wybrana na interwencję porównawczą, ponieważ stanowi jedną z najpowszechniej stosowanych systemowych terapii poza leczeniem II linii w HL. Badania klasyfikowano do dwóch grup: po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (po-ASCT; co najmniej 33% pacjentów po tej interwencji) lub bez-ASCT.</p> <p>Do metaanalizy sALCL przeszukano bazę Pubmed w celu odnalezienia badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie, opublikowanych od 2001 dotyczących agresywnych, nawrotowych lub opornych na leczenie chłoniaków niezarniczych co najmniej z jednym przypadkiem sALCL.</p> <p>Metaanalizy przeprowadzono zgodnie z wcześniejszym zdefiniowanym założeniem zminimalizowania błędów systematycznego i zapewnienia integralności analiz statystycznych; użyto modelu z efektami losowymi. Wyliczono przedziały ufności dla wyników całkowitej remisji, CR.</p>	<p>Do metaanalizy HL włączono 16 badań (łącznie 605 pacjentów), w tym 9 badań po-ASCT (N=296, mediana wcześniejszych terapii równa 3), w których odsetek pacjentów po ASCT wyniósł 44% (zakres 33%-64%) i 7 badań bez-ASCT (N=309, mediana wcześniejszych terapii równa jeden). Oszacowana całkowita remisja, CR w podgrupie po-ASCT wyniosła 15% (95CI: 6,5; 23,5) i była statystycznie istotnie niższa od CR odnotowanej w badaniu brentuksymabu vedotin (Younes 2012; CR=34%; 95CI: 25,2; 44,4; p=0,003). W powyższym badaniu wszyscy pacjenci przeszli ASCT a mediana wcześniejszych terapii wyniosła 3,5.</p> <p>W podgrupie bez-ASCT oszacowana CR wyniosła 35% (95% CI: 16,9; 52,2) i nie różniła się statystycznie istotnie od tej z badania Younas 2012. Jednakże pacjenci z historycznej podgrupy bez-ASCT mieli mniej zaawansowaną chorobę i byli mniej intensywnie leczeni.</p> <p>Uwzględniając wszystkie badania, oszacowana CR wyniosła 24% (95CI: 14,2; 33,9), co wskazuje na trend w kierunku mniejszej skuteczności niż odnotowana w badaniu Younes 2012 (p=0,148).</p> <p>Do metaanalizy sALCL włączono 19 badań, w których uwzględniono 817 pacjentów z chłoniakiem niezarniczym (mediana wcześniejszych terapii wyniosła 2) w tym 1,6-20,8% pacjentów z sALCL (łącznie 48). Oszacowana CR wyniosła 18% (95CI: 11,3; 24,5) i była statystycznie istotnie niższa niż oszacowana w badaniu brentuksymabu vedotin Pro 2012 (CR=53%, 95CI: 39,9; 66,7, p<0,0001).</p>	

Badanie	Cel	Metoda	Wyniki
Woods 2012 ^{xxiii}	<p>Oszacowanie korzyści zdrowotnej stosowania brentuksymabu vedotin w terapii nawracającego/opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina u pacjentów po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych w porównaniu z istniejącą praktyką.</p>	<p>Skuteczność brentuksymabu vedotin w leczeniu nawrotu chłoniaka Hodgkina po ASCT oceniano w badaniu Younes 2012. W analizie porównano 2-letnie przeżycie z powyższego badania z: 1) wynikiem przeglądu systematycznego badań, w których odnotowywano niepowodzenie zastosowania ASCT w terapii HL. Przegląd przygotowano zgodnie ze standardowymi zaleceniami; bez ograniczeń w projekcie badań i w stosowanych terapiach. Z badań ekstrahowano przeżycie pacjentów w 6-miesięcznych odstępach w okresie 5 lat. Przygotowano wykresy porównujące przeżycie pacjentów w badaniach w zależności od czasu; 2) wynikiem dużego badania obserwacyjnego (Martinez 2010), skorygowanymi w celu odzwierciedlenia rokowania z badania Younes 2012, w którym przedstawiono OS w zależności od liczby czynników ryzyka (0,1 lub 2 i więcej). W badaniu Martinez 2010 raportowano wyniki dla chemioterapii±radioterapia i alloSCT. Krzywe przeżycia dla tych komparatorów były ponownie wyliczone, żeby odzwierciedlić stosunek odsetków pacjentów z 0, 1, +2 czynnikami ryzyka z badania Younes 2012.</p>	<p>Do analizy włączono 31 badań prezentujących korzyść zdrowotną, przedstawioną w postaci OS, stosowania radioterapii, chemioterapii, leczenia paliatywnego, allo-SCT i ASCT. OS odnotowane w badaniu klinicznym brentuksymabu vedotin było wyższe lub zbliżone do rejestrowanego OS we wszystkich badaniach oprócz 5. Powyższe 5 badań stanowiły małe próby kliniczne (N=13-38).</p> <p>Skorygowane 2-letnie OS z badania Martinez 2010 wynosiło 48% dla schematu chemioterapii±radioterapia i 65% dla alloSCT. 2-letnie OS po stosowaniu brentuksymabu vedotin wynosiło 65%. Porównanie wyników wskazuje na korzyść stosowania brentuksymabu vedotin.</p>

8.9 Wyniki metaanaliz o dużej heterogeniczności badań

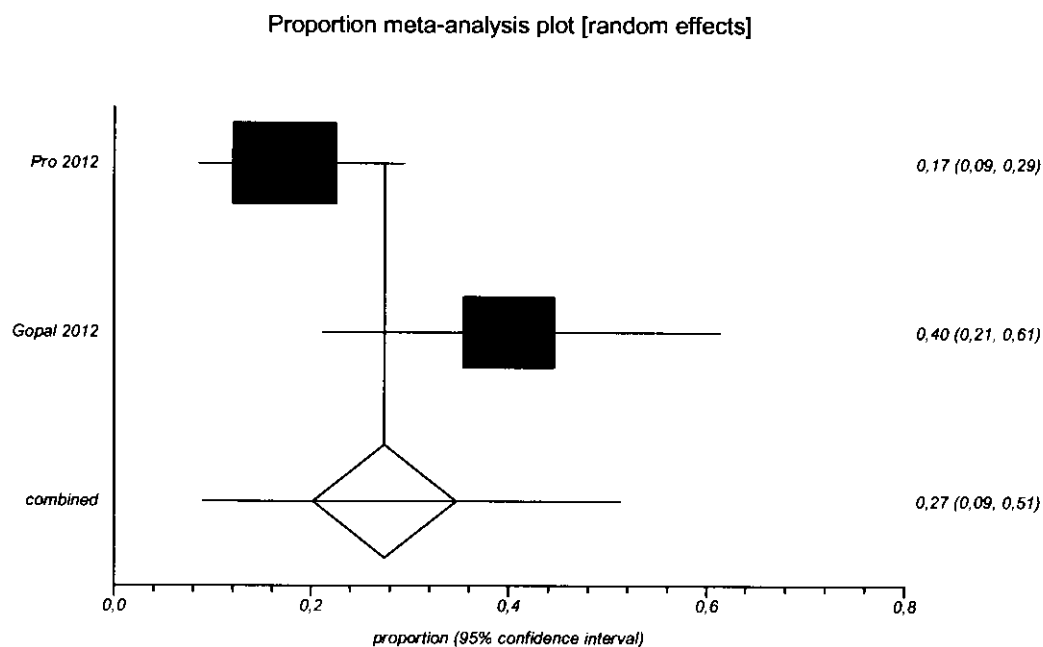
Ryc. 77

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń nieporządaných przez chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie ($I^2=86,1\%$).

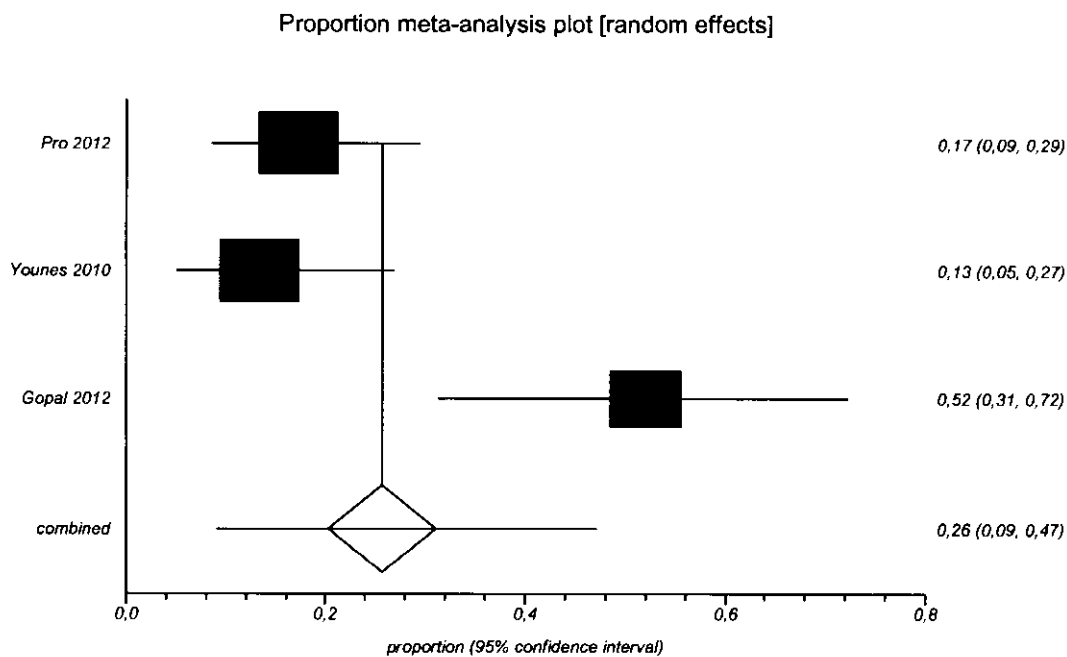


Ryc. 78

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania duszności dowolnego stopnia. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie. (wynik Testu Q Cochrane: $p=0,0315$)

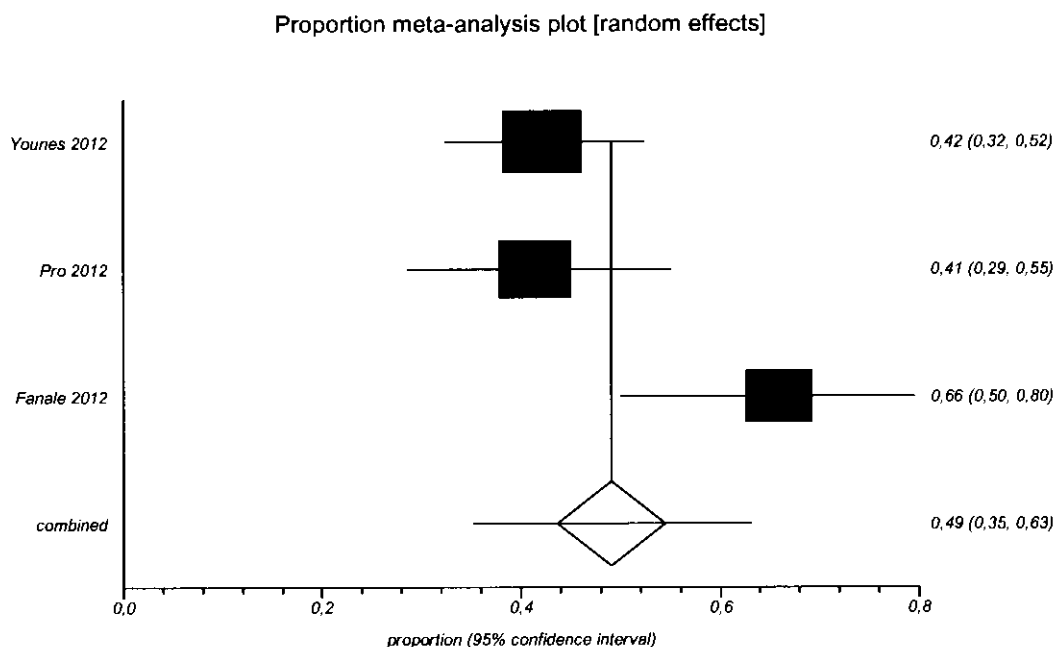

Ryc. 79

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania kaszlu u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie ($I^2=84,6\%$).



Ryc. 80

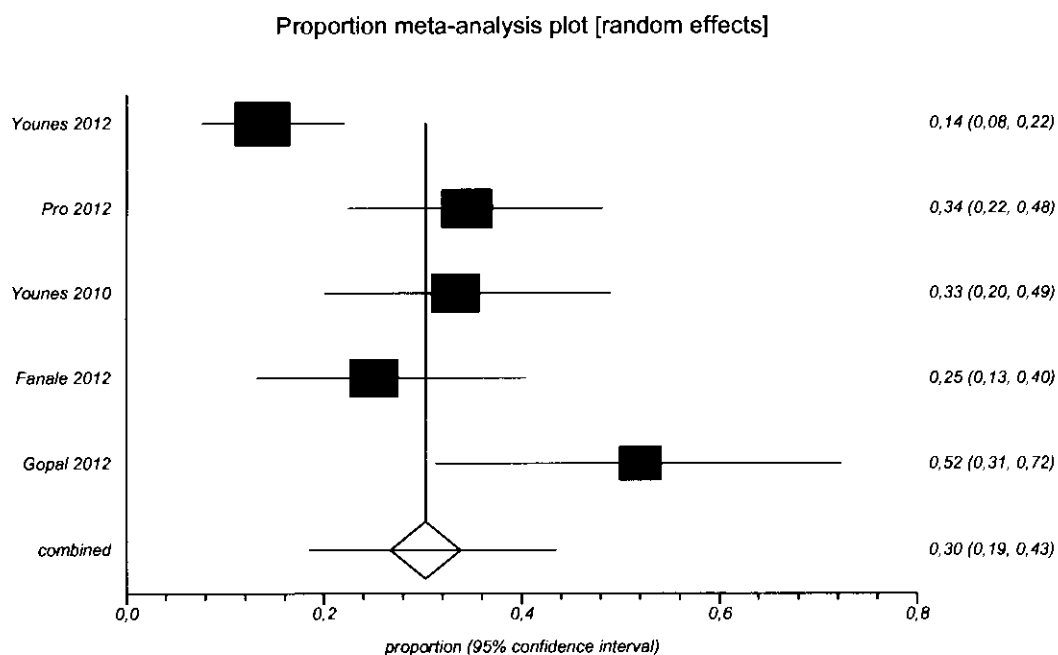
Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania obwodowej neutropatii czuciowej dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych ($I^2=75,1\%$)



(inconsistency) =

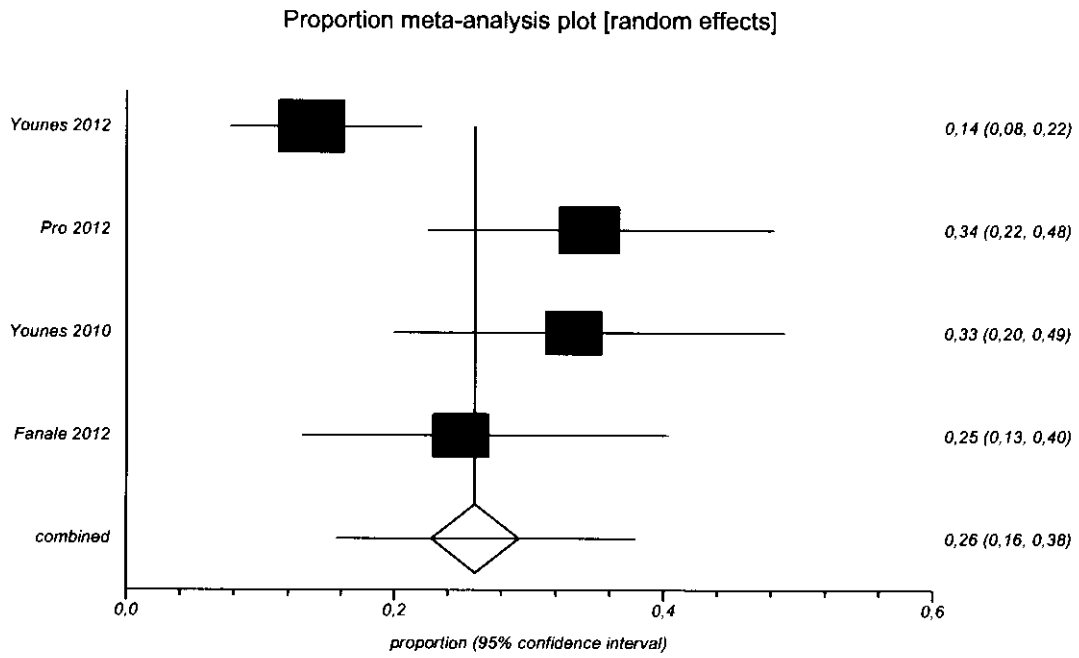
Ryc. 81

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania gorączki dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych ($I^2=80,3\%$)



Ryc. 82

Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania gorączki dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych ($I^2=75,3\%$).



SPIS TABEL

Tab. 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	16
Tab. 2 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.....	20
Tab. 3 Cele, metody i wyniki odnalezionych opracowań wtórnych.....	161
Tab. 4 Charakterystyka badań pierwotnych brentuksymabu vedotin w terapii HL i sALCL włączonych do przeglądu systematycznego.....	27
Tab. 5 Ocena jakości badań klinicznych włączonych od przeglądu systematycznego wg zdefiniowanych kryteriów.....	32
Tab. 6 Kryteria kwalifikacji i wykluczenia pacjentów w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.....	35
Tab. 7 Charakterystyka populacji w badaniach klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.....	39
Tab. 8 Opis punktów końcowych ocenionych w badaniach klinicznych na podstawie Poprawionych Kryteriów Oceny Odpowiedzi Chłoniaków Złośliwych na Leczenie (Cheson 2007 ¹⁹).....	41
Tab. 9 Zestawienie punktów końcowych w badaniach klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.....	42
Tab. 10 Odsetek chorych na chłoniaka Hodgkina z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR) po terapii brentuksymabem vedotin.....	43
Tab. 11 Czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaka Hodgkina po terapii brentuksymabem vedotin.....	45
Tab. 12 Odsetek chorych na chłoniaka Hodgkina z całkowitą remisją choroby po terapii brentuksymabem vedotin.....	46
Tab. 13 Odsetek chorych na chłoniaka Hodgkina z częściową remisją choroby po terapii brentuksymabem vedotin.....	48
Tab. 14 Odsetek chorych na chłoniaka Hodgkina ze stabilizacją choroby po terapii brentuksymabem vedotin.....	50
Tab. 15 Odsetek chorych na chłoniaka Hodgkina z progresją choroby po terapii brentuksymabem vedotin.....	52
Tab. 16 Mediana czasu całkowitego przeżycia chorych na chłoniaka Hodgkina po terapii brentuksymabem vedotin.....	54
Tab. 17 Czas przeżycia wolny od progresji choroby u chorych na chłoniaka Hodgkina po terapii brentuksymabem vedotin.....	55
Tab. 18 Odsetek chorych na chłoniaka Hodgkina, u których wystąpiła redukcja wielkości nowotworu po terapii brentuksymabem vedotin.....	56
Tab. 19 Porównanie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby po terapii brentuksymabem vedotin i po wcześniejszej terapii systemowej.....	58
Tab. 20 Skuteczność brentuksymabu vedotin w terapii układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek na podstawie danych z badania Pro 2012.....	59
Tab. 21 Porównanie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby po terapii brentuksymabem vedotin i po wcześniejszej terapii systemowej.....	60
Tab. 22 Podsumowanie skuteczności brentuksymabu vedotin w leczeniu chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek.....	61

Tab. 23 Podsumowanie porównania skuteczności brentuksymabu vedotin z wcześniejszą terapią pod względem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów cierpiących na HL i sALCL.....	63
Tab. 24 Częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń nieporządkanych przez chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.....	65
Tab. 25 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych co najmniej 3 stopnia u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.....	66
Tab. 26 Częstość występowania neutropenii u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.....	69
Tab. 27 Częstość występowania trombocytopenii co najmniej 3 stopnia u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.....	72
Tab. 28 Częstość występowania niedokrwistości u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.....	74
Tab. 29 Częstość występowania duszności u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.....	77
Tab. 30 Częstość występowania kaszlu dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.....	78
Tab. 31 Częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.....	79
Tab. 32 Częstość występowania wymiotów u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.....	82
Tab. 33 Częstość występowania anemii u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.....	84
Tab. 34 Częstość występowania biegunki u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.....	87
Tab. 35 Częstość występowania nudności u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.....	90
Tab. 36 Częstość występowania hiperglikemii co najmniej 3 stopnia u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.....	92
Tab. 37 Częstość występowania zmniejszenia apetytu u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.....	93
Tab. 38 Częstość występowania obwodowej neutropatii czuciowej u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.....	96
Tab. 39 Częstość występowania obwodowej neutropatii ruchowej u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.....	98
Tab. 40 Częstość występowania bólu głowy u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.....	100
Tab. 41 Częstość występowania zawrotów głowy dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.....	101
Tab. 42 Częstość występowania bólu pleców u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.....	103
Tab. 43 Częstość występowania bólu mięśni u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.....	105
Tab. 44 Częstość występowania bólu kończyn u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.....	107
Tab. 45 Częstość występowania bólu stawów dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.....	109

Tab. 46 Częstość występowania zmęczenia u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.....	111
Tab. 47 Częstość występowania gorączki u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.....	114
Tab. 48 Częstość występowania dreszczy dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.....	116
Tab. 49 Częstość występowania obrzęków obwodowych dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.....	117
Tab. 50 Częstość występowania łysienia dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.....	118
Tab. 51 Częstość występowania wysypki dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.....	120
Tab. 52 Częstość występowania świądu dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL podczas stosowania brentuksymabu vedotin.....	121
Tab. 53 Częstość występowania bezsenności dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL podczas terapii brentuksymabem vedotin.....	123
Tab. 54 Częstość występowania innych zdarzeń niepożądanych u chorych na HL i sALCL podczas terapii brentuksymabem vedotin.....	124
Tab. 55 Ostrzeżenia dotyczące stosowania brentuksymabu vedotin wydane przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków, FDA	125
Tab. 56 Podsumowanie bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w leczeniu chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek.....	126

SPIS RYCIN

Ryc. 1 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w terapii chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek. (diagram QUOROM).....	25
Ryc. 3 Metaanaliza skuteczności brentuksymabu vedotin: odsetek chorych na chłoniaka Hodgkina z obiektywną odpowiedzią na leczenie. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie.....	44
Ryc. 2 Metaanaliza skuteczności brentuksymabu vedotin: odsetek chorych na chłoniaka Hodgkina z obiektywną odpowiedzią na leczenie. Dane z badań prospektywnych.....	45
Ryc. 4 Metaanaliza skuteczności brentuksymabu vedotin: odsetek chorych na chłoniaka Hodgkina z całkowitą remisją choroby. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie.....	47
Ryc. 6 Metaanaliza skuteczności brentuksymabu vedotin: odsetek chorych na chłoniaka Hodgkina z częściową remisją choroby. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie.....	49
Ryc. 5 Metaanaliza skuteczności brentuksymabu vedotin: odsetek chorych na chłoniaka Hodgkina z częściową remisją choroby. Dane z badań prospektywnych.....	49
Ryc. 8 Metaanaliza skuteczności brentuksymabu vedotin: odsetek chorych na chłoniaka Hodgkina z stabilizacją choroby. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie.....	51
Ryc. 7 Metaanaliza skuteczności brentuksymabu vedotin: odsetek chorych na chłoniaka Hodgkina z stabilizacją choroby. Dane z badań prospektywnych.....	51
Ryc. 10 Metaanaliza skuteczności brentuksymabu vedotin: odsetek chorych na chłoniaka Hodgkina z progresją choroby. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie.....	53
Ryc. 9 Metaanaliza skuteczności brentuksymabu vedotin: odsetek chorych na chłoniaka Hodgkina z progresją choroby. Dane z badań prospektywnych.....	53
Ryc. 11 Metaanaliza skuteczności brentuksymabu vedotin: odsetek chorych na chłoniaka Hodgkina, u których wystąpiła redukcja wielkości nowotworu. Dane z badań prospektywnych.....	57
Ryc. 12 Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń nieporządaných przez chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych.....	66
Ryc. 14 Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania zdarzeń nieporządaných co najmniej 3 stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie.....	67
Ryc. 13 Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania zdarzeń nieporządaných co najmniej 3 stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych.....	68
Ryc. 15 Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania neutropenii dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie.....	70
Ryc. 17 Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania neutropenii co najmniej 3 stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie.....	71

Ryc. 16	Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania neutropenii co najmniej 3 stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych.....	71
Ryc. 18	Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania trombocytopenii co najmniej 3 stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie.....	73
Ryc. 19	Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania niedokrwistości dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie.....	75
Ryc. 21	Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania niedokrwistości co najmniej stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie.....	75
Ryc. 20	Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania niedokrwistości co najmniej stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych.....	76
Ryc. 22	Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania duszności dowolnego stopnia. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie.....	164
Ryc. 23	Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania duszności co najmniej 3 stopnia. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie.....	78
Ryc. 24	Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania kaszlu u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych.....	79
Ryc. 26	Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie.....	80
Ryc. 25	Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych.....	81
Ryc. 27	Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania wymiotów dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie.....	83
Ryc. 28	Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania wymiotów co najmniej 3 stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych.....	84
Ryc. 29	Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania zaparć dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie.....	85
Ryc. 30	Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania zaparć co najmniej 3 stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie.....	86
Ryc. 31	Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania zaparć co najmniej 3 stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych.....	Error! Bookmark not defined
Ryc. 32	Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania biegunki dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie.....	88
Ryc. 33	Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania biegunki dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych.....	88
Ryc. 34	Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania biegunki co najmniej 3 stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych.....	89

Ryc. 35	Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania nudności dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie.	91
Ryc. 36	Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania nudności dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych.	91
Ryc. 37	Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania nudności co najmniej 3 stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie.	92
Ryc. 38	Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania hiperglikemii co najmniej 3 stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie.	93
Ryc. 39	Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania zmniejszenia apetytu dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie.	94
Ryc. 40	Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania zmniejszenia apetytu co najmniej 3 stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie.	95
Ryc. 41	Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania obwodowej neutropatii czuciowej dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie.	97
Ryc. 42	Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania obwodowej neutropatii czuciowej co najmniej 3 stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie.	97
Ryc. 43	Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania obwodowej neutropatii ruchowej co najmniej 3 stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych.	99
Ryc. 44	Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania bólu głowy dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie.	100
Ryc. 45	Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania bólu głowy dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych.	101
Ryc. 46	Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania zawrotów głowy dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych.	102
Ryc. 47	Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania bólu pleców dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie.	104
Ryc. 48	Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania bólu pleców co najmniej 3 stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie.	105
Ryc. 49	Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania bólu mięśni dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie.	106
Ryc. 50	Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania bólu mięśni dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych.	107
Ryc. 51	Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania bólu kończyn dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych.	108

Ryc. 52 Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania bólu kończyn co najmniej 3 stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych.....	109
Ryc. 53 Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania bólu stawów dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych.....	110
Ryc. 54 Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania bólu stawów dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych.....	111
Ryc. 55 Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania zmęczenia dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych.....	112
Ryc. 56 Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania zmęczenia dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych.....	113
Ryc. 57 Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania zmęczenia co najmniej 3 stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych.....	113
Ryc. 58 Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania zmęczenia co najmniej 3 stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych.....	114
Ryc. 59 Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania gorączki co najmniej 3 stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych.....	115
Ryc. 60 Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania gorączki co najmniej 3 stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych.....	116
Ryc. 61 Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania dreszczy dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badania prospektywnego i retrospektywnego.....	117
Ryc. 62 Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania obrzęków obwodowych dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych.....	118
Ryc. 63 Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania łysienia dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych.....	119
Ryc. 64 Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania łysienia dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych.....	120
Ryc. 65 Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania wysypki dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych.....	121
Ryc. 66 Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania świądu dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych.....	122
Ryc. 67 Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania świądu dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych.....	122
Ryc. 68 Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania bezsenności dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych.....	123
Ryc. 69 Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń nieporządkanych przez chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie ($I^2=86,1\%$; 95CI: 69,2%; 91,8%).....	163

Ryc. 70 Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania kaszlu u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych łącznie ($I^2=84,6\%$; 95CI: 20,1%; 93,1%).	164
Ryc. 71 Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania obwodowej neutropatii czuciowej dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych ($I^2=75,1\%$; 95CI: 0%; 90,4%)	165
Ryc. 72 Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania gorączki dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych i retrospektywnych ($I^2=80,3\%$; 95CI: 38,6%; 89,9%)	165
Ryc. 73 Metaanaliza bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin: częstość występowania gorączki dowolnego stopnia u chorych na HL i sALCL. Dane z badań prospektywnych ($I^2=75,3\%$; 95% CI: 0%; 89,1%).	166

PIŚMIENNICTWO

- ¹ Polskie Towarzystwo Onkologiczne: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok - Chłoniak Hodgkina. http://onkologia.zalecenia.med.pl/tom2/ptok_1_2011__11_Chloniak_hodgkina.pdf [dostęp 28.01.2013]
- ² NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Hodgkin's Lymphomas. Version 2.2012. [dostęp 28.01.2013]
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf
- ³ Eichenauer DA, Engert A, Dreyling M. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2011;22(Supplement 6):vi55-vi58.
- ⁴ Brusamolino E, Bacigalupo A, Barosi G, Biti G, Gobbi PG, Levis A, et al. Classical Hodgkin's lymphoma in adults: guidelines of the Italian Society of Haematology, the Italian Society of Experimental Haematology, and the Italian Group for Bone marrow Transplantation on initial work-up, management, and follow-up. *Haematologica* 2009;94:550-65.
- ⁵ Polskie Towarzystwo Onkologiczne: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok – Nowotwory z komórek T i NK. http://onkologia.zalecenia.med.pl/tom2/ptok_1_2011__12_Zalecenia_postepowania_w_nowotworach_z_komerek_T_i_NK.pdf [dostęp 28.01.2013]
- ⁶ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 1.2013. [dostęp 28.01.2013]
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf
- ⁷ British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the Management of Mature T-cell and NK-cell Neoplasm. http://www.bcshguidelines.com/documents/T-cell_guideline_final_bcsh.pdf [dostęp 28.01.2013]
- ⁸ Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2012;30:2183-9.
- ⁹ Chen RW, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ. Long-Term Survival Analyses of an Ongoing Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. *Blood* 2012;120.
- ¹⁰ Rothe A, Sasse S, Goergen H, Eichenauer DA, Lohri A, Jager U. Brentuximab Vedotin for Relapsed or Refractory CD30+ Hematologic Malignancies: the German Hodgkin Study Group Experience. *Blood* 2012;120:1470-2.

¹¹ Gopal AK, Ramchandren R, O'Connor OA, Berryman RB, Advani RH, Chen R. Safety and Efficacy of Brentuximab Vedotin for Hodgkin Lymphoma Recurring After Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Blood* 2012;120:560-8.

¹² Erdem G, Karadurmus N, Ozaydin S, Karacalioglu A, Yeginer C. Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Hodgkin's Lymphoma Patients Relapsed After Autologous Peripheral Blood Stem-Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2012;47(SUPPL.):S445-6.

¹³ Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T. Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of a Phase II Study. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30:2190-6.

¹⁴ Pro B, Advani RH, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T. Long-Term Remissions Observed in an Ongoing Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Blood* 2012;120.

¹⁵ Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, Forero-Torres A. Brentuximab Vedotin (SGN-35) for Relapsed CD30-Positive Lymphomas. *New England Journal of Medicine* 2010;363:1812-21.

¹⁶ Fanale MA, Forero-Torres A, Rosenblatt JD, Advani RH, Franklin AR. A Phase I Weekly Dosing Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed/Refractory CD30-Positive Hematologic Malignancies. *Clin. Cancer Res.* 2012;18:248-55.

¹⁷ Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al: Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-86.

¹⁸ dane dostarczone przez Zleceniodawcę

¹⁹http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf

²⁰<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm287710.htm>

²¹ Karuturi MS et al. Overall survival benefit for patients with relapsed Hodgkin lymphoma treated with brentuximab vedotin after autologous stem cell transplant. ASH 2012. Poster 3701. <https://ash.confex.com/ash/2012/webprogram/Paper52214.html>

^{xxii} Gualberto A, Chi A, Liu Y. Activity of the Investigational Antibody-Drug Conjugate Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma or Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Comparisons With Meta-Analyses of Historical Control Chemotherapy Data. *Blood* 2011;118:Abstract 4975.

^{xxiii} Woods B, Thompson J, Barcena L, Liu Y, Huang H, Martinez C. Comparing Brentuximab Vedotin Overall Survival Data to Standard of Care in Patients With Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma (HL) Post-Autologous Stem Cell Transplant (ASCT). *Value in Health* 2012;15:A509.