



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Brentuximabum vedotinum
we wskazaniu:

wprowadzenie zmian w schemacie dawkowania w ramach Programu lekowego: "Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina, C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)" poprzez zróżnicowanie opisu dawkowania w zależności od wieku pacjentów

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Opracowanie nr: OT.4321.61.2019
(Aneks do opracowania nr: OT.434.25.2017)

Data ukończenia: 13.05.2020

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	10
3.1. Wskazanie - wprowadzenie zmian w schemacie dawkowania w ramach Programu lekowego: "Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina, C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)" poprzez zróżnicowanie opisu dawkowania w zależności od wieku pacjentów.	10
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	10
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	10
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	11
3.2. Podsumowanie.....	12
4. Źródła.....	14
5. Załączniki.....	15
5.1. Wykaz leków zawierających brentuximabum vedotinum finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	15
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	15

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.434.25.2017 (BIP 093/2017). Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 217/2017 w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w schemacie dawkowania leku Adcetris (brentuximabum vedotinum) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”. Raport oceniany był przy danych klinicznych w zakresie dawkowania odmiennych niż określone w ChPL poprzez zróżnicowanie opisu dawkowania w zależności od wieku pacjentów.

Źródło:

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/093/ORP/U_29_289_170724_opinia_217_Adcetris_brentuximabum_vedotin_off_label.pdf (dostęp 03.04.2020)

W Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. zamieszczono wykaz zawierający ocenianą substancję finansowaną ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania.

Tabela 1. Technologie medyczne refundowane w ramach ocenianego programu lekowego zgodnie z Obwieszczeniem MZ z 18 lutego 2020 r.

Produkt leczniczy	Postać i dawka	Wielkość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Grupa limitowa: 1142.0, Brentuksymab vedotin							
Adcetris (Brentuximabum vedotinum)	proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.	5909991004545	13 100,40	13 755,42	13 755,42	Bezpłatny

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Komentarz analityków Agencji do wnioskowanego wskazania i dawkowania

Wnioskowana technologia w ramach programu lekowego: „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)” może być stosowana w populacji szerszej niż określa to status rejestracyjny leku, tj. także w populacji pediatrycznej.

Zapisy aktualnego programu lekowego B.77. „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)” umożliwiają zastosowanie brentuksymabu vedotin niezależnie od wieku pacjenta. Zalecana dawka u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej wynosi 1,8 mg/kg podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie, natomiast zalecana dawka u pacjentów w wieku poniżej 18 roku życia wynosi 1,2 mg/kg m.c. (max. 120 mg) co 7 lub 14 dni.

Zgodnie z ChPL Adcetris jest zarejestrowany w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem ziarniczym (chłoniakiem Hodgkina) CD30+, układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek ALCL i chłoniakiem skórnym T-komórkowym CD30+. W ChPL leku Adcetris zarejestrowana dawka do stosowania u dorosłych pacjentów to 1,8 mg/kg podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Dawka początkowa wynosząca 1,2 mg/kg co 3 tygodnie, stosuje się u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

W ChPL „nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności stosowania brentuksymabu vedotin u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.” Z drugiej strony w ChPL przedstawiono wyniki badania C25002 odnoszącego się do populacji pediatrycznej z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem

ziarnicznym i sALCL (dokładny opis badania zamieszczono w rozdziale 3.1.3). Ponadto w ChPL Adcetris zawarto informację, że: „Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ADCETRIS w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży wleczeniu chłoniaka ziarniczego (chłoniaka Hodgkina) oraz w leczeniu chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek”.

Źródło: ChPL Adcetris https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adcetris-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 03.04.2020 r.)

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin stosowanego w zarejestrowanej dawce 1,8 mg/kg m.c. w populacji generalnej (pacjenci dorośli i dzieci) w ocenianych w niniejszym opracowaniu wskazaniu przeprowadzona została w AWA nr AOTMiT-OT-4351-39/2015.

Na podstawie AWA nr AOTMiT-OT-4351-39/2015, Rada wydała pozytywne z ograniczeniami stanowisko nr 136/2015 z dnia 26 października 2015 roku w sprawie oceny leku Adcetris (brentuksymab vedotin) kod EAN: 5909991004545, w ramach programu lekowego: „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”.

2. Rekomendacje kliniczne

W ramach przeglądu interwencji zalecanych przez wytyczne kliniczne, w dniu 02.04.2020 r. dokonano aktualizacji wyszukiwania rekomendacji klinicznych na podstawie Raportu OT.434.25.2017. Celem wyszukiwania było odnalezienie rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do zasadności stosowania brentuksymabu vedotin w dawce 1,2 mg/kg m.c. co 7 lub 14 dni w leczeniu populacji pacjentów < 18 r.ż z opornymi i nawrotowymi postaciami chłoniaków CD30+ (chłoniak ziarniczny (HL) układu chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (sALCL)). **Nie odnaleziono rekomendacji dedykowanych populacji pediatrycznej oraz nie odnaleziono także informacji odnoszących się do schematu dawkowania brentuksymabu vedotin.**

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dla HL

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN 2018 (aktualizacja 2019) (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Wytyczne dotyczące chłoniaka Hodgkina <u>Schematy terapii systemowych w przypadku oporności lub nawrotu (1 z 3)</u> Opcje terapii systemowej w drugiej linii (wymienione w kolejności alfabetycznej):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brentuksymab vedotin (tyko dla CHL) w monoterapii lub w skojarzeniu z poniższymi schematami drugiej linii • DHAP (deksametazon, cisplatyna, cytarabina w dużych dawkach) • ESHAP (etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina w dużych dawkach, cisplatyna) • Gemcytabina / bendamustyna / winorelbina • GVD (gemcytabina, winorelbina, doksorubicyna liposomalna) • ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) • IF , gemcytabina, winorelbina) <p>Kolejne opcje terapii systemowej - obejmują opcje terapii drugiego rzutu, które nie były wcześniej używane (tylko dla CHL), wymienione w kolejności alfabetycznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bendamustyna • C-MOPP (cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon) (kategoria 2B) • Ewerolimus • GCD (gemcytabina, karboplatyna, deksametazon) • Lenalidomid • MINE (etopozyd, ifosfamid, mesna, mitoksantron) • Mini-BEAM (karmustyna, cytarabina, etopozyd, melfalan) • Nivolumab (w przypadku nawrotowej lub opornej na leczenie CHL po HDT / ASCR) • Pembrolizumab (w przypadku nawrotowej lub opornej na leczenie CHL po ≥3 wcześniejszych liniach terapii). <p>CLASSIC HODGKIN LYMPHOMA Refractory Disease</p> <p>SECOND-LINE THERAPY⁹⁹</p> <p>ADDITIONAL THERAPY (Refractory/Relapsed Disease)</p> <p>MAINTENANCE THERAPY</p> <p>Biopsy-proven refractory disease → Second-line systemic therapy⁹⁹ → Restage with PET/CT⁹⁹ → Deauville 1-3⁹⁹ → High-dose therapy and autologous stem cell rescue (HDT/ASCR^{100,101} ± RT^{102,103}) (category 1) or Observe ± RT^{102,103} (if HDT/ASCR contraindicated) → Observe or Brentuximab vedotin for 1 y for patients with high risk¹⁰⁴ of relapse¹⁰⁵ → See Follow-up (HODG-14)</p> <p>Deauville 4⁹⁹ → HDT/ASCR^{100,101} ± RT^{102,103} or RT^{102,103} or Subsequent systemic therapy^{106,107} ± RT^{102,103} → Brentuximab vedotin for 1 y for patients with high risk¹⁰⁴ of relapse¹⁰⁵ → See Follow-up (HODG-14)</p> <p>Deauville 5⁹⁹ → RT^{102,103} or Subsequent systemic therapy^{106,107} ± RT^{102,103} → Autologous or allogeneic stem cell transplant if response to secondary therapy → See Follow-up (HODG-14)</p> <p>⁹⁹An integrated PET/CT or a PET with a diagnostic CT is recommended. ¹⁰⁰See PET 5-Point Scale (Deauville Criteria) (HODG-D). ¹⁰¹See Principles of Systemic Therapy for Relapsed or Refractory Disease (HODG-E). ¹⁰²Strongly consider radiation therapy for selected sites that have not been previously irradiated. In a radiation-naïve patient, TLI may be an appropriate component of HDT. ¹⁰³Allotransplant is an option in select patients as a category 3 recommendation. ¹⁰⁴Conventional-dose chemotherapy may precede high-dose therapy. Timing of RT may vary. ¹⁰⁵See Principles of Radiation Therapy (HODG-C). ¹⁰⁶Subsequent systemic therapy options include second-line therapy options that were not previously used (See HODG-E). ¹⁰⁷Patients with 2 or more of the following risk factors are considered high risk: Remission duration less than 1 year, extranodal involvement, PET+ response at time of transplant, B symptoms, and/or >1 salvage/subsequent therapy regimen. ¹⁰⁸Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2015;385:1853-1862.</p> <p>Histologiczne potwierdzenie za pomocą biopsji zaleca się przed rozpoczęciem leczenia choroby opornej na leczenie. U wszystkich pacjentów z chorobą oporną na leczenie zalecana jest terapia systemowa drugiego rzutu, a następnie ocena odpowiedzi za pomocą PET. Pacjentów z wynikiem „Deauville” od 1 do</p>

	<p>3 należy leczyć HDT / ASCR z lub bez RT (zalecenie kategorii 1), a następnie w ramach leczenia podtrzymującego brentuksymabem vedotin przez rok (u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu).</p> <p>W przypadku, gdy HDT / ASCR jest przeciwwskazane, zaleca się obserwację z lub bez RT. U pacjentów z wynikiem „Deauville” 4 lub 5 po terapii systemowej drugiego rzutu, zaleca się późniejszą terapię systemową (± RT) lub samą RT, a następnie powtórzenia oceny odpowiedzi na leczenie. Alternatywnie, pacjenci z wynikiem „Deauville” 4 mogą być leczeni HDT / ASCR z RT lub bez RT, a następnie pacjenci z wysokim ryzykiem nawrotu choroby, poddawani są obserwacji podczas leczenia podtrzymującego brentuksymabem vedotin. Jeśli pacjenci z wyn kiem „Deauville” wynoszącym 5 reagują na leczenie wtórne, autologiczna lub allogeniczna SCT jest opcją terapeutyczną.</p> <p>W przypadku podejrzenia nawrotu choroby, zaleca się potwierdzenie histologicznie przy wykorzystaniu biopsji. Terapia systemowa w drugiej linii leczenia to opcja leczenia za pomocą RT lub HDT / ASCR z lub bez RT dla pacjentów z chorobą w stadium IA – IIA, którzy początkowo byli leczeni chemioterapią i doświadczyli niepowodzenia na początku terapii.</p> <p>RT może być odpowiedni u wybranych pacjentów, którzy otrzymali skrócony schemat chemioterapii (3-4 cykle) bez RT. Pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby po początkowym leczeniu chemioterapią lub po skojarzonym leczeniu, należy leczyć terapią systemową drugiej linii.</p> <p>Wytyczne NCCN z 2019 r. dotyczące chłoniaka Hodgkina</p> <p>W drugiej linii w postaci nawracającej / odpornej na leczenie CHL opcje leczenia skojarzonego brentuksymabem vedotin obejmują: brentuksymab vedotin + bendamustyna oraz brentuksymab vedotin + niwolumab (kategoria 2B)</p> <p>Brentuksymab vedotin + DTIC (dakarbazyna) został dodany jako opcja terapeutyczna dla starszych pacjentów (w wieku > 60 lat) z chorobą w stadium I-II i CHL w stopniu III-IV.</p>
<p>ESMO 2018 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnozowania, leczenia oraz obserwacji pacjentów z chłoniakiem Hodgkina</p> <p>W wytycznych wskazano, że brentuksymab vedotin jest rekomendowany do zastosowania jako leczenie konsolidacyjne po chemioterapii oraz autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych, u pacjentów z określonymi czynnikami ryzyka. W wytycznych wskazano czynniki ryzyka nawrotu choroby takie jak: oporność na leczenie w pierwszej linii, nawrót do 12 miesięcy od zakończenia pierwszej linii leczenia oraz choroba pozawęzłowa w nawrocie choroby [II, B].</p> <p>Zastosowanie brentuksymabu vedotin stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentów, u których doszło do niepowodzenia ASCT.</p> <p>U pacjentów po wielokrotnych nawrotach, u których brak jest innych opcji terapeutycznych, dzięki stosowaniu monoterapii paliatywnej z gemcytabiną oraz/lub miejscowej radioterapii można osiągnąć: akceptowalny poziom remisji, satysfakcjonującą jakość życia oraz wydłużone przeżycie.</p> <p>Rekomendacje w przypadku choroby nawrotowej</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ W przypadku większości pacjentów z oporną na leczenie lub nawrotową HL leczenie z wyboru obejmuje wysokie dawki chemioterapii HDCT (ang. high-dose chemotherapy), a następnie ASCT [I, A] ▪ Pacjenci wysokiego ryzyka mogą skorzystać z tandemowego ASCT [III, B] ▪ Leczenie konsolidacyjne za pomocą brentuksymabu vedotin po HDCT i ASCT zalecane jest u pacjentów z określonymi czynnikami niskiego ryzyka [II, B] ▪ Można zastosować wysokie dawki cytarabiny / cisplatyny (DHAP), ifosfamid / gemcytabina / winorelbina (IGEV) lub ifosfamid / karboplatyna / etopozyd (ICE) przed HDCT i ASCT [II – III, A] ▪ U niektórych pacjentów monoterapia brentuksymabem vedotin może być wystarczającą terapią ratunkową przed HDCT i ASCT [III, B] ▪ Monoterapia brentuksymabem vedotin stanowi opcję leczenia u pacjentów po niepowodzeniu ASCT [III, B] ▪ Niwolumab i pembrolizumab są zatwierdzone do leczenia pacjentów z nawrotem choroby po HDCT i ASCT oraz brentuksymabem vedotin [III, B] ▪ Allogeniczny SCT stanowi potencjalnie leczniczą opcję leczenia pacjentów, u których HDCT i ASCT nie powiodło się. Podejście to należy rozważyć u młodych pacjentów, w dobrym stanie ogólnym, po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka [III, C] ▪ Leczenie paliatywne chemioterapią i / lub radioterapią RT oparte na gemcytabinie są zalecane u pacjentów z wieloma nawrotami, którzy nie mają innej opcji leczenia. <p>Siła dowodów: poziom I - dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski poziom błędów systematycznych) lub metaanalizy randomizowanych badań bez heterogeniczności; poziom II - randomizowane badania małe lub duże z ryzykiem błędów (niższa jakość) lub metaanalizy, które wykazały heterogeniczność; poziom III - perspektywne badania kohortowe. Stopnie zalecenia: A - mocne dowody na temat skuteczności, o znacznej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane; B - mocne lub umiarkowane dowody na temat skuteczności, o ograniczonej korzyści klinicznej, ogólnie zalecane; C - niewystarczające dowody na temat skuteczności lub korzyści.</p>
<p>NICE 2018 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne dotyczące stosowania brentuksymab vedotin do leczenia chłoniaka Hodgkina CD30+</p> <p>Brentuksymab vedotin jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna u dorosłych pacjentów w leczeniu opornych i nawrotowych postaci chłoniaka CD30+:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych ▪ po co najmniej 2 wcześniejszych terapiach, w przypadku gdy nie można przeprowadzić autologicznego przeszczepu komórek macierzystych lub chemioterapii wieloskładnikowej <p>Brentuksymab vedotin jest rekomendowany do stosowania w ramach funduszu Cancer Drugs Fund jako opcja terapeutyczna w leczeniu chłoniaka Hodgkina CD30+ u dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie chorobą, po przynajmniej dwóch poprzednich terapiach, gdy nie przeprowadzono autologicznego przeszczepu komórek macierzystych lub nie stosowano chemioterapii wielolekowej.</p>
<p>AHS 2017 (Kanada)</p>	<p>Wytyczne dotyczące chłoniaków</p> <p>Zalecenia dotyczące postępowanie w przypadku nawracającego chłoniaka Hodgkina (drugi lub kolejny nawrót):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ W przypadku pacjentów z kolejnym nawrotem można zastosować radioterapię IFRT (ang. involved field radiotherapy), jeśli nawrót jest zlokalizowany we wcześniej nienaświetlanym miejscu. ▪ Brentuksymab vedotin (maksymalnie 16 dawek), w przypadku niepowodzenia wcześniejszej chemioterapii (ABVD lub BEACOPP)* oraz ASCT. ▪ U pacjentów objawowych zalecana jest paliatywna chemioterapia (GDP, COPP, ChIVPP, CEPP, winblastyna). ▪ Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych można rozważyć tylko u pacjentów w dobrym stanie ogólnym w wieku <60 lat, chemiowrażliwych, ECOG 0-2, u których czas do nawrotu wynosi >1 rok od czasu terapii wysokodawkowej i autologicznego przeszczepu. ▪ Nivolumab lub pembrolizumab należy rozważyć po wcześniejszym niepowodzeniu chemioterapii (oraz autologicznym SCT u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu), a także po wcześniejszym niepowodzeniu stosowania brentuksymabu vedotin. <p>* Bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon.</p>
<p>PTOK 2013 aktualizacja 2019 (Polska)</p>	<p>Wytyczne dotyczące chłoniaka Hodgkina</p> <p><u>Nawrotowa lub oporna postać chłoniaka</u></p> <p>W przypadku nawrotu lub odpornej postaci chłoniaka Hodgkina standardem postępowania jest zastosowanie alternatywnej chemioterapii. Optymalny protokół chemioterapii drugiej linii powinien się cechować skutecznością przeciwnowotworową i niską toksycznością, szczególnie wobec krwiotwórczych komórek macierzystych, umożliwiając tym samym ich mobilizację i późniejsze przeszczepienie. Wobec braku badań randomizowanych trudno wskazać protokół chemioterapii, który miałby zdecydowaną przewagę nad pozostałymi. Do najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej zalicza się schematy oparte na cisplatynie takie jak: DHAP (cisplatyna, cytarabina, deksametazon), ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), ASHAP (doksorubicyna, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) oraz na gemcytabinie: IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina), GVD (gemcytabina, winorelbina, pegylowana doksorubicyna), GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna). Ich toksyczność jest podobna, głównie hematologiczna oraz dotycząca przewodu pokarmowego (nudności, wymioty).</p> <p><u>Druga linia leczenia</u></p> <p>Dobór leczenia drugiej linii zależy od doświadczenia ośrodka, stanu klinicznego pacjenta, obecności chorób współistniejących (np. upośledzenie funkcji nerek ogranicza zastosowanie cisplatyny), rodzaju stosowanego leczenia pierwszej linii (skumulowana dawka antracyklin i bleomycyny) oraz od poprzedzającej radioterapii. Chorzy powinni być poddani ocenie po 2 kursach chemioterapii. W przypadku nieosiągnięcia przynajmniej częściowej remisji PR (ang. partial remission) należy zmienić protokół. W przypadku uzyskania odpowiedzi po zastosowaniu 2–4 cykli leczenia ratunkowego, chorego należy zakwalifikować do wysokodawkowanej chemioterapii, najczęściej według schematu BEAM (karmustyna, etopozyd, Ara-C, melfalan), wspomaganej autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, autologous hematopoietic stem cell transplantation). Ta metoda leczenia, obarczona znaczną toksycznością, pozwala na uzyskanie trwałych odpowiedzi u około połowy chorych z nawrotem.</p> <p>Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych allo-HSCT (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) u chorych z HL pozostaje przedmiotem kontrowersji, głównie ze względu na wysoką śmiertelność okołoprzeszczepową TRM (ang. transplant related mortality), sięgającą nawet 50% przy chemioterapii mieloablacyjnej.</p> <p>Istnieje grupa chorych, u których ze względu na wiek lub schorzenia współistniejące istnieją przeciwwskazania do auto-HSCT i/lub allo-HSCT. W tej grupie stosuje się konwencjonalną chemioterapię, ewentualnie w skojarzeniu z radioterapią. Radioterapia nie powinna być stosowana w monoterapii nawrotowych/opornych zaawansowanych postaci HL.</p> <p><u>Nawrót późny choroby</u></p> <p>U chorych z późnym nawrotem można wykorzystać ponownie leki zastosowane w leczeniu pierwszej linii. Inną opcją jest użycie nowych leków, najlepiej w ramach kontrolowanych badań klinicznych.</p>

	<p>Brentuksymab vedotin jest przeciwciałem chimerowym anti-CD30 powiązanym kowalencyjnie z inhibitorem mikrotubuli auristatyną E jednometylowaną. U chorych z nawrotowym/opornym HL po niepowodzeniu wysokodawkowanej chemioterapii, wspomaganej auto-HSCT ogólny odsetek odpowiedzi po zastosowaniu brentuksymabu wynosił 75%, a całkowita remisja 34%.</p>
<p>BCSH 2013 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne dotyczące postępowania w pierwotnie opornym i nawracającym chłoniaku Hodgkina</p> <p>W przypadku oporności pierwotnej można wykonać ponowną biopsję, a następnie zaleca się chemioterapię, która nie wykazuje oporności krzyżowej ± radioterapię. Następnie w zależności od odpowiedzi metabolicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź całkowita (możliwa również częściowa) - należy zastosować ASCT, • brak odpowiedzi całkowitej, należy ponownie zastosować chemioterapię, która nie powoduje oporności krzyżowej (może zawierać brentuksymab vedotin lub bendamustynę) ± RT. Następnie w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> - uzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi metabolicznej, należy przeprowadzić ASCT lub alloSCT (RIC-alloSCT jest zalecanym postępowaniem u młodszych pacjentów z chorobą chemiowrażliwą po niepowodzeniu ASCT), - progresji choroby, należy zastosować ponownie chemioterapię, która nie powoduje oporności krzyżowej (możne zawierać brentuksymab vedotin lub bendamustynę) ± RT. <p>W przypadku podejrzenia nawrotu zaleca się wykonanie ponownej biopsji. Przy wyniku pozytywnym należy przeprowadzić ponowną ocenę stopnia zaawansowania nowotworu:</p> <p>a) pacjentów z zaawansowaniem choroby na poziomie IA-IIA (u których zanotowano niepowodzenie terapii w pierwotnych miejscach leczenia i którzy nie mieli wykonanego RT) zaleca się RT lub chemioterapię, która nie powoduje oporności krzyżowej ± RT. Następnie w zależności od odpowiedzi metabolicznej postępuje się tak samo jak w przypadkach oporności pierwotnej.</p> <p>b) u pozostałych pacjentów, należy postępować zgodnie ze schematem leczenia w przypadkach pierwotnie opornych na leczenie i braku całkowitej odpowiedzi metabolicznej.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>^a clinical factors may warrant intervention ^b partial response by CT criteria is sufficient for consideration of ASCT although a PET-guided approach is recommended ^c in selected cases observation may be appropriate, e.g. in those relapsing >5 years from primary therapy; observe if ASCT contra-indicated ^d those with minimal response or stable disease may be considered appropriate candidates for allogeneic SCT; further attempts at cytoreduction are recommended if ASCT is being contemplated ^e allogeneic HSCT may be favoured for those requiring >2 lines of salvage therapy to achieve a response, or in those with < mCR</p> </div> <p>Fig 1. Flow diagram of recommended treatment pathway for patients deemed eligible for potential high dose consolidation therapy. RT, radiotherapy; CT, computerized tomography; PET, positron-emission tomography; mCR, metabolic complete response; PR, partial response; ASCT, autologous stem cell transplantation; HSCT, haematopoietic stem cell transplantation.</p>
<p>DKG 2013 (Niemcy)</p>	<p>W przypadku nawrotu lub progresji, gdy istnieje możliwość wykonania przeszczepu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci do 60 r.ż. bez poważnych chorób współistniejących oraz po 60 r.ż. w dobrej kondycji fizycznej oraz bez ciężkich chorób współistniejących powinni otrzymać HDT z następującym po niej ASCT. - progresja choroby po terapii ratunkowej – alternatywą dla HDT jest terapia ratunkowa substancjami niewykazującymi oporności krzyżowej np.: IGEV po DHAP. Alternatywą może być również terapia brentuksymabem vedotin; - pacjenci z późnym nawrotem (przynajmniej 1 rok) po ASCT mogą zostać poddani kolejnemu ASCT. Terapie alternatywne do transplantacji: - Wybrani chorzy ze zlokalizowanym późnym nawrotem, bez nieswoistych objawów, w dobrym stanie ogólnym mogą alternatywnie do ASCT zostać poddani RT. Pacjenci z nawrotem po dwóch cyklach chemioterapii i naświetlaniu we wcześniejszych stadiach oraz pacjenci z nawrotem po RT mogą otrzymać intensywną, konwencjonalną chemioterapię (np.: BEACOPP poniżej 60 r.ż.) i RT. Pacjenci niekwalifikujący się do przeszczepu powinni otrzymywać terapię paliatywną brentuksymabem vedotin, chemioterapię lub RT. Jest to przede wszystkim zalecenie dla pacjentów po wielokrotnych nawrotach. Zalecanym rozwiązaniem dla tej grupy pacjentów jest włączenie ich do badań klinicznych.

ASCT/auto-HSCT autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. autologous stem cell transplantation); **allo-HSCT** - allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation); **RT** - radioterapia

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dla ALCL

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>AHS 2019 (Kanada)</p>	<p>Zalecenia dotyczące chłoniaka z obwodowych komórek T</p> <p>W przypadku pacjentów z chłoniakami z obwodowych komórek T (ang. peripheral T-cell lymphomas), którzy mają nawroty po indukcji CHOP i odpowiadają na leczenie ratunkowe, zaleca się ASCT.</p> <p>Brentuksymab vedotin można rozważyć u pacjentów z anaplastycznym chłoniakiem wielkokomórkowym CD30+, po niepowodzeniu początkowej chemioterapii.</p>
<p>NICE 2017 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne dotyczące stosowania brentuksymab vedotin w opornym i nawracającym układowym anaplastycznym chłoniaku z dużych komórek ALCL</p> <p>Brentuksymab vedotin jest zalecany jako opcja w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie ogólnoustrojowego anaplastycznego chłoniaka wielkokomórkowego ALCL (ang. anaplastic large cell lymphoma anaplastic large cell lymphoma) u dorosłych pacjentów, w przypadku, gdy ich stan sprawności ECOG wynosi 0 lub 1.</p>
<p>NCCN 2016 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>W przypadku drugiej linii leczenia lub kolejnej terapii należy zastosować w zależności od tego czy pacjent:</p> <ul style="list-style-type: none"> - jest kandydatem do HDT (high-dose therapy): badanie kliniczne (preferowane), bendamustyna, belinostat, brentuksymab vedotin przy układowym ALCL, z wyłączeniem pierwotnego, skórno ALCL, DHAP (deksametazon, cisplatyna, cytarabina), ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), dostosowanej dawki EPOCH, GDP (gemcytabina, deksametazon, cis platyna), GemOx (gemcytabina, oksaliplatyna), ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd), pralatreksat, romidepsyna - nie jest kandydatem do HDT (high-dose therapy): badanie kliniczne (preferowane), alemtuzumab, bendamustyna, belinostat, bortezomid, brentuksymab vedotin przy układowym ALCL, z wyłączeniem pierwotnego, skórno ALCL, dostosowanej dawki EPOCH, gemcytabina, pralatreksat, romidepsyna
<p>ESMO 2015 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnozowania, leczenia oraz obserwacji pacjentów z chłoniakami z obwodowych komórek T (ang. peripheral T-cell lymphomas)</p> <p>W przypadku nawrotu ALCL wskazane jest podawanie brentuksymabu vedotin bez względu na status ALK. Terapia brentuksymabem vedotin może służyć jako pomost dla pacjentów kwalifikujących się do alloSCT.</p>
<p>PTOK 2013 (Polska)</p>	<p>Wytyczne dla nowotworów z dojrzałych komórek T i NK</p> <p>Chłoniaki z dojrzałych komórek T (mature T-cell neoplasms) są klonalnymi nowotworami wywodzącymi się z pograsiczych limfocytów T. Chemioterapia 6–8 cyklami według programu CHOP co 21 dni, która umożliwia uzyskanie remisji choroby u około 80% chorych. Dlatego standardem postępowania w ALCL ALK+ jest odstępianie od auto-HSCT jako konsolidacji pierwszej linii leczenia i pozostawienie tej opcji jedynie w przypadku nawrotów po uprzednim zastosowaniu drugiej linii leczenia opartej na schematach zawierających związki platyny: ICE (etopozyd, karboplatyna, ifosfamid), DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna), ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna). Leczenie postaci ALK– powinno przebiegać według strategii przyjętej dla PTCL NOS (chłoniaki z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślone).</p> <p>U chorych, którzy nie uzyskali CR po chemioterapii pierwszej linii, należy rozważyć zastosowanie alternatywnej chemioterapii, zwykle opartej na schematach zawierających związki platyny. Po zastosowaniu 2–4 cykli takiego leczenia chorego należy kwalifikować do auto-HSCT. Pacjenci, u których intensywna chemioterapia i auto-HSCT nie są możliwe do przeprowadzenia ze względu na wiek, stan ogólny lub choroby towarzyszące, powinni być poddani chemioterapii alternatywnej w stosunku do tej, jaka była zastosowana w pierwszej linii. Przeprowadzenie allo-HSCT rozważa się jedynie u chorych młodszych (< 55. rż.) w kolejnym nawrocie choroby i po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia ratunkowego za pomocą auto-HSCT.</p> <p>Duże nadzieje na dalszą poprawę wyników leczenia u chorych na ALCL wiąże się z zastosowaniem przeciwciał anti-CD30 (brentuksymab vedotin), anti-CD25 (daklizumab), anti-CD4 (zanolimumab).</p>
<p>BCSH 2013 Wielka Brytania</p>	<p>W przypadku nawrotu choroby zaleca się stosowanie schematów chemioterapii opartych na platynie lub innych terapiach ratunkowych tj. brentuksymab vedotin. U pacjentów z chorobą chemiowrażliwą należy rozważyć wykonanie przeszczepu.</p>

ALCL układowy anaplastyczny chłoniak z dużych komórek (Systemic anaplastic large cell lymphoma)

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wskazanie - wprowadzenie zmian w schemacie dawkowania w ramach Programu lekowego: "Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina, C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)" poprzez zróżnicowanie opisu dawkowania w zależności od wieku pacjentów.

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2017 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego zawierającego brentuksymabu vedotin w leczeniu pacjentów pediatrycznych z opornymi i nawrotowymi postaciami chłoniaków. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14.04.2020 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto rok 2017 r. tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT.434.25.2017.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy.

Tabela 4. Kryteria włączenia badań do analizy

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja*	Pacjenci poniżej 18 r.ż. z opornymi i nawrotowymi postaciami chłoniaków CD30+ (chłoniak ziarniczny CD30+ (HL) układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek CD30+ (SALCL))	Pacjenci \geq 18 r.ż, pacjenci nowozdiagnozowani, typ chłoniaka inny niż wskazany w kryteriach włączenia
Interwencja*	Brentuksymab vedotin stosowany <ul style="list-style-type: none"> ▪ dla pacjentów pediatrycznych poniżej 18 r.ż w dawce 1,2 mg/kg mc. co 7 lub 14 dni 	Brentuksymab vedotin w dawce innej 1,2 mg/kg m.c.
Komparator	Nie ograniczono	-
Punkty końcowe	Nie ograniczono	-
Typ publikacji	Przegląd systematyczny z lub bez metaanalizy; badania kliniczne, opisy przypadków.	Publikacje dostępne w formie abstraktu konferencyjnego, artykuły poglądowe, wytyczne kliniczne i refundacyjne (wykonano niezależny przegląd rekomendacji), publikacje w języku innym niż polski lub angielski.

* Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego spełniały także badania z populacją mieszaną (do których włączano zarówno pacjentów dorosłych jak oraz młodzież i dzieci), jeżeli w publikacji wyodrębniono schemat dawkowania zgodny z wnioskiem (1,2 mg/kg m.c. co 7 lub 14 dni) dla pacjentów poniżej 18 r.ż oraz 1,8 mg/kg podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie w wieku 18 lat i powyżej.

* Do przeglądu systematycznego nie włączano badań, w których dawkowanie brentuksymabu vedotin zmniejszono do dawki 1,2 mg/kg m.c. z powodu wystąpienia toksyczności lub zaburzeń czynności wątroby i nerek.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2 do niniejszego opracowania.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, tj. dotyczących stosowania brentuksymabu vedotin w dawce 1,2 mg/kg m.c. w populacji <18 r.ż.

Biorąc pod uwagę brak odnalezionych badań, zdecydowano się na przedstawienie wyników trzech badań (dwóch badań jednoramiennych: **Koga 2020**, **Locatelli 2018** - C25002 i jednego badania retrospektywnego **Faulk 2018**), oceniających brentuksymab vedotin w dawce 1,8 mg/kg m.c. w populacji pediatrycznej z opornymi i nawrotowymi postaciami chłoniaków CD30+.

Dodatkowo odnaleziono publikację **Sekimizu 2018** opisującą protokół z jednoramiennego otwarte, badania fazy I, którego głównym celem było zbadanie bezpieczeństwa i tolerancji brentuksymabu vedotin w dawce 1,8 mg/kg we wlewie dożylnym raz na 3 tygodnie u dzieci od 2 do 17 lat z nawracającym lub opornym z CD30+ HL lub sALCL. W powyższej publikacji nie prezentowano wyników z badania.

Poniżej zamieszczono opis odnalezionych badań.

Publikacja Koga 2020 - badanie jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, I fazy, którego celem była ocena bezpieczeństwa i tolerancji brentuksymabu vedotin u dzieci w wieku od 2 do 17 lat z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina lub układowym anaplastycznym chłoniakiem wielkokomórkowym. Brentuksymab vedotin podawano w dawce 1,8 mg/kg we wlewie dożylnym raz na 3 tygodnie.

Publikacja Locatelli 2018 - badanie otwarte (C25002), wieloośrodkowe, fazy 1/2, którego celem była ocena bezpieczeństwa, właściwości farmakokinetycznych i skuteczności brentuksymabu vedotin w monoterapii u 36 dzieci (w wieku 7-17lat) z nawrotowym lub opornym na leczenie HL i sALCL (dzieci w wieku od 7 do 11 lat, n=12 i młodzież w wieku od 12 do 17lat, n=24). W badaniu fazy I uczestniczyło trzech pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie HL leczonych brentuksymabem vedotin w dawce 1,4mg/kg i dziewięciu pacjentów (w tym siedmiu z nawrotowym lub opornym na leczenie HL oraz dwóch z sALCL) leczonych w dawce 1,8 mg/kg. Dawkę zalecaną w badaniu fazy II oznaczono jako 1,8 mg/kg w infuzji dożylnej raz na 3 tygodnie. W całym badaniu leczono brentuksymabem vedotin w dawce 1,8 mg/kg łącznie szesnastu pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie HL i siedemnastu pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie sALCL, spośród których u dziesięciu wystąpił pierwszy nawrót choroby. Badania C25002 jest opisane w ChPL Adcetris.

Publikacja Sekimizu 2018 - badanie jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe (4 ośrodki), fazy I, którego głównym celem było zbadanie bezpieczeństwa i tolerancji brentuksymabu vedotin u dzieci od 2 do 17 lat z nawracającym lub opornym CD30+ HL lub sALCL. Dodatkowym celem było określenie farmakokinetyki i skuteczności Bev. Brentuksymab vedotin podawano w dawce 1,8 mg/kg we wlewie dożylnym raz na 3 tygodnie.

Publikacja Faulk 2018 - retrospektywne badanie kohortowe, którego celem był opis częstości występowania toksyczności płucnej u 19 pacjentów (o medianie wieku 14,5 lat (13,1, - 17,0) - dzieci i młodzieży z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina, w szczególności porównanie ryzyka toksyczności u pacjentów stosujących brentuksymab vedotin jako terapię ratunkową, z pacjentami, którzy nie otrzymali brentuksymabu vedotin.

Ograniczenia przedstawionych dowodów

- We wszystkich odnalezionych badaniach populacja jest zgodna z kryteriami włączenia do przeglądu, natomiast niezgodna jest interwencja w odniesieniu do dawkowania. W badaniach Koga 2020, Sekimizu 2018 brentuksymab vedotin podawano w dawce 1,8 mg/kg. W badaniu Locatelli 2018 stosowano brentuksymab vedotin w dawce 1,4 mg / kg (faza 1) lub 1,8 mg / kg (faza 1 i 2).
- W publikacji Faulk 2018 w kryteriach włączenia do badania nie podano wymagań wiekowych pacjentów.
- Odnaleziono protokół badania Sekimizu 2018, jednakże nie zidentyfikowano publikacji w wersji pełnotekstowej.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki trzech badań (dwóch badań jednoramiennych: Koga 2020, C25002 - Locatelli 2018 i jednego badania retrospektywnego Faulk 2018), oceniających brentuksymab vedotin w dawce 1,8 mg/kg m.c. w populacji pediatrycznej z opornymi i nawrotowymi postaciami chłoniaków CD30+.

Publikacja Koga 2020

Włączono 6 pacjentów o medianie wieku 11,5 lat (zakres 5–14 lat), czterech z nawrotową lub oporną na leczenie HL i dwóch z nawrotową lub oporną na leczenie sALCL. U żadnego z sześciu pacjentów nie odnotowano ograniczenia toksyczności dawki DLT (ang dose-limiting toxicity), zatem nie ograniczono dawki. U trzech z sześciu pacjentów (50%) wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane stopnia ≥ 3 , żaden pacjent nie doświadczył poważnego zdarzenia niepożądanego. Profil farmakokinetyczny brentuksymabu vedotin u dzieci był porównywalny z profilem obserwowanym u dorosłych. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą

odpowieź, wynosił 60% (95% 14,7–94,7). Stosowanie brentuksymabu vedotin w dawce 1,8 mg / kg raz na 3 tygodnie uznano za dawkę tolerowaną u dzieci z nawrotową lub oporną na leczenie HL oraz sALCL.

Publikacja Faulk 2018

Spośród siedmiu z 19 pacjentów (36 8%) leczonych BV, u 5 osób odnotowano niedotlenienie, u 1 osoby wystąpiła duszność, u 1 osoby wystąpiła zarówno hipoksja jak i duszność. Toksyczność płucna rozwinęła się u 57% (4/7) osób otrzymujących BV, w porównaniu do 25% (3/12) osób nie stosujących BV ($p = 0,33$). Szansa wystąpienia toksyczności płucnej (ang. odds of pulmonary toxicity) była czterokrotnie wyższa (95% przedział ufności 0,55–29,18) u pacjentów stosujących BV w porównaniu do pacjentów nie otrzymujących BV ($p = 0,17$). Zdolność dyfuzyjna płuc DLCO (ang. diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide) $<80\%$ wystąpiła u 71% pacjentów stosujących BV w porównaniu do 5% pacjentów bez ekspozycji na BV ($p = 0,07$). Dodatkowo u 57% (4/7) pacjentów otrzymujących BV miało co najmniej jeden wyniki testu funkcji płuc PFT (ang. pulmonary function test) sklasyfikowany jako „restrykcyjny”, w porównaniu do 25% (3/12) pacjentów bez ekspozycji na BV ($p = 0,33$). U jednego pacjenta wystąpiła niewydolność oddechowa oraz zgon.

Publikacja Locatelli 2018 (badania C25002)

Spośród 33 pacjentów, którzy otrzymali dawkę zalecaną w badaniu fazy II (tj. 1,8 mg/m.c.), 32 pacjentów kwalifikowało się do oceny pod kątem odpowiedzi. U pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie HL odsetek ogólnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 47%, u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie sALCL 53%, natomiast u pacjentów z sALCL, u których wystąpił pierwszy nawrót odsetek ogólnych odpowiedzi wyniósł 60%. U ośmiu pacjentów z HL i dziewięciu pacjentów z sALCL po leczeniu wykonano przeszczep komórek macierzystych.

U wszystkich 36 pacjentów obserwowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, a 16 pacjentów (44%) odnotowano co najmniej jedno zdarzenie niepożądane stopnia 3. lub wyższego. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi pojawiającymi się w trakcie leczenia były: gorączka u 16 z 36 (44%) pacjentów i nudności u 13 z 36 (36%) pacjentów. Zdarzeniami niepożądanymi \geq stopnia 3 były: neutropenia u 4 z 36 (11%), wzrost transpeptydazy γ -glutamylowej 2 z 36 (6%) i gorączka 2 z 36 (6%). U 12 (33%) pacjentów odnotowano przejściową neuropatię obwodową o ograniczonym nasileniu. U ośmiu pacjentów (22%) wystąpiło poważne zdarzenie niepożądane. Jeden pacjent zmarł z powodu zatrzymania akcji serca. Profil farmakokinetyczny dla dzieci był zgodny z profilem badań dorosłych pacjentów.

3.2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.434.25.2017 (BIP 093/2017). Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 217/2017 w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w schemacie dawkowania leku Adcetris (brentuximabum vedotinum) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”. Zmiany polegały na zastosowaniu leku Adcetris w populacji pediatrycznej przy odmiennym od zarejestrowanego dawkowaniu tj. 1,2 mg/kg m.c. co 7 lub 14 dni.

Zgodnie z zapisami ChPL lek Adcetris jest między innymi wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarnicznym CD30+ oraz u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (ang. systemic anaplastic large cell lymphoma, sALCL). W związku z czym zastosowanie leku Adcetris w populacji pediatrycznej w dawce 1,2 mg/kg m.c. jest wskazaniem off-label. Po pozytywnej opinii Rady Przejrzystości nr 217/2017 rozszerzono kryteria włączenia do programu lekowego B.77. „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)” o populację pediatryczną.

Zapisy aktualnego programu lekowego B.77. Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ umożliwiają zastosowanie brentuksymabu vedotin niezależnie od wieku pacjenta. Zalecana dawka u pacjentów w wieku poniżej 18 roku życia z opornymi i nawrotowymi postaciami chłoniaków CD30+ (chłoniak ziarniczny CD30+

i układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek CD30+) wynosi 1,2 mg/kg m.c. (max. 120 mg) co 7 lub 14 dni.

Wyniki analizy klinicznej

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, tj. dotyczących stosowania brentuksymabu vedotin w dawce 1,2 mg/kg m.c. w populacji <18 r.ż.

W opracowaniu przedstawiono wyniki trzech badań (dwóch badań jednoramiennych: Koga 2020, C25002 - Locatelli 2018 i jednego badania retrospektywnego Faulk 2018), oceniających brentuksymab vedotin w dawce 1,8 mg/kg m.c. w populacji pediatrycznej z opornymi i nawrotowymi postaciami chłoniaków CD30+.

W publikacji **Koga 2020** włączono 6 pacjentów o medianie wieku 11,5 lat (zakres 5–14 lat), czterech z nawrotową lub oporną na leczenie HL i dwóch z nawrotową lub oporną na leczenie sALCL. U trzech z sześciu pacjentów (50%) wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane stopnia ≥ 3 , żaden pacjent nie doświadczył poważnego zdarzenia niepożądanego. Profil farmakokinetyczny brentuksymabu vedotin u dzieci był porównywalny z profilem obserwowanym u dorosłych. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź, wyniósł 60% (95% 14,7–94,7).

W publikacji **Faulk 2018** spośród siedmiu z 19 pacjentów (36 8%) leczonych BV, u 5 osób odnotowano niedotlenienie, u 1 osoby wystąpiła duszność, u 1 osoby wystąpiła zarówno hipoksja jak i duszność. Toksyczność płucna rozwinęła się u 57% (4/7) osób otrzymujących BV, w porównaniu do 25% (3/12) osób nie stosujących BV ($p = 0,33$). Szansa wystąpienia toksyczności płucnej była czterokrotnie wyższa (95% przedział ufności 0,55–29,18) u pacjentów stosujących BV w porównaniu do pacjentów nie otrzymujących BV ($p = 0,17$). U jednego pacjenta wystąpiła niewydolność oddechowa oraz zgon.

W badaniu **C25002** (Locatelli 2018) spośród 33 pacjentów, którzy otrzymali dawkę zalecaną w badaniu fazy II (tj. 1,8 mg/m.c.), 32 pacjentów kwalifikowało się do oceny pod kątem odpowiedzi. U pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie HL odsetek ogólnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 47%, u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie sALCL 53%, natomiast u pacjentów z sALCL, u których wystąpił pierwszy nawrót odsetek ogólnych odpowiedzi wyniósł 60%. U ośmiu pacjentów z HL i dziewięciu pacjentów z sALCL po leczeniu wykonano przeszczep komórek macierzystych.

U wszystkich 36 pacjentów obserwowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, a 16 pacjentów (44%) odnotowano co najmniej jedno zdarzenie niepożądane stopnia 3. lub wyższego. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi pojawiającymi się w trakcie leczenia były: gorączka u 16 z 36 (44%) pacjentów i nudności u 13 z 36 (36%) pacjentów. Zdarzeniami niepożądanymi \geq stopnia 3 były: neutropenia u 4 z 36 (11%), wzrost transpeptydazy γ -glutamylowej 2 z 36 (6%) i gorączka 2 z 36 (6%). U 12 (33%) pacjentów odnotowano przejściową neuropatię obwodową o ograniczonym nasileniu. U ośmiu pacjentów (22%) wystąpiło poważne zdarzenie niepożądane. Jeden pacjent zmarł z powodu zatrzymania akcji serca. Profil farmakokinetyczny dla dzieci był zgodny z profilem badań dorosłych pacjentów.

Podsumowanie opracowania nr OT.434.25.2017 (BIP 093/2017)

W opracowaniu z 2017 roku przedstawiono wyniki dwóch publikacji, które spełniały pierwotnie zdefiniowane kryteria włączenia do przeglądu: jeden opis przypadku uzyskania pełnej remisji (Mikles 2014) oraz przegląd systematyczny Cochrane 2016, którego wyniki wskazują na brak badań RCT i kontrolowanych badań klinicznych w zakresie stosowania brentuksymabu vedotin w leczeniu chłoniaków CD30+ u pacjentów <18 r.ż.

Dodatkowo przedstawiono wyniki nierandomizowanego, jednoramiennego, otwartego badania II fazy (Moskowitz 2015), do którego włączono 45 pacjentów ≥ 12 r.ż. (mediana wieku wyniosła 31 lat, zakres: 13-65) z nawrotowym lub opornym HL oraz publikację Flerlage 2016, której celem była ocena farmakokinetyki i bezpieczeństwa cotygodniowej dawki 1.2 mg/kg brentuksymabu vedotin w populacji pediatrycznej (n=16) z nowozdiagnozowanym, uprzednio nie leczonym chłoniakiem Hodgkina.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Koga 2020	Koga. Y. et al. Phase I study of brentuximab vedotin (SGN-35) in Japanese children with relapsed or refractory CD30-positive Hodgkin's lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma. International Journal of Hematology 2020 https://doi.org/10.1007/s12185-020-02820-1
Locatelli 2018	Locatelli F. et al. Brentuximab vedotin for paediatric relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma and anaplastic large-cell lymphoma: a multicentre, open-label, phase 1/2 study. Lancet Haematol 2018; 5: e450–61
Sekimizu 2018	Sekimizu M. Phase I clinical study of brentuximab vedotin (SGN-35) involving children with recurrent or refractory CD30-positive Hodgkin's lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma: rationale, design and methods of BV-HLALCL study: study protocol. Sekimizu et al. BMC Cancer (2018) 18:122 DOI 10.1186/s12885-018-4042-1
Faul 2018	Faul K. E. et al. Pulmonary toxicity in paediatric patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma receiving brentuximab vedoti. 2018 British Society for Haematology and John Wiley & Sons Ltd British Journal of Haematology, 2018, 183, 251–256. doi: 10.1111/bjh.15586
Rekomendacje kliniczne	
AHS 2017	Alberta Health Services. CLINICAL PRACTICE GUIDELINE LYHE-002. LYMPHOMA. Version 11,2017
AHS 2019	Alberta Health Services. CLINICAL PRACTICE GUIDELINE LYHE-002 Version 12. LYMPHOMA 2019
BCSH 2013	British Society for Haematology (Guideline on the management of primary resistant and relapsed classical Hodgkin lymphoma, 2013
BCSH 2013	Dearden C, BCSH Guidelines for the Management of Mature T-cell and NK-cell Neoplasms: Excluding cutaneous T-cell Lymphoma Updated August 2013
DGK 2013	Deutsche Krebsgesellschaft, Hodgkin Lymphom, S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten.
ESMO 2015	d'Amore F., Gaulard P., Trümper L., Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 2015, 26 (Supplement 5): v108
ESMO 2018	Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 29 (Supplement 4): iv19–iv29, 2018 doi:10.1093/annonc/mdy080 Published online 23 May 2018
NCCN 2016	National Comprehensive Cancer Network; NCCN Practice Guidelines in Oncology(NCCN Guidelines, Non-Hodgkin's Lymphoma, Version 3.2016
NCCN 2018	National Comprehensive Cancer Network; NCCN Guidelines Insights Hodgkin Lymphoma, Version 1.2018 Featured Updates to the NCCN Guidelines. J Natl Compr Canc Netw 2018;16(3):245–254 doi: 10.6004/
NCCN 2019	NCCN Flash Updates: NCCN Guidelines and NCCN Compendium® for Hodgkin Lymphoma and Pancreatic adenocarcinoma https://www.nccn.org/about/news/ebulletin/ebulletindetail.aspx?ebulletinid=1613
NICE 2017	Brentuximab v Brentuximab vedotin for treating edotin for treating relapsed or refr relapsed or refractory systemic actory systemic anaplastic large cell lymphoma anaplastic large cell lymphoma. Technology appraisal guidance Published: 4 October 2017 www.nice.org.uk/guidance/ta478
NICE 2018	National Institute for Health and Care Excellence. Brentuximab vedotin for treating CD30-positive Hodgkin lymphoma. Technology appraisal guidance, Published: 13 June 2018, www.nice.org.uk/guidance/ta524
PTOK 2013	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 r. - Chłoniak Hodgkina
PTOK 2019	Warzocha K, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2019 r., Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK
Pozostałe publikacje	
ChPL Adcetris	Charakterystyka Produktu Leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin)
Raport nr: OT.434.25.2017	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/093/RPT/093_082_RPT_OT.434.25.2017_Adcteris_z_miany_PL_2017.07.20.pdf
Program lekowy B.77	Załącznik B.77. LECZENIE OPORNYCH I NAWROTOWYCH POSTACI CHŁONIAKÓW CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających brentuximabum vedotinum finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 5. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
1142.0, brentuximabum vedotinum								
Adcetris, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiolka	05909991004545	13100,40	13755,42	-	13755,42	bezpłatny	0

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 14.04.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#28	Search (((brentuximab vedotin[Title/Abstract]) OR "Brentuximab Vedotin"[Mesh]) OR Adcetris[Title/Abstract]) AND (((("Hodgkin Disease"[Mesh]) OR Hodgkin* disease[Title/Abstract]) OR "Hodgkin* Lymphoma"[Title/Abstract]) OR Hodgkin* Granuloma[Title/Abstract] OR Malignant Lymphogranuloma[Title/Abstract]) OR (((Anaplastic large cell lymphoma[Title/Abstract]) OR Anaplastic Large-Cell[Title/Abstract]) OR CD30 Positive Anaplastic Large Cell[Title/Abstract]) OR CD30+ Anaplastic Large Cell[Title/Abstract])) Filters: Publication date from 2017/01/01 to 2020/04/14	84
#27	Search (((brentuximab vedotin[Title/Abstract]) OR "Brentuximab Vedotin"[Mesh]) OR Adcetris[Title/Abstract]) AND (((("Hodgkin Disease"[Mesh]) OR Hodgkin* disease[Title/Abstract]) OR "Hodgkin* Lymphoma"[Title/Abstract]) OR Hodgkin* Granuloma[Title/Abstract] OR Malignant Lymphogranuloma[Title/Abstract]) OR (((Anaplastic large cell lymphoma[Title/Abstract]) OR Anaplastic Large-Cell[Title/Abstract]) OR CD30 Positive Anaplastic Large Cell[Title/Abstract]) OR CD30+ Anaplastic Large Cell[Title/Abstract]))	201
#26	Search (((("Hodgkin Disease"[Mesh]) OR Hodgkin* disease[Title/Abstract]) OR "Hodgkin* Lymphoma"[Title/Abstract]) OR Hodgkin* Granuloma[Title/Abstract] OR Malignant Lymphogranuloma[Title/Abstract]) OR (((Anaplastic large cell lymphoma[Title/Abstract]) OR Anaplastic Large-Cell[Title/Abstract]) OR CD30 Positive Anaplastic Large Cell[Title/Abstract]) OR CD30+ Anaplastic Large Cell[Title/Abstract]))	4567
#25	Search (((Anaplastic large cell lymphoma[Title/Abstract]) OR Anaplastic Large-Cell[Title/Abstract]) OR CD30 Positive Anaplastic Large Cell[Title/Abstract]) OR CD30+ Anaplastic Large Cell[Title/Abstract]	3840
#24	Search CD30+ Anaplastic Large Cell[Title/Abstract]	159
#23	Search CD30 Positive Anaplastic Large Cell[Title/Abstract]	100
#20	Search Anaplastic Large-Cell[Title/Abstract]	3838
#19	Search Anaplastic large cell lymphoma[Title/Abstract]	3352
#18	Search (((("Hodgkin Disease"[Mesh]) OR Hodgkin* disease[Title/Abstract]) OR "Hodgkin* Lymphoma"[Title/Abstract]) OR Hodgkin* Granuloma[Title/Abstract] OR Malignant Lymphogranuloma[Title/Abstract])	730
#17	Search Malignant Lymphogranuloma[Title/Abstract]	231
#15	Search Hodgkin* Granuloma[Title/Abstract]	500
#10	Search "Hodgkin* Lymphoma"[Title/Abstract]	16868
#9	Search Hodgkin* disease[Title/Abstract]	37587
#7	Search "Hodgkin Disease"[Mesh]	34014
#5	Search ((brentuximab vedotin[Title/Abstract]) OR "Brentuximab Vedotin"[Mesh]) OR Adcetris[Title/Abstract]	958
#4	Search Adcetris[Title/Abstract]	74
#3	Search "Brentuximab Vedotin"[Mesh]	537
#1	Search brentuximab vedotin[Title/Abstract]	841

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 14.04.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	brentuximab vedotin.ab,kw.ti.	1966

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#2	exp Brentuximab Vedotin/	3381
#3	Adcetris.ab,kw,ti.	173
#4	1 or 2 or 3	3534
#5	exp Hodgkin disease/	41902
#6	"Hodgkin* disease".ab,kw,ti.	12727
#7	"Hodgkin* Lymphoma ".ab,kw,ti.	60056
#8	"Hodgkin* Granuloma".ab,kw,ti.	1
#9	Malignant Lymphogranuloma.ab,kw,ti.	8
#10	5 or 6 or 7 or 8 or 9	82259
#11	Anaplastic large cell lymphoma.ab,kw,ti.	5079
#12	Anaplastic Large-Cell.ab,kw,ti.	5756
#13	CD30 Positive Anaplastic Large Cell.ab,kw,ti.	125
#14	CD30+ Anaplastic Large Cell.ab,kw,ti.	185
#15	11 or 12 or 13 or 14	5756
#16	10 or 15	86186
#17	4 and 16	2390
#18	17 and 2017:2020.(sa year).	1065

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 14.04.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	brentuximab vedotin	235
#2	Adcetris	15
#3	#1 or #2	236
#4	MesH descriptor: [Hodgkin disease] explode all trees	806
#5	Hodgkin* disease	3523
#6	Hodgkin* Lymphoma	3523
#7	Hodgkin* Granuloma	22
#8	Malignant Lymphogranuloma	7
#9	#4 or #5 or #5 or #6 or #7 or #8	5145
#10	Anaplastic large cell lymphoma	186
#11	Anaplastic Large-Cell	186
#12	CD30 Positive Anaplastic Large Cell	30
#13	CD30+ Anaplastic Large Cell	49
#14	#10 or #11 or #12 or #13	186
#15	#9 or #14	5256
#17	#3 and #15	213