



Brentuksymab wedotin

w wybranych wskazaniach poza rejestracyjnych:

zróżnicowanie opisu dawkowania w zależności od wieku
pacjentów we wskazaniu

nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak Hodgkina (HL) lub
nawrotowy lub oporny na leczenie układowy chłoniak
anaplastyczny z dużych komórek CD30+ (sALCL)
w populacji pediatrycznej

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

Opracowanie nr: OT.422.1.8.2023

(Aneks do opracowania nr: OT.4321.61.2019

OT.434.25.2017)

Data ukończenia: 6 kwietnia 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	6
3. Wskazanie dowodów naukowych	11
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	11
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	11
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	13
3.2. Podsumowanie	13
4. Źródła.....	15
5. Załączniki.....	16
5.1. Wykaz leków zawierających brentuksymab wedotin finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	16
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	16

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 2022 r., poz. 2555, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aktualizację do opracowania nr OT.4321.61.2019 (będącego aktualizacją opracowania nr OT.434.25.2017).

Na podstawie opracowania nr OT.434.25.2017 wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 217/2017 z dnia 24 lipca 2017 r. w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w schemacie dawkowania leku Adcetris (brentuximabum vedotinum) w ramach programu lekowego B.77: „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”. Pozytywna opinia Rady Przejrzystości została podtrzymana w stanowisku nr 117/2020 z dnia 18 maja 2020 r. (wydana na podstawie opracowania nr OT.4321.61.2019). Jednocześnie Rada uznała za zasadną zmianę w programie lekowym polegającą na dopuszczeniu do stosowania u pacjentów w wieku poniżej 18. roku życia również dawki 1,8 mg/kg m.c.

Należy wskazać, że w poprzednim opracowaniu oceniana populacja, tj. pacjenci z **chłoniakiem Hodgkina CD30+ (HL) lub układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek CD30+ (sALCL)** leczona była w ramach jednego programu lekowego B.77. Od 1 stycznia 2023 r. analizowana populacja leczona jest w ramach dwóch programów: PL B.66 „Leczenie chorych na chłoniaki T-komórkowe (ICD-10: C84)”¹, oraz PL B.77 „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”. Zgodnie z obecnymi zapisami PL B.77 oraz PL B.66 brentuksymab vedotin w populacji pediatrycznej z **opornym lub nawrotowym HL oraz sALCL** jest stosowany w monoterapii w dawce:

- 1,8 mg/kg m.c. podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie lub
- 1,2 mg/kg m.c. (max. 120 mg) co 7 lub 14 dni.

Pacjenci, u których nastąpiła stabilizacja choroby lub poprawa stanu powinni otrzymać maksymalnie do **szesnastu cykli leczenia** (w ciągu około roku).

Szczegóły dotyczące poprzednich opinii wydanych przez Radę Przejrzystości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Opinie RP
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 117/2020 z dnia 18 maja 2020 r.*</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne utrzymanie wprowadzonych wcześniej 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.</p> <p>Jednocześnie Rada uznaje za zasadną zmianę w programie lekowym polegającą na dopuszczeniu do stosowania u pacjentów w wieku poniżej 18. roku życia również dawki 1,8 mg/kg m.c.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>W roku 2017, uwzględniając opracowanie analityczne OT.434.25.2017, Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię (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+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 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. Tym samym zapisy aktualnego programu lekowego B.77. „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 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.</p> <p>W trakcie aktualizacji wspomnianego wyżej opracowania nie odnaleziono badań dotyczących stosowania brentuksymabu vedotin w dawce 1,2 mg/kg m.c. w populacji <18 r.ż. Prowadzone badania dotyczyły stosowania dawki 1,8 mg/kg m.c. w populacji pediatrycznej z opornymi i nawrotowymi postaciami chłoniaków CD30+, gdzie 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 (Koga 2020). W badaniu 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</p>

¹ Terapię brentuksymabem vedotin w monoterapii stosowaną w leczeniu chorych na układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (sALCL) przeniesiono do PL B.66 „Leczenie chorych na chłoniaki T-komórkowe (ICD-10: C84)”.

Nr i data wydania	Opinie RP
	<p>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 u 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.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 217/2017 z dnia 24 lipca 2017 r.**</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wprowadzenie zmian w schemacie dawkowania leku Adcetris (Brentuximabum vedotinum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fio., kod EAN: 5909991004545, w ramach programu lekowego: „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD 30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki)” poprzez zróżnicowanie opisu dawkowania w zależności od wieku pacjentów.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Zapisy zarówno aktualnego, jak i proponowanego programu lekowego nie zawierają kryteriów dot. wieku chorych kwalifikujących się do leczenia, umożliwiając tym samym zastosowanie brentuksymabu vedotin niezależnie od wieku pacjenta.</p> <p>W związku z powyższym wnioskowana technologia może być stosowana w populacji szerszej niż określa to status rejestracyjny leku, tj. także w populacji pediatrycznej (pacjenci poniżej 18 r.ż.).</p> <p>Ze względu na zarejestrowane produktu Adcetris do stosowania u dorosłych pacjentów, zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg. W Charakterystyce Produktu Leczniczego Adcetris zawarto jednak informację że przy określaniu wielkości łącznej dawki brentuksymabu vedotin (masa ciała pacjenta pomnożona przez zalecaną dawkę), u pacjentów poniżej 60 kg należy do obliczania użyć dawki 1,2 mg/kg. Ponadto, dawkę początkową zmniejszoną do 1,2 mg/kg stosuje się u pacjentów z zaburzeniami funkcjonowania nerek i wątroby. Można zatem przyjąć, że pacjenci w wieku poniżej 18 r.ż. przyjmować będą niższą dawkę leku na jedno podanie (1,2 mg/kg m.c. zamiast 1,8 mg/kg m.c.) jednak częściej (co 7 lub 14 dni zamiast co 21 dni).</p> <p>Analiza aktualnego piśmiennictwa pozwoliła zidentyfikować jeden opis przypadku uzyskania pełnej remisji oraz analiza bazy Cochrane, z 2016, która wykazała, że nie odnaleziono badań oceniających skuteczność i wpływ na jakość życia stosowania przeciwciał monoklonalnych w leczeniu chłoniaków u dzieci. Przeprowadzona została analiza publikacji poświęconych bezpieczeństwu i tolerancji brentuksymabu. W tej chwili nie można wyciągnąć wniosków opartych na dowodach dotyczących praktyki klinicznej. Badania fazy I i II wykazują pozytywny wpływ stosowania terapii przeciwciałami monoklonalnymi w leczeniu chłoniaków u dzieci. Potrzebne są dodatkowe badania w celu oceny i wdrażania terapii przeciwciałami monoklonalnymi w chłoniakach w wieku dziecięcym. Dwoje polskich ekspertów pozytywnie zaopiniowało wnioskowany schemat dawkowania.</p> <p>Produkt Adcetris ma status leku sierociego, jednak został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.</p> <p>Dwóch polskich ekspertów klinicznych opowiada się za pozytywną opinią o zmianie dawkowania.</p>

* https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/ORP/U_20_150_200518_o_117_brentuximabum_vedotinumoff_label_cykl_zacz.pdf [data dostępu: 23.03.2023r.]

** https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/protokoly/2017_RP/Protokol_RP_29_2017.pdf [data dostępu: 23.03.2023 r.]

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

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

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 24.03.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu nr OT.4321.61.2019 z 13 maja 2020 r.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2020 roku przeszukano następujące źródła:

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- European Society for Medical Oncology (<http://www.esmo.org/Guidelines>);
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer (<https://www.eortc.org/guidelines/>);
- European Leukemia Information Center (<http://www.leukemia-net.org/content/e35/>);
- National Comprehensive Cancer Network (https://www.nccn.org/guidelines/category_1);
- American Society of Clinical Oncology (<https://www.asco.org/practice-guidelines/quality-guidelines/guidelines>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk>);
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group (www.nzgg.org.nz/search);
- British Society for Haematology (<https://b-s-h.org.uk/guidelines>);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<http://onkologia.zalecenia.med.pl/>);
- TripDataBase, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (www.guideline.gov);
- wyszukiwarka internetowa Google (www.google.pl) przy użyciu haseł takich jak: „hodgkin lymphoma pediatric”, „ALK-positive ALCL pediatric”, „układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek CD30+ (sALCL)”, „systemic CD30+ anaplastic large cell lymphoma (sALCL)”, „non-Hodkin lymphoma pediatric” w połączeniu z hasłami „guidelines”, „recommendations”, „wytyczne”.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono aktualne wytyczne NCCN 2023 (National Comprehensive Cancer Network) oraz EuroNet PGHL 2020 odnoszące się do leczenia chłoniaka Hodgkina w populacji pediatrycznej oraz wytyczne NCCN 2023 odnoszące się do leczenia chłoniaków z obwodowych komórek T (PTCL) do których zalicza się chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ALCL).

W populacji pediatrycznej chorych na chłoniaka Hodgkina, w przypadku wystąpienia oporności na leczenie lub nawrotów, brentuksymab wedotin zalecany jest w skojarzeniu z bendamustyną, gemcytabiną lub niwolumabem, jednak w wytycznych nie wskazano zalecanego dawkowania. Zgodnie z wytycznymi NCCN 2023, monoterapia brentuksymabem wedotin może przynieść korzyści pacjentom wysokiego ryzyka, po przeszczepie szpiku w terapii podtrzymującej.

Zalecane dawkowanie wyszczególniono natomiast w przypadku terapii podstawowej HL. Wytyczne NCCN 2023 przedstawiają schematy podawania skojarzonego Bv-AVE-PC3 (brentuksymab wedotin, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon, cyklofosfamid), gdzie brentuksymab wedotin stosowany jest w dawce 1,8 mg/kg mc., oraz AEPA-CAPDAC (AEPA: brentuksymab wedotin, etopozyd, prednizon, doksorubicyna; CAPDAC: cyklofosfamid, brentuksymab wedotin, prednizon, dakarbazyna) z dawką brentuksymabu wedotin na poziomie 1,2 mg/kg mc.

Odnaleziono również wytyczne EuroNet PGHL 2020, opisujące zalecenia grupy EuroNet dotyczące leczenia chłoniaków Hodgkina w populacji pediatrycznej. Jak wskazują autorzy, dawkowanie brentuksymabu wedotin na poziomie 1,8 mg/kg mc. stosowane u dorosłych, może być także stosowane u dzieci.

Dla pacjentów z ALCL jako preferowane leczenie drugiej i kolejnych linii w wytycznych NCCN 2023 wskazano brentuksymab wedotin, zarówno w przypadkach intencji wykonania przeszczepu komórek macierzystych, jak

i bez. W wytycznych nie wskazano zalecanego dawkowania, a dane kliniczne odnoszą się do publikacji źródłowych opisujących populację zarówno dzieci jak i dorosłych (od 14 do 72 r.ż.), bez wyszczególnienia różnic dawkowania w kohorcie pacjentów pediatrycznych.

W wyszukiwaniach przeprowadzonych na potrzeby poprzednich opracowań Agencji (OT.4321.61.2019 oraz OT.434.25.2017), nie odnaleziono rekomendacji dedykowanych populacji pediatrycznej, a także nie odnaleziono informacji odnoszących się do schematu dawkowania brentuksymabu wedotin.

Najważniejsze informacje zawarte w aktualnie odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych		
Chłoniak Hodgkina (HL)			
NCCN 2023 v.2 (USA)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia chłoniaków Hodgkina u dzieci Zasady terapii systemowej – leczenie choroby nawracającej lub opornej na leczenie Wybierając terapię, należy wziąć pod uwagę następujące kwestie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • skierowanie do ośrodka dysponującego specjalistyczną wiedzą, ze względu na ograniczone dane, • rejestrację do badania klinicznego, • terapię pierwotną i wcześniejszą ekspozycję na RT (radioterapię), • skumulowaną toksyczność krótko- i długoterminową, • możliwość pobrania komórek macierzystych, • zachowanie płodności, • ocenę psychospołeczną, • rozważyć zastosowanie RT jako części terapii choroby nawracającej/opornej na leczenie. 		
	Reindukcja – opcje terapeutyczne¹ (kol. alfabetyczna)	Kolejna linia – opcje terapeutyczne³ (kol. alfabetyczna)	Podtrzymująco (po przeszczepie)
	<ul style="list-style-type: none"> • brentuksymab wedotin + bendamustyna²; • brentuksymab wedotin + gemcytabina²; • brentuksymab wedotin + niwolumab²; • DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna); • GV (gemcytabina, winorelbina)²; • IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina); • IV (ifosfamid, winorelbina). 	<ul style="list-style-type: none"> • bortezomib, ifosfamid, + winorelbina; • EPIC (etopozyd, prednizolon, ifosfamid, cisplatyna); • GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna); • ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd); • niwolumab^{2,4}; • pembrolizumab^{2,4,5}. 	<p>W pewnych okolicznościach, dla wybranych pacjentów z chorobą wysokiego ryzyka⁶:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brentuksymab wedotin
<p>¹ Rozsądne jest wypróbowanie wielu różnych schematów ponownej indukcji w razie potrzeby przed ASCR (ang. autologous stem cell rescue) w celu zminimalizowania obciążenia chorobą w celu osiągnięcia pełnej odpowiedzi metabolicznej przed przeszczepem.</p> <p>² Należy rozważyć u pacjentów z wcześniej intensywnie leczoną chorobą (chemioterapią opartą na pochodnych platyny lub antracyklinami) lub w przypadku zaobserwowania pogorszenia czynności serca.</p> <p>³ Kolejne opcje terapii obejmują leczenie w ramach ponownej indukcji, które nie było wcześniej stosowane</p> <p>⁴ Pojawiające się dane pokazują użyteczność tych terapii w reindukcji; należy je rozważyć jako kolejną terapię, jeśli wcześniej ich nie stosowano.</p> <p>⁵ Pembrolizumab jest wskazany w leczeniu dzieci i młodzieży z oporną na leczenie przewlekłą białaczką szpikową lub u których doszło do nawrotu choroby po dwóch lub więcej wcześniejszych liniach leczenia.</p> <p>⁶ Wysokie ryzyko: każdy pacjent z postępującą chorobą, chorobą oporną na leczenie lub nawrotem w ciągu 1. roku od pierwotnego rozpoznania.</p>			

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych																																								
	<p><u>Zasady terapii systemowej – leczenie pierwotne (dawkowanie)</u></p> <p>Bv-AVE-PC3: Wysokie ryzyko (AHOD1331)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brentuksymab wedotin 1,8 mg/kg i.v. dzień 1 (przed innymi chemoterapia); 180 mg/dawkę maks., • Doksorubicyna 25 mg/m² i.v. dzień 1 i 2 • Winkrystyna 1,4 mg/m² i.v. dzień 8; 2,8 mg/dawkę maks., • Etopozyd 125 mg/m² p.c. i.v. codziennie w dniach 1-3 • Prednizon 40 mg/m² p.o. podzielone na dwie dawki dziennie w dniach 1-7 • Cyklofosfamid 600 mg/m² i.v. dzień 1 i 2 <p>Schemat powtarzany co 21 dni przez 5 cykli</p> <p>AEPA-CAPDAC (HLHR13)7</p> <p>AEPA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brentuksymab wedotin 1,2 mg/kg i.v. dni 1, 8 i 15; 120 mg/dawkę maks., • Etopozyd 125 mg/m² p.c. i.v. w dniach 1-5 • Prednizon 60 mg/m²/dzień p.o. podzielone TID w dniach 1-15; 30 mg/dawkę TID maks., • Doksorubicyna 40 mg/m² i.v. dzień 1 i 15 <p>Schemat powtarzany co 28 dni przez 2 cykle</p> <p>CAPDAC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cyklofosfamid 500 mg/m² i.v. dzień 1 i 8 • Brentuksymab wedotin 1,2 mg/kg i.v. dzień 1 i 8; 120 mg/dawkę maks., • Prednizon 40 mg/m²/dzień p.o. podzielone TID w dniach 1-15; 20mg/dawkę TID maks., • Dakarbazyna 250 mg/m² i.v. w dniach 1-3 <p>Schemat powtarzany co 21 dni przez 4 cykle</p> <p><i>O ile nie wskazano inaczej, wszystkie zalecenia mają kategorię 2A.</i></p> <p><i>Siła i jakość zaleceń:</i></p> <p>1 – rekomendacja oparta o dowody wysokiej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji</p> <p>2A – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji</p> <p>2B – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus co do słuszności interwencji</p> <p>3 – rekomendacja oparta o dowody każdej jakości, brak konsensusu co do słuszności interwencji</p>																																								
EuroNet PHLG (Europa)	<p><u>Zalecenia grupy EuroNet dot. chłoniaków Hodgkina u dzieci</u></p> <p>F1. Konwencjonalna standardowa chemioterapia ratunkowa (SDCT).</p> <p><u>Zalecenia panelu:</u> W leczeniu drugiej linii ogólnie zalecane są schematy zawierające brentuksymab wedotin (BV) (opisane poniżej w tabeli). Monoterapia BV osiąga wskaźniki pełnej odpowiedzi (CR) na poziomie około 33% do 34% u dzieci i dorosłych, a terapie łączące BV z innymi chemioterapeutykami wykazują znacznie wyższe wskaźniki CR. Dlatego zalecany jest BV w skojarzeniu, jeśli to możliwe, a preferowanym schematem w ostatnich latach jest BV + bendamustyna – schemat BV-B.</p> <p>Tabela: Wskaźniki odpowiedzi na terapię ratunkową opartą na brentuksymabie wedotin.</p> <table border="1" data-bbox="437 1458 1455 1984"> <thead> <tr> <th>Schemat</th> <th>Leki</th> <th>Liczba pacjentów (n)</th> <th>ORR (%)</th> <th>Wskaźnik CR (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Monoterapia BV (dorośli)</td> <td>brentuksymab wedotin</td> <td>37</td> <td>68</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>Monoterapia BV (dzieci)</td> <td>brentuksymab wedotin</td> <td>19</td> <td>47</td> <td>33</td> </tr> <tr> <td>BV-Bendamustyna</td> <td>brentuksymab wedotin + bendamustyna</td> <td>55</td> <td>93</td> <td>74</td> </tr> <tr> <td>BV-Niwolumab</td> <td>brentuksymab wedotin + niwolumab</td> <td>29</td> <td>90</td> <td>62</td> </tr> <tr> <td>BV-ESHAP</td> <td>brentuksymab wedotin + etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna</td> <td>66</td> <td>96</td> <td>70</td> </tr> <tr> <td>BV-ICE</td> <td>brentuksymab wedotin + ifosfamid, karboplatyna, etopozyd</td> <td>16</td> <td>94</td> <td>69</td> </tr> <tr> <td>BV-DHAP</td> <td>brentuksymab wedotin + deksametazon, cytarabina, cisplatyna</td> <td>12</td> <td>100</td> <td>92</td> </tr> </tbody> </table>	Schemat	Leki	Liczba pacjentów (n)	ORR (%)	Wskaźnik CR (%)	Monoterapia BV (dorośli)	brentuksymab wedotin	37	68	35	Monoterapia BV (dzieci)	brentuksymab wedotin	19	47	33	BV-Bendamustyna	brentuksymab wedotin + bendamustyna	55	93	74	BV-Niwolumab	brentuksymab wedotin + niwolumab	29	90	62	BV-ESHAP	brentuksymab wedotin + etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna	66	96	70	BV-ICE	brentuksymab wedotin + ifosfamid, karboplatyna, etopozyd	16	94	69	BV-DHAP	brentuksymab wedotin + deksametazon, cytarabina, cisplatyna	12	100	92
Schemat	Leki	Liczba pacjentów (n)	ORR (%)	Wskaźnik CR (%)																																					
Monoterapia BV (dorośli)	brentuksymab wedotin	37	68	35																																					
Monoterapia BV (dzieci)	brentuksymab wedotin	19	47	33																																					
BV-Bendamustyna	brentuksymab wedotin + bendamustyna	55	93	74																																					
BV-Niwolumab	brentuksymab wedotin + niwolumab	29	90	62																																					
BV-ESHAP	brentuksymab wedotin + etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna	66	96	70																																					
BV-ICE	brentuksymab wedotin + ifosfamid, karboplatyna, etopozyd	16	94	69																																					
BV-DHAP	brentuksymab wedotin + deksametazon, cytarabina, cisplatyna	12	100	92																																					

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych				
	BV-IGEV	brentuksymab wedotin + ifosfamid, gemcytabina, winorelbina, prednizolon	28	100	71
	<p>F2. Terapia celowana.</p> <p>Dane dotyczące monoterapii BV przedstawione w badaniu klinicznym fazy I/II przeprowadzonym w populacji pediatrycznej, dotyczącym monoterapii BV w CD30+ R/R HL i anaplastycznym chłoniaku z dużych komórek (ClinicalTrials.gov numer NCT01492088) wykazały ogólną odpowiedź na leczenie (ORR) na poziomie 47% i CR (pełną odpowiedź) na poziomie 33% wśród pacjentów z HL, z możliwą do opanowania toksycznością przy zalecanej dawce wynoszącej 1,8 mg/kg, a więc jest to wynik podobny do wyników zgłaszanych u dorosłych (ORR 75%, CR 34%).</p> <p><u>Zalecenia panelu:</u> Immunoterapia pozostaje eksperymentalną terapią w R/R cHL u dzieci i młodzieży, trwa badanie kliniczne II fazy. Niwolumab w monoterapii osiąga niski wskaźnik CR, a połączenie BV i niwolumabu wygląda bardziej obiecująco. Immunoterapię można rozważyć u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, opornych na schematy ratunkowe SDCT i schematy oparte na brentuksymabie wedotin.</p> <p><i>Sila i jakość zaleceń:</i></p> <p><i>Opracowanie kluczowych zaleceń oparto na najlepszych dostępnych dowodach z badań randomizowanych, badań nierandomizowanych, serii przypadków, przeglądu piśmiennictwa i konsensusu ekspertów. Nie zastosowano klasyfikacji GRADE, ponieważ poziom dowodów w dużej mierze pochodzi z nierandomizowanych serii przypadków, badań klinicznych fazy II i standardu opieki.</i></p>				
Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ALCL)					
NCCN 2023 (USA)	<p>Sugerowane schematy leczenia ALCL</p> <p>1. Terapia drugiej i kolejnych linii (z intencją przeprowadzenia przeszczepu): Preferowany schemat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brentuksymab wedotin. <p>Inne zalecane schematy:</p> <p>Monoterapia (kolejność alfabetyczna):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alektynib (tylko ALK+ ALCL) • Belinostat • Bendamustyna • Kryzotynib (tylko ALK+ ALCL) • Duwelisibk • Gemcytabina • Pralatreksat • Romidepsyna • Ruksolitynib (GRADE 2B) <p>Schematy skojarzone (kolejność alfabetyczna)</p> <ul style="list-style-type: none"> • DHA (deksametazon i cytarabina) + platyna (karboplatyna, cisplatyna lub oksaliplatyna) • ESHAP (etopozyd, metyloprednizolon i cytarabina) + platyna (cisplatyna lub oksaliplatyna) • PKB (gemcytabina, deksametazon i cisplatyna) • GVD (gemcytabina, winorelbina i liposomalna doksorubicyna) • GemOx (gemcytabina i oksaliplatyna) • ICE (ifosfamid, karboplatyna i etopozyd) <p>2. Terapia drugiej i kolejnej linii (brak intencji przeprowadzenia przeszczepu): Preferowany schemat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brentuksymab wedotin <p>Inne zalecane schematy (kolejność alfabetyczna)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alektynib (tylko ALK+ ALCL) • Belinostat • Bendamustyna • Bortezomib (GRADE 2B) • Kryzotynib (tylko ALK+ ALCL) • Cyklofosfamid i (lub) etopozyd (i.v. lub p.o) • Duwelisibk • Gemcytabina • Pralatreksat • RTI 				

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> • Romidepsyna • Ruksolitynib (kategoria 2B) <p><i>O ile nie wskazano inaczej, wszystkie zalecenia mają kategorię 2A.</i></p> <p><i>Sila i jakość zaleceń:</i></p> <p><i>1 – rekomendacja oparta o dowody wysokiej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji</i></p> <p><i>2A – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji</i></p> <p><i>2B – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus co do słuszności interwencji</i></p> <p><i>3 – rekomendacja oparta o dowody każdej jakości, brak konsensusu co do słuszności interwencji</i></p>

AEPA-CAPDAC – AEPA: brentuksymab wedotin, etopozyd, prednizon, doksorubicyna; CAPDAC: cyklofosfamid, brentuksymab wedotin, prednizon, dakarbazyna, **AKL** – kinaza chłoniaka anaplastycznego, **ALCL** – chłoniak anaplastyczny z dużych komórek, **ASCR** (ang. autologous stem cell rescue) – ratowanie autologicznych komórek macierzystych, **AYA** (ang. adolescent and young adults) – młodzież i młodzi dorośli do 39 r.ż., **Bv-AVE-PC3** – brentuksymab wedotin, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon, cyklofosfamid, **EuroNet PHLG** – EuroNet Paediatric Hodgkin Lymphoma Group, **NCCN** – National Comprehensive Cancer Network, **R/R HL** (ang. relapsed/refractory Hodgkin Lymphoma) – postać nawrotowa chłoniaka Hodgkina, **RT** – radioterapia, **SDCT** (ang. standard dose chemotherapy) – standardowe dawki chemioterapii, **TID** (ang. three times a day) – trzy razy dziennie.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2020 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających brentuksymab wedotin w leczeniu opornego lub nawrotowego chłoniaka Hodgkina lub układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek CD30+ (sALCL) w populacji pediatrycznej. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 29.03.2023 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 14 kwietnia 2020 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT.4321.61.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci pediatryczni z opornym lub nawrotowym chłoniakiem Hodgkina lub układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek CD30+ (sALCL).

Interwencja: brentuksymab wedotin w monoterapii.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania brentuksymabu wedotin w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: Przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy, badania kliniczne. Dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytocznych HTA. Zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook włączano przeglądy systematyczne przeprowadzone co najmniej w dwóch bazach, w tym MEDLINE.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu. Wykluczono publikacje, w których nie przedstawiono danych dot. dawkowania brentuksymabu wedotin oraz nie przedstawiono wyników w podziale na populację pediatryczną i dorosłych.

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

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszej analizy włączono następujące badanie pierwotne:

- Massano 2022 – wieloośrodkowe, retrospektywne badanie, obejmujące 68 pacjentów pediatrycznych chorujących na postać nawracającą lub oporną na leczenie chłoniaka Hodgkina, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę brentuksymabu wedotin (BV) w okresie od listopada 2011 r. do sierpnia 2020 r.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę badania włączonego do przeglądu.

Tabela 3. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Massano 2022 <u>Źródło</u> <u>finasowania</u>: brak informacji</p>	<p>Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie, obejmujące 68 pacjentów pediatrycznych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę brentuksymabu wedotin (BV) w okresie od listopada 2011 r. do sierpnia 2020 r.</p> <p><u>Interwencja</u>: Brentuksymab wedotin w monoterapii lub skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami. 95,5% pacjentów otrzymywało BV co 3 tygodnie w dawce 1,8 mg/kg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci pediatryczni chorujący na nawrotowego/ opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina, co najmniej jedno podanie BV w monoterapii lub skojarzeniu przed ukończonym 18 r.ż. wykonane obrazowanie pozytronowa tomografii emisyjnej (PET) przed rozpoczęciem terapii brentuksymabem wedotin. <p><u>Kryteria wykluczenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> udział w sponsorowanych badaniach klinicznych. <p>Przeanalizowano dane od 68 pacjentów z opornym/nawracającym HL leczonych BV, zebrane retrospektywnie między styczniem a grudniem 2020 r. Wszyscy pacjenci mieli histologicznie potwierdzoną chorobę CD30+ HL w momencie rozpoznania, podczas gdy histologiczne rozpoznanie nawrotu choroby było dostępne tylko u 59/68 pacjentów (87%). Diagnoza została zweryfikowana centralnie w 50 przypadkach (85%).</p> <p>Wszyscy pacjenci otrzymali co najmniej jedną dawkę BV w okresie od listopada 2011 r. do sierpnia 2020 r. Mediana liczby wcześniejszych schematów leczenia przed otrzymaniem BV wyniosła trzy (zakres: 1–6), w tym chemioterapię wysokodawkową, a następnie SCT (przeszczep komórek macierzystych; 26 pacjentów, 38,2%) i radioterapię (37 pacjentów, 54,4%). Czterdziestu dwóch (61,7%) pacjentów otrzymało BV z powodu opornego na leczenie HL w ciągu 3 miesięcy od zakończenia leczenia pierwszego rzutu, podczas gdy 12 pacjentów otrzymało BV z powodu wczesnego nawrotu w ciągu 12 miesięcy po zakończeniu terapii, pozostałych 14 pacjentów otrzymało BV z powodu późnego nawrotu. Mediana czasu obserwacji wyniosła 2,8 roku (zakres: 0,6–8,9). Mediana ekspozycji na leczenie BV wyniosła dziewięć cykli (zakres: 1–25). 95,5% pacjentów otrzymywało BV co 3 tygodnie w dawce 1,8 mg/kg. Trzydziestu jeden (45,5%) pacjentów leczono BV w monoterapii, a 37 (54,5%) otrzymało BV w skojarzeniu z bendamustyną (n=30), cyklem chemioterapii DHAP (n=2), gemcytabiną (n=2), infuzje limfocytów dawcy po allogenicznym SCT (n=2) lub niwolumabem (n=1). Jeden pacjent otrzymał zewnętrzną radioterapię podczas leczenia BV jako konsolidację po autoSCT. Ogółem podano 620 dawek BV, w tym 137 (22%) w skojarzeniu. Najczęstszym skojarzeniem było BV plus bendamustyna (117 infuzji).</p>	<p>Aby ocenić skuteczność terapii BV, analizowano wyniki pacjentów uwzględniając ORR, wskaźnik odpowiedzi, OS i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Bezpieczeństwo leczenia BV oceniano u wszystkich pacjentów, rejestrując częstość występowania, nasilenie i rodzaj wszelkich zdarzeń niepożądanych (AE) zgodnie z Common Terminology Criteria for AEs National Cancer Institute, wersja 4.0. Zgłaszano wyłącznie zdarzenia niepożądane o wyższym stopniu nasilenia.</p>

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Massano 2022

Globalnie, dla całej populacji 68 pacjentów, 3-letnie OS wyniosło 75% (SE ±6), a 3-letni PFS wyniósł 58% (SE ±6). 3-letni PFS wyniósł 60% (SE ±10) i 57% (SE ±9) odpowiednio u pacjentów leczonych BV w monoterapii (n=31) i w leczeniu skojarzonym (n=37) (p=0,59). Większość tj. 95,5% pacjentów otrzymywało BV co 3 tygodnie w dawce 1,8 mg/kg. Warto zauważyć, że tylko u 12 z 68 pacjentów zastosowano BV jako monoterapię konsolidacyjną po uzyskaniu pełnej odpowiedzi przy zastosowaniu standardowej terapii drugiego rzutu, a następnie przez autoSCT. Spośród nich czterech (33%) doświadczyło nawrotu. Pozostałych 56/68 pacjentów (82,4%) otrzymało BV z powodu nawrotu lub oporności na poprzednie leczenie. Spośród nich 19 pacjentów otrzymało BV w monoterapii, podczas gdy pozostałych 37 pacjentów leczono BV w skojarzeniu.

Wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną infuzję BV, zostali włączeni do analizy bezpieczeństwa. U 49 (72%) pacjentów zgłoszono co najmniej jedno wystąpienie toksyczności. Wśród hematologicznych działań niepożądanych zdarzenia niepożądane stopnia 3–4 zgłoszono u 22 pacjentów: neutropenia (n=14) i trombocytopenia (n=8) związane były z leczeniem BV. U 11 pacjentów zaobserwowano toksyczność pozahematologiczną stopnia 3–4: 5 przypadków obwodowych neuropatii czuciowych (związanych z BV), 3 zakażenia (pierwotne zakażenie wirusem cytomegalii [CMV], zapalenie płuc, reaktywacja półpaśca), 1 przypadek ostrej biegunki, u 1 z pacjentów wystąpił wzrost enzymów wątrobowych, a także schyłkowa niewydolność nerek u pacjentów z zespołem Nijmegena.

Neuropatię obwodową zgłoszono u 13 (19,1%) pacjentów, która pomimo ciężkości ustąpiła w ciągu 1–4 miesięcy. Dawkę BV zmniejszono podczas terapii u pięciu (7,3%) pacjentów z powodu neuropatii obwodowej, co umożliwiło podanie wszystkich 16 dawek BV u czterech z pięciu pacjentów. Pięciu (7,3%) pacjentów przerwało leczenie z powodu AE: u jednego chorego, który wcześniej otrzymał autoSCT i radioterapię śródpiersia, wystąpiła znaczna neuropatia obwodowa kończyn górnych z niemożnością pisania i wykonywania precyzyjnych ruchów palców, a po zmniejszeniu dawki przerwano BV przy 15. dawce; jeden pacjent miał znaczną neuropatię obwodową kończyn dolnych, zmuszającą pacjenta do poruszania się na wózku inwalidzkim z powodu niezdolności do samodzielnego chodzenia; u osoby dotkniętej zespołem Nijmegena przed przerwaniem terapii BV wystąpiła schyłkowa przewlekła niewydolność nerek; dwóch pacjentów przerwało terapię BV z powodu ciężkich infekcji (zakażenie CMV stopnia 3 i zapalenie płuc).

Jak wskazali autorzy badania, pacjenci z zespołami genetycznymi są na ogół wykluczani z badań klinicznych, co rodzi pewne obawy co do stosowania innowacyjnych leków w leczeniu takich pacjentów. Autorzy odnotowali, że leczenie BV w dawce 1,8 mg/kg w skojarzeniu z niwolumabem było dobrze tolerowane przez pacjentkę z zespołem Downa, potwierdzając wcześniej opisane doświadczenia 13-letniej kobiety z zespołem Downa leczonej monoterapią BV w dawce 1,2 mg/kg bez żadnych znaczących skutków ubocznych.

3.2. Podsumowanie

W ramach aktualizacji opracowania nr OT.4321.61.2019 odnaleziono jedno badanie pierwotne (Massano 2022) dotyczące stosowania brentuksymabu wedotin w monoterapii w populacji dzieci z nawrotową lub oporną na leczenie postacią chłoniaka Hodgkina. Nie udało się odnaleźć żadnych publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu dla populacji pediatrycznej chorych na układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek CD30+ (sALCL). Podobnie jak we wcześniejszych opracowaniach Agencji, liczba dostępnych dowodów naukowych dotyczących dawkowania brentuksymabu wedotin we wskazanej populacji jest ograniczona.

W retrospektywnym badaniu Massano 2022 spośród całej populacji 68 pacjentów pediatrycznych, 95,5% pacjentów otrzymywało BV co 3 tygodnie w dawce 1,8 mg/kg. W kohorcie pacjentów włączonych do badania, brentuksymab wedotin stosowano zarówno w monoterapii (n=31, 45,5%) jak i skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami (n=37, 54,5%). W badaniu Massano 2022 nie odniesiono się w inny sposób do dawkowania brentuksymabu wedotinu w populacji pediatrycznej, brakuje zatem danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dla zróżnicowanych dawek BV. Podsumowując, autorzy badania Massano 2022 wskazują, że BV jest skuteczny w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami, natomiast w kohorcie pediatrycznej odsetek odpowiedzi wydaje się wyższy niż w opublikowanych wcześniej badaniach. Działania niepożądane, choć częste (72%), rzadko prowadziły do wcześniejszego przerwania leczenia. Neuropatia obwodowa w trakcie leczenia BV występuje często (u 19,1% pacjentów), ale zwykle ustępuje w ciągu kilku miesięcy.

Podobnie jak w przeglądach Agencji z 2020 i 2017 roku, nie udało się odnaleźć szczegółowych informacji dotyczących stosowania zróżnicowanych dawek brentuksymabu wedotinu w populacji pediatrycznej chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina oraz chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek CD30+ (sALCL). W opracowaniu z 2017 roku przedstawiono wyniki dwóch publikacji, które spełniały pierwotnie zdefiniowane kryteria włączenia do przeglądu: jeden opis przypadku uzyskania pełnej remisji przy zastosowaniu dawki 1,2 mg/kg i 1 mg/kg mc. u 3 letniego chłopca z sALCL (Mikles 2014) oraz przegląd systematyczny Cochrane 2016, w którym wskazano na brak badań RCT i kontrolowanych badań klinicznych w zakresie stosowania brentuksymabu wedotinu w leczeniu chłoniaków CD30+ u pacjentów <18 r.ż. W opracowaniu Agencji z 2020 roku odnalezione publikacje obejmowały dwa badania jednoramienne: Koga 2020, Locatelli 2018 i jedno badanie retrospektywne Faulk 2018, oceniające brentuksymab wedotin w dawce 1,8 mg/kg m.c. w populacji pediatrycznej z opornymi i nawrotowymi postaciami chłoniaków CD30+. Zarówno autorzy badania Koga 2020 jak i Locatelli 2018 wskazali, że profil farmakokinetyczny dla dzieci był zgodny z profilem badań obserwowanym u dorosłych pacjentów. W badaniu Locatelli 2018 (obejmującym najliczniejszą populację, n=36), wśród 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%. W badaniu Koga 2020 autorzy wskazali że 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.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Massano 2022 Massano, Davide, et al. "Brentuximab vedotin in the treatment of paediatric patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: Results of a real-life study." *Pediatric Blood & Cancer* 69.10 (2022): e29801. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/pbc.29801> [data dostępu: 03.04.2023 r.]

Rekomendacje kliniczne

NCCN 2023 v.2 National Comprehensive Cancer Network "NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) NCCN Evidence Blocks™ Version 2.2023" https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_hodgkin.pdf [data dostępu: 24.02.2023 r.]

NCCN 2023 v.1 National Comprehensive Cancer Network "NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) NCCN Evidence Blocks™ Version 1.2023" https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/t-cell.pdf [data dostępu: 4.04.2023 r.]

EuroNet PGHL Daw, Stephen, et al. "Risk and response adapted treatment guidelines for managing first relapsed and refractory classical hodgkin lymphoma in children and young people. recommendations from the euronet pediatric hodgkin lymphoma group." *HemaSphere* 4.1 (2020). https://journals.lww.com/hemasphere/FullText/2020/02000/Risk_and_Response_Adapted_Treatment_Guidelines_for.11.aspx [data dostępu: 24.02.2023 r.]

Pozostałe publikacje

ChPL Lek Adcetris Charakterystyka Produktu Leczniczego Adcetris

AOTMiT. Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w schemacie dawkowania leku Adcetris (brentuximabum vedotinum) w programie lekowym: "Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T). Raport nr: OT.434.25.2017. Data ukończenia: 20.07.2017 r. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/093/RPT/093_082_RPT_OT.434.25.2017_Adcteris_zmiany_PL_2017.07.20.pdf [data dostępu: 03.04.2023 r.]

AOTMiT. Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia 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. Raport nr: OT.4321.61.2019. Data ukończenia: 13.05.2020 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/RPT/OT.4321.61.2019_Brentuximabum%20vedotinum.pdf [data dostępu: 03.04.2023 r.]

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających brentuksymab vedotin finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 4. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 20.02.2023 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
1142.0, Brentuksymab vedotin								
Adcetris, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.	05909991004545	13068,00	13721,40	Nd.	13721,40	bezpłatny	0

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

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Medline dla wskazania chłoniak Hodgkina (data ostatniego wyszukiwania: 29.03.2023 r.)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"brentuximab vedotin"[Title/Abstract]	1210
#2	"Brentuximab Vedotin"[MeSH Terms]	805
#3	"Adcetris"[Title/Abstract]	94
#4	"Brentuximab Vedotin"[Title/Abstract] OR "Brentuximab Vedotin"[MeSH Terms] OR "Adcetris"[Title/Abstract]	1365
#5	"Hodgkin Disease"[MeSH Terms]	35668
#6	"hodgkin disease"[Title/Abstract]	1686
#7	"hodgkin lymphoma"[Title/Abstract]	20962
#8	"hodgkin granuloma"[Title/Abstract]	1
#9	"Hodgkin Disease"[MeSH Terms] OR "Hodgkin Disease"[Title/Abstract] OR "hodgkin lymphoma"[Title/Abstract] OR "hodgkin granuloma"[Title/Abstract]	51354
#10	("Brentuximab Vedotin"[Title/Abstract] OR "Brentuximab Vedotin"[MeSH Terms] OR "Adcetris"[Title/Abstract]) AND ("Hodgkin Disease"[MeSH Terms] OR "Hodgkin Disease"[Title/Abstract] OR "hodgkin lymphoma"[Title/Abstract] OR "hodgkin granuloma"[Title/Abstract])	757
#16	((("Brentuximab Vedotin"[Title/Abstract] OR "Brentuximab Vedotin"[MeSH Terms] OR "Adcetris"[Title/Abstract]) AND ("Hodgkin Disease"[MeSH Terms] OR "Hodgkin Disease"[Title/Abstract] OR "hodgkin lymphoma"[Title/Abstract] OR "hodgkin granuloma"[Title/Abstract])) AND (2020:2023[pdat]))	247
#19	((("Brentuximab Vedotin"[Title/Abstract] OR "Brentuximab Vedotin"[MeSH Terms] OR "Adcetris"[Title/Abstract]) AND ("Hodgkin Disease"[MeSH Terms] OR "Hodgkin Disease"[Title/Abstract] OR "hodgkin lymphoma"[Title/Abstract] OR "hodgkin granuloma"[Title/Abstract])) AND ((child[Filter] OR adolescent[Filter] OR preschoolchild[Filter]) AND (2020:2023[pdat])))	38

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Medline dla wskazania sALCL (data wyszukiwania: 4.04.2023 r., aktualizacja wyszukiwania z dnia 14.04.2020 r.)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Brentuximab Vedotin"[Mesh] Sort by: Most Recent	810
2	Brentuximab[Title/Abstract]	1308
3	Adcetris[Title/Abstract]	94
4	((("Brentuximab Vedotin"[Mesh]) OR (Brentuximab[Title/Abstract])) OR (Adcetris[Title/Abstract]))	1437
5	"Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic"[Mesh] Sort by: Most Recent	2588
6	Anaplastic Large-Cell[Title/Abstract]	4659

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
7	CD30 Positive Anaplastic[Title/Abstract]	128
8	Anaplastic large cell lymphoma[Title/Abstract]	4153
9	CD30+ Anaplastic Large Cell[Title/Abstract]	166
10	"anaplastic"[Title/Abstract] and "large"[Title/Abstract] and "cell"[Title/Abstract] and "lymphoma"[Title/Abstract]	5276
11	(((((("Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic"[Mesh]) OR (Anaplastic Large-Cell[Title/Abstract])) OR (CD30 Positive Anaplastic[Title/Abstract])) OR (Anaplastic large cell lymphoma[Title/Abstract])) OR (CD30+ Anaplastic Large Cell[Title/Abstract])) OR ("anaplastic"[Title/Abstract] and "large"[Title/Abstract] and "cell"[Title/Abstract] and "lymphoma"[Title/Abstract])	5808
12	(Brentuximab[Title/Abstract]) AND ((((((("Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic"[Mesh]) OR (Anaplastic Large-Cell[Title/Abstract])) OR (CD30 Positive Anaplastic[Title/Abstract])) OR (Anaplastic large cell lymphoma[Title/Abstract])) OR (CD30+ Anaplastic Large Cell[Title/Abstract])) OR ("anaplastic"[Title/Abstract] and "large"[Title/Abstract] and "cell"[Title/Abstract] and "lymphoma"[Title/Abstract])	278
13	Infan* OR newborn* OR new-born* OR perinat* OR neonat* OR baby OR baby* OR babies OR toddler* OR minors OR minors* OR boy OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR child OR child* OR children* OR schoolchild* OR schoolchild OR school child[tiab] OR school child*[tiab] OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatrics[mh] OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school [tiab] OR school*[tiab] OR prematur* OR preterm*	6412198
14	(Brentuximab[Title/Abstract]) AND ((((((("Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic"[Mesh]) OR (Anaplastic Large-Cell[Title/Abstract])) OR (CD30 Positive Anaplastic[Title/Abstract])) OR (Anaplastic large cell lymphoma[Title/Abstract])) OR (CD30+ Anaplastic Large Cell[Title/Abstract])) OR ("anaplastic"[Title/Abstract] and "large"[Title/Abstract] and "cell"[Title/Abstract] and "lymphoma"[Title/Abstract])) Filters: from 2020/4/1 – 3000/12/12	71
15	((Brentuximab[Title/Abstract]) AND ((((((("Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic"[Mesh]) OR (Anaplastic Large-Cell[Title/Abstract])) OR (CD30 Positive Anaplastic[Title/Abstract])) OR (Anaplastic large cell lymphoma[Title/Abstract])) OR (CD30+ Anaplastic Large Cell[Title/Abstract])) OR ("anaplastic"[Title/Abstract] and "large"[Title/Abstract] and "cell"[Title/Abstract] and "lymphoma"[Title/Abstract])) AND (2020/4/1:3000/12/12[pdat])) AND (Infan* OR newborn* OR new-born* OR perinat* OR neonat* OR baby OR baby* OR babies OR toddler* OR minors OR minors* OR boy OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR child OR child* OR children* OR schoolchild* OR schoolchild OR school child[tiab] OR school child*[tiab] OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatrics[mh] OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school [tiab] OR school*[tiab] OR prematur* OR preterm*)	15

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla wskazania chłoniak Hodgkina (data ostatniego wyszukiwania: 29.03.2023 r.)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	brentuximab vedotin.ab,kw,ti.	3006
#2	exp Brentuximab Vedotin/	5347
#3	Adcetris.ab,kw,ti.	218
#4	1 or 2 or 3	5581
#5	exp Hodgkin disease/	49607
#6	"Hodgkin* disease".ab,kw,ti.	12825
#7	"Hodgkin* Lymphoma ".ab,kw,ti.	69657
#8	"Hodgkin* Granuloma".ab,kw,ti.	1
#9	5 or 6 or 7 or 8	94747
#10	4 and 9	3171
#11	limit 10 to yr="2020 -Current"	1007
#14	limit 11 to (infant <to one year> or child <unspecified age> or preschool child <1 to 6 years> or school child <7 to 12 years>)	108

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla wskazania sALCL (data wyszukiwania: 4.04.2023 r., aktualizacja wyszukiwania z dnia 14.04.2020 r.)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	brentuximab vedotin/	5348
2	brentuximab vedotin.ab,kw,ti.	3008
3	brentuximab.ab,kw,ti.	3310
4	Adcetris.ab,kw,ti.	218
5	exp anaplastic large cell lymphoma/	3601
6	Anaplastic large cell lymphoma.ab,kw,ti.	6440
7	Anaplastic Large-Cell.ab,kw,ti.	7077
8	CD30 Positive Anaplastic Large Cell.ab,kw,ti.	125
9	CD30+ Anaplastic Large Cell.ab,kw,ti.	188
10	5 or 6 or 7 or 8 or 9	8381
11	1 or 2 or 3 or 4	5875
12	10 and 11	1003
13	limit 12 to yr="2020 -Current"	357
14	exp adolescence/ or exp adolescent/ or exp child/ or exp childhood disease/ or exp infant disease/ or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or child or child* or child*3 or children* or girl? or infant* or juvenil* or juvenile* or kid? or minors or minors* or neonat* or newborn* or newborn* or paediatric* or paediatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school or school child* or school* or schoolchild* or schoolchild* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf,hw.	6251178
15	13 and 14	67

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla wskazania chłoniak Hodgkina (data ostatniego wyszukiwania: 29.03.2023 r.)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	brentuximab vedotin	365
#2	Adcetris	22
#3	#1 or #2	366
#4	MeSH descriptor: [Hodgkin Disease] explode all trees	978
#5	Hodgkin* disease	4120
#6	Hodgkin* Lymphoma	5236
#7	Hodgkin* Granuloma	25
#8	#4 or #5 or #6 or #7	6283
#9	#3 and #8 with Cochrane Library publication date from Apr 2020 to Apr 2023	93

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla wskazania sALCL (data wyszukiwania: 4.04.2023 r., aktualizacja wyszukiwania z dnia 14.04.2020 r.)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Brentuximab Vedotin] explode all trees	40
#2	(brentuximab):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	370
#3	(adcetris):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	20
#4	#1 or #2 or #3	371
#5	MeSH descriptor: [Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic] explode all trees	35
#6	(Anaplastic large cell lymphoma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	233
#7	(Anaplastic Large-Cell):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	237

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
#8	CD30 Positive Anaplastic Large Cell with Cochrane Library publication date from Apr 2020 to present	25
#9	#5 or #6 or #7 or #8	255
#10	#4 and #9 with Cochrane Library publication date from Apr 2020 to present	28
#11	Infant OR infan* OR newborn OR newborn* OR new-born* OR baby OR baby*OR babies OR neonat* OR perinat* OR postnat* OR child OR child* OR schoolchild* OR schoolchild OR school child OR school child* OR kid OR kids OR toddler* OR adolescent OR adoles* OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR minors* OR underag* OR under ag* OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puberty OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepuberty* OR pediatrics OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR schools OR nursery school* OR preschool* OR pre school* OR primary school* OR secondary school* OR elementary school* OR elementary school OR high school* OR highschool* OR school age OR schoolage OR school age* OR schoolage* OR infancy OR schools, nursery OR infant, newborn	516231
#12	#10 and #11	3