

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

**UZUPEŁNIENIE**



Warszawa

czerwiec 2013



**Autorzy:**

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

**Adres do korespondencji:**

[REDACTED]

[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.  
ul. Mickiewicza 63, Budynek Megadex A, 01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 633 30 02, [kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

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

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt:**

[REDACTED]

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

## **SPIS TREŚCI**

<b>Wprowadzenie .....</b>	<b>5</b>
<b>Uwaga 1 .....</b>	<b>6</b>
<b>Uwaga 2 .....</b>	<b>8</b>
<b>Uwaga 3 .....</b>	<b>10</b>
<b>Uwaga 4 .....</b>	<b>23</b>
<b>Uwaga 5 .....</b>	<b>24</b>
<b>Uwaga 6 .....</b>	<b>27</b>
<b>Uwaga 7 .....</b>	<b>28</b>
<b>Uwaga 8 .....</b>	<b>29</b>
<b>Uwaga 9 .....</b>	<b>30</b>
<b>Uwaga 10.....</b>	<b>31</b>
<b>Uwaga 11.....</b>	<b>32</b>
<b>Uwaga 12.....</b>	<b>34</b>
<b>Uwaga 13.....</b>	<b>35</b>
<b>Uwaga 14.....</b>	<b>37</b>
<b>Uwaga 15.....</b>	<b>39</b>
<b>Uwaga 16.....</b>	<b>40</b>
<b>Uwaga 17.....</b>	<b>41</b>
<b>Uwaga 18.....</b>	<b>42</b>
<b>Uwaga 19.....</b>	<b>43</b>
<b>Uwaga 20.....</b>	<b>44</b>
<b>Uwaga 21.....</b>	<b>45</b>
<b>Uwaga 22.....</b>	<b>46</b>
<b>Spis tabel.....</b>	<b>48</b>
<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>49</b>

## Wprowadzenie

Poniższe komentarze do uwag z pisma [REDACTED]  
[REDACTED], zgodnie z pismem AOTM o nr [REDACTED], dotyczą ana-  
liz przygotowanych przez firmę HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.:

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

## Uwaga 1

*Analiza Problemu Decyzyjnego, na która powołuje się Analiza Kliniczna, nie zawiera informacji aktualnych na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia) - w pozycji 4 piśmiennictwa autorzy Analizy powołują się na wytyczne NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin's Lymphomas. Version 2.2012, w czasie gdy na dzień złożenia wniosku dostępna już była wersja 1.2013 (jak wskazuje pozycja 16 przedmiotowego piśmiennictwa).*

### Komentarz:

Zestawienie aktualnych wytycznych NCCN dotyczące schematu leczenia chłoniaka Hodgkina na podstawie dokumentu NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Hodgkin's Lymphomas. Version 2.2013.<sup>1</sup>

Zgodnie z powyższymi wytycznymi brentuksymab vedotin stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentów z postępującym, opornym na leczenie CHL, po niepowodzeniu leczenia HDT/ASCR lub po przynajmniej dwóch wcześniejszych chemioterapiach, bez względu na kwalifikowalność chorych do HDT/ASCR. Powyższe zalecenie dt. brentuksymabu vedotin nie różni się w porównaniu z rekomendacjami z roku 2012.<sup>2</sup>

**Tab. 1**

**Rekomendacje NCCN dotyczące schematu leczenia chłoniaka Hodgkina, 2013 rok.**

Stopień zaawansowania choroby	Sposób postępowania
<b>Klasyczny chłoniak Hodgkin, CHL</b>	
IA-IIA	ABVD + ISRT, Stanford V chemioterapia, wyłącznie chemioterapia ABVD.
I-II z niekorzystnymi czynnikami rokowniczym	ABVD + IFRT, Stanford V chemioterapia + RT, BEACOPP (2 cykle), a następnie ABVD (2 cykle) + RT. Leczenie wyłącznie chemioterapią nie jest rekomendowane
III-IV	ABVD lub Stanford V chemioterapia (u pacjentów z wynikiem IPS poniżej 3), BEACOPP w dawkach eskalowanych.
<b>Węzłowy chłoniak Hodgkina z przewagą limfocytów (LPHL)</b>	
IA-IIA	IFRT (30-36 Gy) Wyłącznie obserwacja chorego może być rozważona u pacjentów z LPLH IA i całkowicie wyciętym węzłem.

<p>IB-IIIB III-IV</p>	<p>chemioterapia ± IFRT,  rytuksymab (w monoterapii lub w wielolekowej chemioterapii) ± IFRT.  Alternatywą dla pacjentów z LPHL IIIA-IVA bez objawów choroby może być wyłącznie obserwacja lub paliatywna radioterapia.</p>
<p><b>Oporny na leczenie CHL</b></p>	
<p>Przed rozpoczęciem leczenia wymagane jest potwierdzenie rozpoznania badaniem histopatologicznym materiału pobranego drogą biopsji.</p> <p>Terapia cytoredukcyjna i HDT/ASCR są odpowiednią terapią w opornym CHL, jednakże sporadycznie okoliczności kliniczne mogą uzasadniać zastosowanie radioterapii lub chemioterapii z/bez radioterapii.</p> <p>Chemioterapia drugiego rzutu w typowych dawkach może poprzedzać HDT/ASCR. Radioterapia jest wskazana, gdy miejsca nawrotu choroby nie były wcześniej napromieniowane. U pacjentów niepoddanych radioterapii, TLI może być ważną częścią HDT/ASCR.</p> <p>Brentuksymab vedotin stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentów po niepowodzeniu leczenia HDT/ASCR lub dla pacjentów po przynajmniej dwóch wcześniejszych chemioterapiach, bez względu na ich kwalifikowalność do HDT/ASCR.</p>	
<p><b>Nawrotowy CHL</b></p>	
<p>Chemioterapia II rzutu z/bez RT jest rekomendowana wszystkim pacjentom z nawrotem choroby po chemioterapii lub terapii skojarzonej pierwszego wyboru. Pacjenci z wynikiem 1-3 wg kryteriów Deauville powinni być leczeni HDT/ASCR lub być wyłącznie pod obserwacją.</p>	
<p><b>Oporny na leczenie/nawrotowy LPHL</b></p>	
<p>Pacjenci z opornym na leczenie LPHL bez objawów choroby powinni być wyłącznie pod obserwacją, a chorzy z objawami choroby powinni być leczeni terapią II rzutu po ponownej diagnostyce z użyciem PET. Terapią II rzutu (w skojarzeniu lub w monoterapii) są: chemioterapia, rytuksymab oraz radioterapia.</p> <p>W przypadku nawrotu LPHL powinna być rozważona ponowna biopsja, aby wykluczyć transformację do agresywnej postaci chłoniaka. Pacjenci z negatywnym wynikiem biopsji mogą być wyłącznie pod obserwacją, a z wynikiem pozytywnym powinni być leczeni jak pacjenci z postacią LPHL oporną na leczenie.</p>	
<p><b>Wyjaśnienie skrótów:</b></p> <p>CS (ang. <i>clinical stage</i>) - stopień klinicznego zaawansowania</p> <p>ABVD - schemat chemioterapii (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna)</p> <p>IFRT (ang. <i>involved field radiation therapy</i>) - radioterapia ognisk zajętych przez chorobę</p> <p>Stanford V chemioterapia (doksorubicyna, winblastyna, mechloretramina, etopozyd, winkrystyna, bleomycyna, prednizon)</p> <p>BEACOPP - schemat chemioterapii (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon)</p> <p>HDT/ASCR (ang. <i>high-dose therapy/autologous stem cell rescue</i>) - wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej autologicznym przetoczeniem krwiotwórczych komórek macierzystych</p> <p>IPS (ang. <i>International Prognostic Index</i>) - Międzynarodowy Indeks Prognostyczny</p> <p>TLI (ang. <i>total lymphoid irradiation</i>) - całkowite naświetlanie węzłów chłonnych</p> <p>PET (ang. <i>positron emission tomography</i>) - pozytonowa tomografia emisyjna</p>	

## Uwaga 2

*Analiza Problemu Decyzyjnego nie zawiera wskaźników rozpowszechnienia chłoniaka Hodgkina (HL) oraz wskaźników zapadalności i rozpowszechnienia układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (sALCL) odnoszących się do populacji polskiej (§ 4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).*

### **Komentarz:**

Nie odnaleziono opublikowanych danych epidemiologicznych szacujących rozpowszechnienie chłoniaka Hodgkina (HL) oraz zapadalność i rozpowszechnienie układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (sALCL) w Polsce.

W Krajowej Bazie Danych Nowotworowych nie ma wyszczególnionej zachorowalności na układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek ALK+ (ICD-10 C84.6) i ALK- (ICD-10 C84.7). W powyższej bazie można jedynie odnaleźć zapadalność na chłoniaki z dojrzałych komórek T/NK (ICD-10 C84), do których należy układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (sALCL).

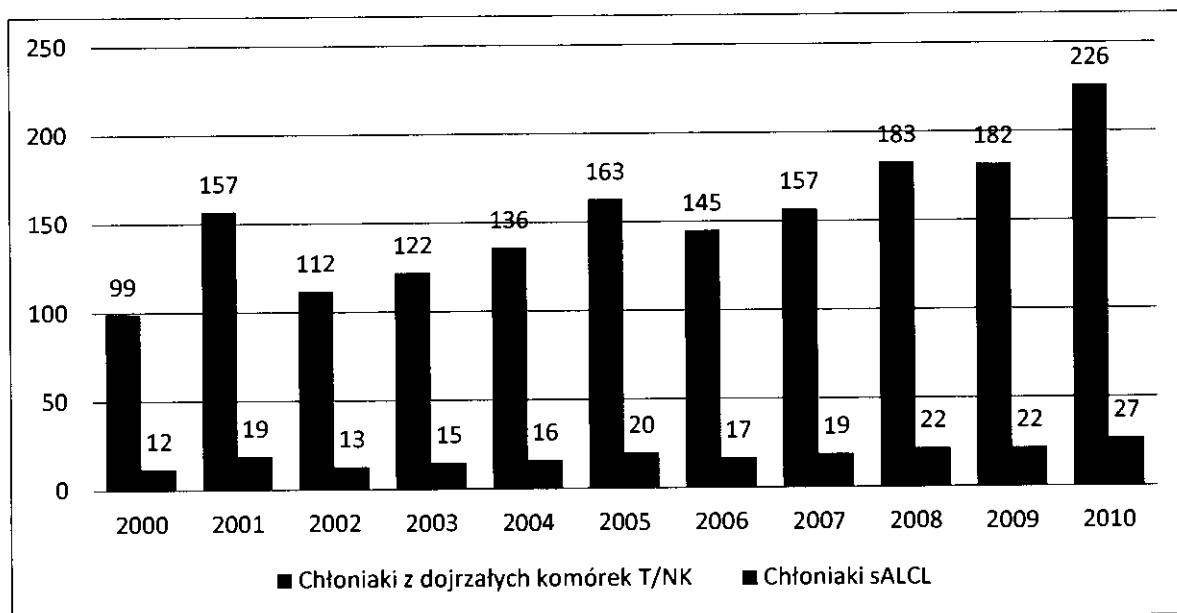
Zapadalność na sALCL w Polsce można w przybliżeniu oszacować na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów<sup>3</sup> dt. liczby zachorowań na chłoniaki z dojrzałych komórek T/NK (ICD-10 C84) oraz wyników projektu *International T-cell Lymphoma Project (ITLP)*. W międzynarodowym projekcie ITLP przebadano 1314 chorych na chłoniaki z komórek T/NK z 22 ośrodków na świecie. Wśród wszystkich pacjentów chorzy na ALCL ALK+ stanowili 6,6%, a chorzy na ALCL ALK- stanowili 5,5%. Łącznie sALCL stanowił 12% wszystkich chłoniaków z dojrzałych komórek T/NK.<sup>4</sup>

Zachorowalność na chłoniaki z komórek T/NK w Polsce oraz oszacowaną zapadalność na układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (sALCL) w latach 2000-2010 przedstawiono na Ryc. 1. Oszacowana roczna zapadalność na sALCL w Polsce w latach 2000-2010 wynosiła od ok. 12 osób w 2000 roku do ok. 27 osób w roku 2010. Należy zaznaczyć, że szacowana zachorowalność na sALCL jest wartością przybliżoną.



**Ryc. 1**

**Liczba zachorowań na chłoniaki z dojrzałych komórek T/NK (ICD-10 C84) w Polsce w latach 2000-2010 oraz oszacowana liczba zachorowań na chłoniaki anaplastyczne z dużych komórek (sALCL).**



### Uwaga 3

*Analiza Kliniczna nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia) - wskazanie tylko z nazwy terapii objawowej lub paliatywnej jako technologii opcjonalnej jest niewystarczające.*

#### Komentarz:

Zgodnie z wytycznymi NCCN Palliative Care. Version 2.2013,<sup>5</sup> leczenie paliatywne to szczególny rodzaj opieki zdrowotnej nad pacjentem oraz jego rodziną, koncentrujący się na skutecznym leczeniu bólu i innych objawów, zawierający również opiekę psychologiczną i duchową odpowiednią do potrzeb, wartości i kultury pacjenta/rodziny. Celem opieki paliatywnej jest przewidywanie i zapobieganie niekorzystnym objawom, zmniejszanie cierpienia, a także zapewnienie najlepszej możliwej jakości życia chorym i ich rodzinom, niezależnie od stadium choroby oraz konieczności dalszych terapii. Opieka paliatywna staje się główną metodą leczenia w momencie, gdy inne możliwe terapie nie są skuteczne, odpowiednie i pożądane dla danego pacjenta.

Problem bólów nowotworowych dotyczy 75% chorych na zaawansowane nowotwory. Według Zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok<sup>6</sup> do leczenia bólów towarzyszących leczeniu przeciwnowotworowemu i zaawansowanym stadium choroby stosuje się (Tab. 2):

- analgetyki nieopiodowe (paracetamol i niesteroidowe leki przeciwzapalne);
- słabe opioidy, czyli opioidy wykazujące efekt pułapowy;
- silne opioidy.

Tab. 2

**Leki analgetyczne stosowane w bólach nowotworowych. (Źródło: Polska Unia Onkologii. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok - Postępowanie przeciwbólowe w nowotworach).**

Substancja	Dawkowanie
<b>Stopień I drabiny analgetycznej według WHO</b>	
Paracetamol	500 mg co 4 godziny lub 1000 mg co 6–8 godzin
Ibuprofen	200–600 mg co 4 godziny
Diklofenak	50–100 mg co 8 godzin; tabl. o przedłużonym działaniu 1–2 x dziennie
Ketoprofen	2 x 100 g; tabl. o przedłużonym działaniu 1 x 200 mg
Metamizol	500–1000 mg co 4 godziny lub doraźnie

Substancja	Dawkowanie
<b>Stopień II drabiny analgetycznej według WHO</b>	
Dihydrokodeina (tabl. SR)	Co 12 godzin; dawka początkowa 60–120 mg/dobę; dawka maksymalna 240 mg/dobę
Kodeina	Co 4 godziny; dawka początkowa 30–60 mg/dobę; dawka maksymalna 240 mg/dobę
Tramadol (tabl. SR)	Co 12 lub co 24 godziny; dawka początkowa 50–100 mg/dobę; dawka maksymalna 400 mg/dobę
Tramadol	Co 4–6 godzin; dawka początkowa 50–100 mg/dobę; dawka maksymalna 400 mg/dobę
<b>Stopień III drabiny analgetycznej według WHO</b>	
Morfina o natychmiastowym uwalnianiu — postaci doustnej - roztwór wodny, tabletki	Dawka początkowa 20–40 mg/dobę; nie określa się dawki maksymalnej
Morfina — roztwór do iniekcji (podskórnie, dożylnie)	Dawka początkowa 10–24 mg/dobę; dawki jednorazowe (1–2 mg co 4 godziny);
Morfina do stosowania doustnego (tabl. SR)	Dawka początkowa 20–40 mg/dobę; nie określa się dawki maksymalnej
Fentanyl (plastry o kontrolowanym uwalnianiu leku)	Dawkowanie rozpoczynać od najmniejszego plastra, uwalniającego 12 lub 12,5 µg/godzinę; nie określa się dawki maksymalnej
Fentanyl — podawany przezskórnym	Dawkowanie indywidualne
Metadon do stosowania doustnego	Dawka początkowa 10 mg/dobę; nie określa się dawki maksymalnej
Oksykodon (tabl. SR)	Dawka początkowa 20 mg/dobę; nie określa się dawki maksymalnej
<b>Opioidy o nieustalonym miejscu w schemacie leczenia</b>	
Buprenorfina (plastry)	Dawka początkowa 17,5–35 µg/godzinę; dawka maksymalna 140 µg/godzinę (maks. jednocześnie 2 plastry)
Buprenorfina (tabletki podjęzykowe)	Dawka początkowa 0,4 mg/dobę; dawka maksymalna 4 mg

Do innych częstych objawów zaawansowanych stadiów choroby nowotworowej, wynikających z samej choroby jak i wcześniej zastosowanych terapii, należą m.in.: zmęczenie, niedokrwistość, hiponatremia, kacheksja, nudności i wymioty, zaparcia, a w przypadku chorych na chłoniaki także hiperkalcemia. Najczęściej stosowane terapie w łagodzeniu innych niż ból objawów wynikających z zaawansowanego stadium choroby nowotworowej oraz leczenia przeciwnowotworowego przedstawiono w Tab. 3.

**Tab. 3**

**Leczenie objawów choroby nowotworowej. (Źródło: Polska Unia Onkologii. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok – Leczenie wspomagające; NCCN Palliative Care. Version 2.20135).**

Objaw	Metoda leczenia
Niedokrwistość	<ul style="list-style-type: none"> <li>- eliminacja czynnika etiopatogenetycznego;</li> <li>- hamowanie krwawienia i uzupełnianie niedoborów (żelazo, kwas foliowy i witamina B12, koncentrat krwinek czerwonych);</li> <li>- zastosowanie białek stymulujących erytropoezę (ESP, ang. <i>erythropoiesis stimulating protein</i>).</li> </ul>
Zmęczenie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wyeliminowanie odwracalnych i poddających się leczeniu przyczyn zmęczenia (np. zaburzenia nastroju, zaburzenia metaboliczne lub niedokrwistość);</li> <li>- postępowanie nefarmakologiczne: aktywność fizyczna, techniki relaksacyjne, psychoterapia;</li> <li>- leczenie farmakologiczne np.: metylofenidat, leki psychostymulujące, octan medroksyprogesteronu, kortykosteroidy.</li> </ul>
Hiponatremia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- podaży wody i doustne stosowanie chlorku sodu (NaCl);</li> <li>- w przewlekłej hiponatremii zwykle jest konieczne podawanie chlorku potasu (KCl + glukoza + insulina 1 j./3 g glukozy);</li> <li>- w przypadku hipowolemii podanie 0,9-procentowego roztworu NaCl, a u chorych z izowolemią lub hiperwolemią - 3-10-procentowego roztwór NaCl;</li> <li>- w przypadku oporności hiponatremii na suplementację sodu i potasu rozważyć zastosowanie demeklocykliny w dawce 600-1200 mg/d.</li> </ul>
Hiperkalcemia	<p>U chorych na chłoniaki należy zastosować kortykosteroidy (początkowo hydrokortyzon 200-400 mg <i>i.v.</i>, a następnie w leczeniu podtrzymującym prednizon 10-100 mg/d.), a także wdrożyć terapię bisfosfonianami (np.: klodronian, pamidronian, zoledronian).</p>
Zespół wyniszczenia nowotworowego (kacheksja)	<p>Postępowanie u chorych z ZWN obejmuje: pełnowartościowe żywienie; poprawę łaknienia; intensywne leczenie objawów zaburzeń żołądkowo-jelitowych; zahamowanie zaburzeń metabolicznych.</p> <p>Lekami stosowanymi w zespole wyniszczenia nowotworowego są: kortykosteroidy (deksametazon 2-8 mg/d); progestageny (octan megestrolu i octan medroksyprogesteronu 1 raz dziennie <i>p.o.</i>; dawka początkowa 400 mg <i>p.o.</i> 1 x d. do dawki 800 mg/d); kwas eikozapentaenowy; leki prokinetyczne (metoklopramid w dawce 30-60 mg/d przed jedzeniem, cisapryd w dawce 30 mg/d, domperidon w dawce 20-40 mg/d); niesteroidowe leki przeciwzapalne (ibuprofen w dawce 600-1200 mg/d, diklofenak w dawce 75-150 mg/d).</p>

Objaw	Metoda leczenia
Nudności i wymioty (niezwiązane z chemioterapią i radioterapią)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- antagoniści receptora dopaminy (chloroperazyna, haloperidol, metoklopramid) oraz benzodiazepiny;</li> <li>- w przypadku uporczywych nudności można zastosować antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub> i / lub środki antycholinergiczne i / lub leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy, leki przeciwpsychotyczne (np. olanzapina czy haloperidol) i / lub kannabinoidy;</li> <li>- terapie alternatywne (akupunktura, hipnoza).</li> </ul>
Zaparcia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zwiększona podaż płynów, błonnika i aktywności fizycznej;</li> <li>- środki przeczyszczające do przyspieszenia perystaltyki jelit (bisacodyl doodbytniczo, glikol polietylenowy doustnie, laktuloza, wodorotlenek magnezu, cytrynian magnezu) lub środki zmiękczające stolec;</li> <li>- bisacodyl doustnie 10-15 mg, 2 do 3 razy dziennie, co 1-2 dni;</li> <li>- w przypadku braku reakcji na standardową terapię przeczyszczającą zastosować metylonatrekson w dawce 0,15 mg na kg. m. c.</li> </ul>

**Tab. 4**

Dane refundacyjne dotyczące produktów leczniczych stosowanych w leczeniu objawowym nowotworów m.in. HL i sALCL (źródło: Obwieszczenie Ministerstwa Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r.)  
 Error! Bookmark not defined.

Substancja czynna	Nazwy leków	Sposób finansowania	Grupa limitowa	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
Ibuprofen (Ibuprofenum)	Ibuprofen AFL, Ibuprofen Hasco, Ibuprofen Polfarmex, Ibuprofen-Pabi	Załącznik A1	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie postacie farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt
Diklofenak (Diclofenacum)	DICLAC 150 DUO, Diclac, Diclac 100, Diclac 150, Diclac 50, Diclac 75 Duo, Dicloabak, Dicloduo, Diclofenac GSK, Difadol 0,1%, Majamil prolongatum, Naclof, Naklofen, Naklofen Duo, Olfen 75 SR, Olfen Uno, Dicloratio UNO,	Załącznik A1, A1a	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie postacie farmaceutyczne 141.2, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie postacie farmaceutyczne 141.3, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania pozajelitowego 210.0, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania do oczu - diklofenak	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Wskazania pozarejestrowane: Leczenie przeciwbólowe u pacjentów z chorobą nowotworową (oprócz preparatów w postaci kropli do oczu Dicloabak, Difadol 0,1%, Naclof) Dyskopatie (Diclac 150 Duo, Diclac 75 Duo, Majamil prolongatum, Naklofen Duo, Olfen 75 SR, Olfen Uno, Dicloratio UNO)	50%. ryczałt (Dicloabak, Difadol 0,1%, Naclof - krople do oczu)

*Tegafur/gimeracyl/oteracyl (Teysono®) w leczeniu zaawansowanego raka żołądka.*  
UZUPEŁNIENIE

Substancja czynna	Nazwy leków	Sposób finansowania	Grupa limitowa	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
Ketoprofen (Ketoprofenu m)	Bi-Profenid, Febrofen, Ketonal, Ketonal DUO, Ketonal forte, Ketoprofen-SF, Ketores, Profenid, Re-fastin	Załącznik A1, A1a	141.1, Niesteroidowe leki przeciwniezapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie postacie farmaceutyczne 141.2, Niesteroidowe leki przeciwniezapalne do stosowania doobrotniczego 141.3, Niesteroidowe leki przeciwniezapalne do stosowania pozajelitowego	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Wskazania pozarejestrowane: Leczenie przeciwbólowe u chorych na nowotwory (oprócz Ketoprofen-SF),	50%
Dihydrokodeina (Dihydrocodeinum)	DHC Continus (tabl. powl. o zmodyfikowanym uwalnianiu)	Załącznik A1	150.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - dihydrokodeina	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Nowotwory złośliwe	30%, bezpłatnie we wskazanym Nowotwory złośliwe

Substancja czynna	Nazwy leków	Sposób finansowania	Grupa limitowa	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
Tramadol (Tramadolium)	Adamon SR 100, Adamon SR 150, Adamon SR 200, Adamon SR 50, Noax Uno, Oratram 100, Oratram 150, Oratram 200, Poltram, Poltram 100, Poltram 50, Poltram Retard 100, Poltram Retard 150, Poltram Retard 200, Tramadol SYNTEZA, Tramal, Tramundin	Załącznik A1	153.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doodbytniczego 153.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania pozajelitowego 153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne 153.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Nowotwory złośliwe	30%, bezpłatnie we wskazaniu Nowotwory złośliwe
Morfina (Morphinum)	Doltard, MST Continus, Morphini sulfas WZF, Sevredol, Vendal retard,	Załącznik A1, A3	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu 149.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania pozajelitowego 149.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o niemodyfikowanym uwalnianiu	Nowotwory złośliwe Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kaulgalgia We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt, bezpłatnie we wskazaniu Nowotwory złośliwe,



*Tegafur/gimeracyl/oteracyl (Teysuno®) w leczeniu zaawansowanego raka żołądka.*  
UZUPEŁNIENIE

Substancja czynna	Nazwy leków	Sposób finansowania	Grupa limitowa	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
Fentanyl (Fentanylum)	Dolforin, Durogesic, Effentora, Fenta MX 100, Fenta MX 25, Fenta MX 50, Fenta MX 75, Fentanyl Actavis 100 µg/h, Fentanyl Actavis 25 µg/h, Fentanyl Actavis 50 µg/h, Fentanyl Actavis 75 µg/h, Instanyl, Matrifen 100, Matrifen 12, Matrifen 25, Matrifen 50, Matrifen 75, PecFent	Załącznik A1	152.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania podpoliczkowego 152.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania donosowego 152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulalgia Ból przebijający u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, którzy w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawani są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwałe działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków	ryczałt
Metadon (Methadonum)	Methadone Hydrochloride Molteni	Załącznik A1	150.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - metadon	Nowotwory złośliwe	ryczałt

Substancja czynna	Nazwy leków	Sposób finansowania	Grupa limitowa	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
Oksykodon (Oxycodonum)	OxyContin,	Załącznik A1	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Neuralgia popółpaścowa prze-wlekła, Nowotwory złośliwe, Wielooobojawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odru-chowa dystrofia współczulna oraz typu II – kauzalgia	ryczałt
Buprenorfina (Buprenorphi-num)	Bunodol, Transtec 35 µg/h, Transtec 52,5 µg/h, Transtec 70 µg/h	Załącznik A1	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania przezskórnego	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Nowotwory złośliwe	30%, bezpłatnie we wskaza-niu Nowotwory złośliwe
Metylofenidat (Methylpheni-datum)	Concerta, Medikinet 10 mg, Medikinet 20 mg, Medikinet 5 mg, Medikinet CR 10 mg, Medikinet CR 20 mg, Medikinet CR 30 mg, Medikinet CR 40 mg	Załącznik A1	185.0, Leki psychoanaleptyczne - metylfenidat, atomoksetyna	Zespół nadpobudliwości psy-choruchowej wyłączenie jako element kompleksowego (za-wierającego psychoterapię) leczenia u dzieci powyżej 6 roku życia	ryczałt
Octan megestrolu (Megestrolu acetat)	Cachexan, Megace, Megalia, Megastril,	Załącznik A1	128.0, Leki przeciwnowotworo-we i immunomodulujące - proge-stogeny - megestrol do podawa-nia doustnego - postacie płynne	Nowotwory złośliwe	ryczałt

*Tegafur/gimeracyl/oteracyl (Teysuno®) w leczeniu zaawansowanego raka żołądka.*  
UZUPEŁNIENIE

Substancja czynna	Nazwy leków	Sposób finansowania	Grupa limitowa	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
Medroksyprog esteronu octan (Medroksyprog esteroni acetat)	Provera	Załącznik A1	72.0, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające cyproteron, etynyloestradiol, lewonorgestrel lub medroksyprogesteron	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%
Prednizon (Prednisonum)	Encorton	Załącznik A1, A1a	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - prednison	Nowotwory złośliwe We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji  Wskazania pozarejestrowane: Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby lub trzustki, eozynofilowe zapalenie jelit, stan po przeszczepie nerki - u dzieci do 18 roku życia; Miastenia i zespoły miasteniczne, neuropatie zapalne, miopatie zapalne; Obturacyjne choroby płuc, choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż wymienione w charakterystyce produktu leczniczego; Stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek i szpiku	ryczałt, bezpłatnie we wskazanym Nowotwory złośliwe

Substancja czynna	Nazwy leków	Sposób finansowania	Grupa limitowa	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
Klodronian sodu (Dinatrii clodronas)	Bonefos, Sindronat	Załącznik A1, A1a	146.1, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany doustne - kwas klodronowy	Nowotwory złośliwe - Przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych  Wskazania pozarejestacyjne: Postępujące kostniejące zapalenie mięśni	ryczałt
Pamidronian (Acidum pamidronicum )	Pamidronat medac, Pamifos-30, Pamifos-60, Pamifos-90, Pamitor	Załącznik A1	146.2, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany do podawania pozajelitowego - kwas pamidronowy	Nowotwory złośliwe - Przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych	ryczałt

*Tegafur/gimeracyl/oteracyl (Teysuno®) w leczeniu zaawansowanego raka żołądka.*  
**UZUPEŁNIENIE**

Substancja czynna	Nazwy leków	Sposób finansowania	Grupa limitowa	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
Deksametazon (Dexamethasonum)	Dexapolcort, Pabi-Dexamethason	Załącznik A1, A1a	55.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o słabej i średniej sile działania 81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji  Wskazania pozarejestrycyjne (Pabi-Dexamethason):  Premedykacja przed stosowaniem taksoidów (docetaksel i paklitaksel) oraz pemetreksedu w ramach chemioterapii nowotworów złośliwych; Przeciwdziałanie nudnościom i wymiotom w związku z chemioterapią lub radioterapią w nowotworach złośliwych (skojarzenie z innymi lekami przeciwwymiotnymi); Postępowanie wspomagające u chorych z objawowymi przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym; Wspomaganie leczenia bólu oraz powikłań radioterapii u chorych na nowotwory	50% (Dexapolcort), ryczałt (Pabi-Dexamethason)

Substancja czynna	Nazwy leków	Sposób finansowania	Grupa limitowa	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
Olanzapina (Olanzapinum)	Anzorin, Lanzapin, Olanzapina Mylan, Olanzapina STADA, Olanzapine Apotex, Olanzapine Bluefish, Olanzapine Teva, Olanzapine Teva, Olanzaran, Olanzin, Olasyn, Olazax, Olazax Disperzi, Olzapin, Olzin, Zalasta, Sanza, Zopilux, Zolafren, Zolaxa, Zopriodoxin, ZypAdhera,	Załącznik A1, A1a	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	Schizofrenia; Choroba afektywna na dwubiegunowa Wskazania pozarejestacyjne: Zaburzenia ruchowe (płaskawica) w chorobie Huntingtona	ryczałt
Haloperidol (Haloperidolum)	Haloperidol UNIA, Haloperidol WZF, Haloperidol WZF 0,2%	Załącznik A1, A1a	177.1, Leki przeciwpsychotyczne - haloperidol do podawania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne 177.2, Leki przeciwpsychotyczne - haloperidol do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestacyjne (Haloperidol WZF): choroba Huntingtona	30%, bezpłatnie we wskazaniu Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe
A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym					
A 1a. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych					
A 3. Wyroby medyczne dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym					

## Uwaga 4

*Analiza Kliniczna nie zawiera wskazania opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria selekcji określonych dla przeglądu badań pierwotnych w zakresie populacji i interwencji (§ 4. ust.1 pkt 5 Rozporządzenia) - nie został wyszukany i omówiony przegląd systematyczny Minich SS., Brentuximab vedotin: a new age in the treatment of Hodgkin lymphoma and anaplastic large cell lymphoma, Ann Pharmacother. 2012 Mar; 46 (3): 377-83.*

### Komentarz:

Według autorów Analizy Klinicznej abstract artykułu Minich SS., Brentuximab vedotin: a new age in the treatment of Hodgkin lymphoma and anaplastic large cell lymphoma, Ann Pharmacother. 2012 Mar; 46 (3): 377-83 wskazuje na to, iż publikacja nie spełnia wymagań przeglądu systematycznego, ponieważ:

- został napisany przez jednego autora;
- autorka powyższego artykułu podkreśla, że celem oprócz omówienia skuteczności i bezpieczeństwa leku było przedstawienie farmakologii i farmakokinetyki brentuximabu vedotin, co w przypadku przeglądów systematycznych dotyczących precyzyjnie sformułowanego pytania klinicznego jest mało istotne;
- podczas wyszukiwania badań brentuximabu vedotin została przeszukana tylko jedna elektroniczna baza danych MEDLINE, co oznacza, że nie dołożono wszelkich starań, aby zakwalifikować wszystkie badania pierwotne.

## Uwaga 5

Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawarty w Analizie Klinicznej nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia):

- a) *schemat PICO Analizy zakłada, że poszukiwane będą badania nakierowane na pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie HL CD30+ i brak jest wskazania, że zgodnie z ChPL spełniony dodatkowo musi być jeden z warunków : 1. po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku (ang. autologous stem cell transplant, ASCT) lub 2. po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia. Ponadto, wg przedmiotowego schematu poszukiwane miały być badania nad pacjentami w wieku powyżej 12 lat, w czasie gdy ChPL dopuszcza stosowanie leku u pacjentów dorosłych, zarówno w HL, jak i sALCL.*
- b) *w kryteriach kwalifikacji badań jest wskazane, że kwalifikowane będą badania nad nawrotowym lub opornym na leczenie HL CD30+ u pacjentów dorosłych oraz nawrotowym lub opornym na leczenie sALCL - również w tym miejscu brak jest informacji o dodatkowych warunkach stosowania leku w HL oraz informacji, że podawanie leku chorym na sALCL dotyczy tylko dorosłych.*

*W konsekwencji, nie wszystkie badania włączone do Analizy Klinicznej spełniają kryterium selekcji dla populacji docelowej wskazanej we wniosku - badanie Roth 2012 wymaga jedynie 'pierwotnie odpornej lub nawracającej postaci chłoniaka Hodgkina.' Ponadto, badanie Erdem 2012 w ogóle nie wspomina o konieczności wykrycia u kwalifikowanych pacjentów ekspresji CD30, a charakterystyka populacji jest bardzo lakoniczna i nie pozwala właściwie ocenić zasadności włączenia publikacji do przeglądu.*

### **Komentarz:**

Celem analizy klinicznej było m.in. zebranie wszystkich możliwych danych z badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie HL oraz nawrotowym lub opornym na leczenie sALCL, stąd wyszukiwanie badań nie zostało zawężone do populacji HL po 1. autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku (ang. autologous stem cell transplant, ASCT) lub 2. co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia. Ponadto, ze względu na opinię [REDACTED] rozszerzającą program lekowy o populację pediatryczną, poszukiwano badań, do których mogli być kwalifikowani pacjenci od 12 roku życia, mimo, że lek dopuszczony jest do stosowania u osób dorosłych. Badania rejestracyjne leku (Younes 2012 i Pro 2012) oraz badanie I fazy (Fanale 2012) przeprowadzono z udziałem chorych od 12 roku życia.



W przypadku zawężenia analizowanej populacji do osób dorosłych, wyniki Analizy Klinicznej byłyby oparte na dowodach bardzo niskiej jakości.

Pomimo różnych kryteriów kwalifikowania chorych do badań populacje pacjentów z chłoniakiem Hodgkina we włączonych do Analizy Klinicznej badaniach nie różnią się znacznie pod względem postaci choroby i liczby wcześniejszych terapii. W badaniu Rothe 2012, w którym wymagano jedynie 'pierwotnie odpornej lub nawracającej postaci chłoniaka Hodgkina' odsetek pacjentów z pierwotnie oporną chorobą jest mniejszy niż w badaniu II fazy Younes 2012 (odpowiednio 62% vs 71%, Tab. 5), natomiast w badaniu Erdem 2012 odsetek ten jest nieznacznie większy - 80%. Ponadto w badaniu Erdem 2012 wszyscy pacjenci tak jak w badaniu Younes 2012 przeszli przeszczep komórek macierzystych (Tab. 5).

Faktem jest, że w abstrakcie konferencyjnym Erdem 2012 nie jest doprecyzowane czy pacjenci musieli mieć wykrytą ekspresję CD30 przed włączeniem do badania. Jednak u większości pacjentów z chłoniakiem Hodgkina taka ekspresja występuje.<sup>1</sup> Populacja badania Erdem 2012 jest na tyle mała (5 osób), że w przypadku, braku ekspresji CD30 u tych osób, jej wpływ na wynik przeprowadzonych w Analizie Klinicznej metaanaliz będzie niewielki. Dla porównania populacja badania Younes 2012 wynosiła 102 osoby (Tab. 5).

Tab. 5

Charakterystyka populacji w badaniach klinicznych włączonych do Analizy Klinicznej.

Zmienna	Younes 2012 <sup>7</sup> (N=102)	Rothe 2012 <sup>9</sup> (n=45)	Gopal 2012 <sup>10</sup> (N=25)	Erdem 2012 <sup>11</sup> (N=5)	Pro 2012 <sup>12</sup> (N=58)	Younes 2010 <sup>11</sup> (N=45)	Fanale 2012 <sup>15</sup> (N=44)
Wiek, lata (mediana, zakres)	31 (15-77)	35	32 (20-56)	25 (18-28)	52 (14-76)	36 (20-87)	33 (12-82)
Zdiagnozowana choroba, n (%)							
Chłoniak Hodgkina	102 (100)	45 (100)	25 (100)	5 (100)	-	42 (94)	38 (86)
Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek ALK-	-	-	-	-	42 (72)	-	4 (10)
Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek ALK+	-	-	-	-	16 (28)	2 (4)	1 (2)
Inny chłoniak z komórek T	-	-	-	-	-	1 (2)	1 (2)
Wcześniejsza radioterapia, n (%)	67 (66)	31 (69)	22 (88)	bd	26 (45)	27 (60)	27 (61)
Liczba wcześniejszych chemioterapii, mediana (zakres)	3,5 (1-13)	4 (2-12)**	5 (2-12)	4 (3-5)	2 (1-6)	3 (1-7)	3 (1-8)
Choroba pierwotnie oporna na leczenie pierwszego rzutu, n (%)	72 (71)	28 (62)	bd	4 (80)	36 (62)	bd	bd
Stan choroby względem ostatniej terapii, n (%)							
Postać nawracająca	59 (58)	bd	bd	bd	29 (50)	bd	24 (55)
Postać oporna	43 (42)	29 (64)	bd	bd	29 (50)	bd	20 (45)
Przebyte przeszczepy komórek macierzystych, n (%)	102 (100) w tym u 11 (11) pacjentów przeszczep wykonano dwukrotnie	39 (87)	25 (100)	5 (100)	15 (26)	33 (73)	30 (68)

## Uwaga 6

*Przegląd systematyczny badań pierwotnych Analizy Klinicznej nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia) - wnioskodawca nie podjął nawet prób wyszukania odpowiednich badań dla wskazanej jako komparator terapii objawowej lub paliatywnej. W konsekwencji przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia, o których mowa w ust. 1 pkt 4 (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia).*

### Komentarz:

W celu odnalezienia badań dla wskazanej jako komparator terapii paliatywnej przeszukano referencje włączonych do Analizy Problemu Decyzyjnego wytycznych klinicznych leczenia Chłoniaka Hodgkina i Chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek. Dodatkowo przeszukano referencje badań pierwotnych włączonych do Analizy Klinicznej oraz referencje artykułów przeglądowych.

Odnaleziono cztery badania, w których odnotowano czas przeżycia chorych na chłoniaka Hodgkina po niepowodzeniu terapii ASCT (Tab. 6). Natomiast nie odnaleziono badań, w których przedstawiono przeżycie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek po niepowodzeniu terapii. Porównanie skuteczności brentuksymabu vedotin z wynikami odnalezionych badań przedstawiono w komentarzu do Uwagi nr 9.

**Tab. 6**

**Odnalezione badania pierwotne przedstawiające czas przeżycia po niepowodzeniu ASCT.**

Badanie	Referencja
Moskowitz 2009	Moskowitz AJ, Perales MA, Kewalramani T, et al. Outcomes for patients who fail high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell rescue for relapsed and primary refractory Hodgkin lymphoma. <i>Br J Haematol.</i> 2009;146(2):158-163.
Kewalramani 2003	Kewalramani T, Nimer SD, Zelenetz AD, et al. Progressive disease following autologous transplantation in patients with chemosensitive relapsed or primary refractory Hodgkin's disease or aggressive non-Hodgkin's lymphoma. <i>Bone Marrow Transpl</i> 2003;32:673-679.
Shamash 2000	Shamash J, Lee SM, Radford JA et al. Patterns of relapse and subsequent management following high-dose chemotherapy with autologous haematopoietic support in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: a two centre study. <i>Ann Oncol</i> 2000; 11: 715-719.
Vose 1992	Vose JM, Bierman PJ, Anderson JR et al. Progressive disease after high-dose therapy and autologous transplantation for lymphoid malignancy: clinical course and patient follow-up. <i>Blood</i> 1992; 80: 2142-2148.

## Uwaga 7

*Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera opisu przyczyn wykluczenia doniesień naukowych na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu (§ 4. ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia)*

Opis przyczyn wykluczenia doniesień naukowych na etapie selekcji pełnych tekstów został przedstawiony w aneksie 8.6 Analizy Klinicznej. W wyniku selekcji na podstawie abstraktów i tytułów wybrano 18 prac, z których odrzucono 9. Wszystkie odrzucone prace oprócz jednej (Schwitter 2011) stanowiły abstrakty konferencyjne. Przyczyny wykluczenia doniesień naukowych na etapie selekcji pełnych tekstów stanowiły: opis przypadku (Schwitter 2011), brak oddzielnych wyników dla podgrup pacjentów z chłoniakiem Hodgkina i chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (Rothe 2012), brak danych o liczebności podgrup pacjentów z chłoniakiem Hodgkina i chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (Gibb 2012), wyniki badań klinicznych uwzględnione w publikacjach włączonych do analizy (Advani 2011, Chen 2010, Chen 2011, Pro 2011, Shustov 2010, Forero-Torres 2011).

## Uwaga 8

Opis metodyki badań, zawarty w tabelarycznej charakterystyce badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. g Rozporządzenia)

### Komentarz:

W poniżej tabeli zestawiono odsetki pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem.

Tab. 7

Uzupełnienie metodyki badań pierwotnych brentuksymabu vedotin w terapii HL i sALCL włączonych do przeglądu systematycznego – odsetek osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem.

Badanie	Odsetek osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	Komentarz
Younes 2012 <sup>7</sup> (aktualizacja wyników na podstawie abstraktu konferencyjnego Chen 2012 <sup>9</sup> )	42 (41%)	Podczas ostatniej oceny pacjentów żyło 60 osób ze 102 rozpoczynających badanie (59%).
Rothe 2012 <sup>9</sup>	0 (0%)	-
Gopal 2012 <sup>10</sup>	0 (0%)	-
Erdem 2012 <sup>11</sup> (abstrakt konferencyjny)	0 (0%)	-
Pro 2012 <sup>12</sup> (aktualizacja wyników na podstawie abstraktu konferencyjnego Pro, Advani 2012 <sup>13</sup> )	18 (31%)	Po 18 miesiącach badania żyło 40 z 58 pacjentów. Nie ma informacji o odsetku osób, które przestały uczestniczyć w badaniu podczas wydłużonego okresu obserwacji (m. 22,8 miesiąca, zakres 0,8; 32,2)
Younes 2010 <sup>14</sup>	1 z 12 stosujących dawkę 1,8 mg/kg brentuksymabu vedotin (8%)  Łączny odsetek osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem wyniósł 27% (12 z 45)	Jeden pacjent z 12 stosujących dawkę 1,8 mg/kg przerwał badanie z powodu wystąpienia reakcji anafilaktycznej. Nie ma pewności czy była to jedyna osoba stosująca zarejestrowaną dawkę, która przerwała udział w badaniu przed jego zakończeniem
Fanale 2012 <sup>15</sup>	21 (48%)	-

## Uwaga 9

*Wnioskodawca nie przedstawił w Analizie Klinicznej danych klinicznych dla jakiegokolwiek technologii opcjonalnej mimo wskazania terapii objawowej lub paliatywnej jako komparatora. Zgodnie z Rozporządzeniem, jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu. Wymóg ten nie został spełniony (§ 4. ust. 4 Rozporządzenia).*

### Komentarz:

Pacjentom z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku (ASCT) lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach (w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia) proponuje się zazwyczaj terapię paliatywną.

Rokowanie u pacjentów z progresją choroby po ASCT jest nienajlepsze. U pacjentów w badaniu Shamash 2000 i Vose 1992 z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina, mediana czasu przeżycia po niepowodzeniu terapii ASCT zawierała się w przedziale 8,5 - 12 miesięcy. Natomiast mediana czasu przeżycia po niepowodzeniu terapii ASCT u pacjentów z nawrotowym lub pierwotnie opornym chłoniakiem Hodgkina, w badaniu Moskowitz 2009 wynosiła 25 miesięcy, a w badaniu Kewalramani 2003 - 26 miesięcy (Tab. 8).

**Tab. 8**

**Rokowanie pacjentów po terapii brentuksymabem vedotin i innych terapiach zastosowanych po niepowodzeniu ASCT.**

Punkt końcowy	Terapia brentuksymabem vedotin Younes 2012 <sup>7</sup>	Inne zastosowane terapie po niepowodzeniu ASCT			
		Moskowitz 2009 <sup>16</sup>	Kewalramani 2003 <sup>17</sup>	Shamash 2000 <sup>18</sup>	Vose 1992 <sup>19</sup>
Mediana czasu całkowitego przeżycia	Mediana czasu całkowitego przeżycia nie została osiągnięta.  (W badaniu mediana czasu obserwacji wynosiła 29,5 miesiąca)	25 miesięcy	26 miesięcy	8,5 - 12 miesięcy	10,5 miesiąca
Mediana czasu do progresji choroby	5,6 miesięcy; 95%CI: 5,0-9,0	5,7	3,8 miesięcy	bd	bd

## Uwaga 10

*Analiza Ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia) ani analizy wrażliwości (§ 5. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia) dla zastosowania Adcetris w leczeniu sALCL. W konsekwencji nie jest spełniony żaden z dalszych wymogów Rozporządzenia w odniesieniu do analizy ekonomicznej dla jednego z dwóch ocenianych wskazań dla wnioskowanej technologii. Uniemożliwi to Agencji, Prezesowi oraz Radzie Przejrzystości odniesienie się do jej efektywności kosztowej w przedmiotowym wskazaniu zgodnie z art. 35 ustawy o refundacji.*

### **Komentarz:**

Wniosek refundacyjny obejmuje również wskazanie: „pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (ang. *systemic anaplastic large cell lymphoma*, sALCL)”, które nie było przedmiotem modelowania w niniejszej analizie ekonomicznej. Układowy ALCL jest chorobą niezwykle rzadką – rocznie w Polsce diagnozuje się ok. ■ nowych chorych, z czego ok. ■ spełnia kryteria kwalifikacji do leczenia brentuksymabem.<sup>20</sup> Nie istnieje wystandaryzowany sposób postępowania u tych pacjentów. Pacjenci leczeni są w zróżnicowany sposób, zgodnie z indywidualnym doświadczeniem poszczególnych ośrodków, często w ramach prób klinicznych nowych leków. Ze względu na ekstremalnie małą liczbę chorych w Polsce, rozproszenie geograficzne ośrodków leczących oraz niejednorodny sposób postępowania, niemożliwe było ustalenie rzeczywistego sposobu postępowania i w konsekwencji - wiarygodnego komparatora oraz przeprowadzenie wiarygodnej analizy ekonomicznej. Przeprowadzona analiza kliniczna wykazała, że wyniki zdrowotne u chorych na sALCL są niegorsze lub lepsze niż u pacjentów z chłoniakiem Hodgkina.<sup>21</sup> Pośrednio można wnioskować, że wartość współczynnika ICUR u chorych z sALCL powinna być bardziej korzystna niż u pacjentów z chłoniakiem Hodgkina.

Zgodnie z oszacowaniami wykonanej analizy wpływu na budżet pacjenci z chłoniakiem Hodgkina będą stanowić ponad 90% pacjentów włączanych do programu lekowego.<sup>20</sup>

Przedstawione wyżej uzasadnienie zostało zawarte w rozdziale 1.1 analizy ekonomicznej.

## Uwaga 11

*Analiza podstawowa Analizy Ekonomicznej dotyczącej zastosowania Adcetris w populacji pacjentów z HL nie precyzuje, czy wskazane komparatory stosowane były w populacji wskazanej we wniosku (§ 5. ust.2 pkt 1 Rozporządzenia) - samo wykazanie przeprowadzenia badań dla komparatorów w populacji pacjentów z HL nie jest wystarczające, gdyż Adcetris może być stosowany w ściśle wyselekcjonowanej grupie osób z tym schorzeniem, jak wskazuje ChPL, wniosek refundacyjny, a także program lekowy.*

### **Komentarz:**

Badania randomizowane bezpośrednio porównujące technologie medyczne pozwalają na najbardziej wiarygodne porównania pod kątem zgodności populacji badanych. Ze względu na brak takich badań poszukiwano innych badań oceniających skuteczność komparatorów. Wykonanie porównania leków na podstawie innych badań niż randomizowane jest jednym z ograniczeń analizy.

Poszukiwano badań o zbliżonej populacji oraz metodyce. Do analizy wybrano dane o największej wiarygodności.

Przeżycie bez progresji choroby pacjentów po przeszczepie allogenicznym określono na podstawie badania Robinson 2008, w którym brali udział pacjenci z HL po allogenicznym przeszczepie. Około 80% pacjentów miało nawrót choroby po ASCT po średnio 9 miesiącach.

Przeżycie ogólne dla komparatorów oceniono na podstawie danych z badania Martinez 2010 (dane konferencyjne). W badaniu tym porównano chemioterapię (z lub bez radioterapii) z allogenicznym przeszczepem szpiku. Populację badania stanowili pacjenci z nawrotem po ASCT. Populacja badania Martinez 2010 była zbliżona do populacji badania Younes 2012 pod względem ryzyka rokowniczego (patrz Tab. 3 analizy ekonomicznej).

W obu włączonych badaniach (Robinson 2009 i Martinez 2010) brali udział pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie HL (kryterium włączenia do programu). Około 80% pacjentów badania Robinson 2009 i wszyscy pacjenci badania Martinez 2010 spełniali kryterium włączenia do programu: pacjenci po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplant*, ASCT). W badaniu Robinson 2009 średnia liczba wcześniejszych terapii wyniosła 4. Należy przypuszczać, że część z 20% pacjentów bez ASCT może spełniać 2 kryterium programu lekowego: po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia.

Zgodnie z zapisem do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci ze stwierdzoną ekspresją białka CD30. Kryterium te wynika z mechanizmu działania brentuksymabu, gdyż CD30 stanowi punkt uchwytu leku. W badaniach Robinson 2009 i Martinez 2010



nie zamieszczono informacji o statusie pacjentów pod względem występowania antygeny CD30. Należy przypuszczać, że odsetek pacjentów z CD30 w badaniach Robinson 2009 i Martinez 2010 nie będzie mieć wpływu na skuteczność leczenia, gdyż obecność CD30 nie należy do uznanych czynników rokowniczych dla choroby Hodgkina.<sup>22</sup>

Tab. 9

**Porównanie charakterystyki populacji badania Younes 2012 i Robinson 2009.**

	Younes 2012	Robinson 2009	Martinez 2010
Wiek (lata)	31 (15-77)	31,2 (18-57)	ok. 31 (18-72)
Odsetek kobiet (%)	53	42,8	42
Liczba wcześniejszych terapii	3,5 (1-13)	4 (1-8)	Brak danych

## Uwaga 12

*Analiza podstawowa Analizy Ekonomicznej nie zawiera kosztów pomiaru poziomu glukozy wymaganego zapisami PL przed podaniem technologii wnioskowanej (§ 5. ust.2 pkt 1 Rozporządzenia) (w konsekwencji brak też tego kosztu w Analizie wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych).*

### **Komentarz:**

Pomiar poziomu glukozy przed podaniem technologii wnioskowanej jest jednym z badań wykonywanych w ramach monitorowania przebiegu leczenia w programie lekowym. Tym samym koszt tego badania wpisany jest w ryczałt za diagnostykę w programie lekowym. Koszt ten został uwzględniony w analizie ekonomicznej.

## Uwaga 13

Analiza wrażliwości Analizy Ekonomicznej nie zawiera określenia zakresów zmienności wszystkich wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia (§ 5. ust.9 pkt 1 Rozporządzenia).

### Komentarz:

Analizę wrażliwości przeprowadzono poprzez ocenę zmiany założeń analizy (Tab. 10).

Dodatkowo zamieszczono korektę wyników dla scenariusza analizy wrażliwości: najtańsza chemioterapia (Tab. 11).

**Tab. 10**

**Parametry analizy wrażliwości ze zmienionymi wartościami oraz uzasadnieniem wykonania.**

Zmieniany parametr/założenie	Wartość w scenariuszu podstawowym	Zmieniona wartość	Uzasadnienie
Rozkład masy ciała pacjentów na dane z <i>The European Named Patient Program</i> (NPP)	Średnia masa pacjentów 71,74 kg (dokładne wartości zamieszczone są w modelu)	średnia masa pacjentów 73,82 kg (dokładne wartości zamieszczone są w modelu)	Ze względu na znaczny koszt terapii brentuksymabem oraz dostępność danych o rozkładzie masy z innego źródła.
Dane o skuteczności leczenia brentuksymabem z badania Younes 2012	Ryc. 10 analizy ekonomicznej (część B), Tab. 40 analizy ekonomicznej (dokładne wartości zamieszczone są w modelu)	Ryc. 10 analizy ekonomicznej (część A), Tab. 40 analizy ekonomicznej (dokładne wartości zamieszczone są w modelu)	Dane z badania Younes 2012 były raportowane przez dwie grupy: zewnętrzny ośrodek recenzujący (IRF) oraz badacze. Sprawdzenie wpływu różnic pomiędzy grupami raportującymi na wyniki analizy.
Sposób ekstrapolacji danych w okresie wykraczającym poza horizon badania Younes 2012 dla przeżycia bez progresji choroby	Na podstawie wyników badania Robinson 2009	Rozkład logarytmicznie normalny, Tab. 41 analizy ekonomicznej	Ze względu na niepewność oszacowań w okresie wykraczającym poza horyzont czasowy badania Younes 2012
Stopy dyskontowe	5% dla kosztów, 3,5% dla efektów zdrowotnych	3 analizowane scenariusze: 5% dla efektów i kosztów; 0% dla efektów i kosztów; 5% dla kosztów i 0% dla efektów	Zgodnie z wytycznymi AOTM
Koszt chemioterapii	Średni koszt na podstawie udziałów chemioterapii w leczeniu określonych przez ekspertów klinicznych	2 analizowane scenariusze: terapia najtańsza DHAP; terapia najdroższa ICE	Niepewność co do odsetka pacjentów stosujących poszczególne chemioterapie.

**Tab. 11**
**Korekta wyników analizy wrażliwości: najtańsza chemioterapia.**

Terapia	QALY	Koszty [zł]	ICER dla brentuksymabu [zł/QALY]	Cena zbytu netto dla progu efektywności kosztowej [zł]
<b>Perspektywa NFZ</b>				
<b>Brentuksymab</b>				
Chemioterapia +/- radioterapia (populacja niekwalifikująca się do przeszczepu)				
Chemioterapia z planowanym allo-genicznym przeszczepem szpiku (populacja kwalifikująca się do przeszczepu)				
<b>Brentuksymab</b>				
<b>Brentuksymab</b>				
Chemioterapia +/- radioterapia (populacja niekwalifikująca się do przeszczepu)				
Chemioterapia z planowanym allo-genicznym przeszczepem szpiku (populacja kwalifikująca się do przeszczepu)				

## Uwaga 14

Analiza wrażliwości Analizy Ekonomicznej nie zawiera uzasadnienia zakresów wszystkich zmienności, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia (§ 5. ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia).

### Komentarz:

Analizę wrażliwości przeprowadzono poprzez ocenę zmiany założeń analizy (Tab. 10).

Dodatkowo zamieszczono korektę wyników dla scenariusza analizy wrażliwości: najtańsza chemioterapia (Tab. 11).

**Tab. 12**

**Parametry analizy wrażliwości ze zmienionymi wartościami oraz uzasadnieniem wykonania.**

Zmieniany parametr/założenie	Wartość w scenariuszu podstawowym	Zmieniona wartość	Uzasadnienie
Rozkład masy ciała pacjentów na dane z <i>The European Named Patient Program</i> (NPP)	średnia masa pacjentów 71,74 kg (dokładne wartości zamieszczone są w modelu)	średnia masa pacjentów 73,82 kg (dokładne wartości zamieszczone są w modelu)	Ze względu na znaczny koszt terapii brentuksymabem oraz dostępność danych o rozkładzie masy z innego źródła.
Dane o skuteczności leczenia brentuksymabem z badania Younes 2012	Ryc. 10 analizy ekonomicznej (część B), Tab. 40 analizy ekonomicznej (dokładne wartości zamieszczone są w modelu)	Ryc. 10 analizy ekonomicznej (część A), Tab. 40 analizy ekonomicznej (dokładne wartości zamieszczone są w modelu)	Dane z badania Younes 2012 były raportowane przez dwie grupy: zewnętrzny ośrodek recenzujący (IRF) oraz badacze. Sprawdzenie wpływu różnic pomiędzy grupami raportującymi na wyniki analizy.
Sposób ekstrapolacji danych w okresie wykraczającym poza horizon badania Younes 2012 dla przeżycia bez progresji choroby	Na podstawie wyników badania Robinson 2009	Rozkład logarytmicznie normalny, Tab. 41 analizy ekonomicznej	Ze względu na niepewność oszacowań w okresie wykraczającym poza horyzont czasowy badania Younes 2012
Stopy dyskontowe	5% dla kosztów, 3,5% dla efektów zdrowotnych	3 analizowane scenariusze: 5% dla efektów i kosztów; 0% dla efektów i kosztów; 5% dla kosztów i 0% dla efektów	Zgodnie z wytycznymi AOTM
Koszt chemioterapii	Średni koszt na podstawie udziałów chemioterapii w leczeniu określonych przez ekspertów klinicznych	2 analizowane scenariusze: terapia najtańsza DHAP; terapia najdroższa ICE	Niepewność co do odsetka pacjentów stosujących poszczególne chemioterapie.

**Tab. 13**
**Korekta wyników analizy wrażliwości: najtańsza chemioterapia.**

Terapia	QALY	Koszty [zł]	ICER dla brentuksymabu [zł/QALY]	Cena zbytu netto dla progu efektywności kosztowej [zł]
<b>Perspektywa NFZ</b>				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## Uwaga 15

*Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych nie zawiera opisu przyczyn wykluczenia doniesień naukowych na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu (§ 5. ust. 12 Rozporządzenia).*

*Ponadto, opis kohort uwzględnionych w Analizie Ekonomicznej jest niejednoznaczny. Wnioskodawca stwierdza m.in., że efektywność kosztową porównywanych technologii oceniono w populacji pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu. Analiza nie precyzuje, o jaki przeszczep chodzi -Allo-HCT czy Auto-HCT.*

### **Komentarz:**

Wszystkie odnalezione w toku przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych pozycje zostały odrzucone na etapie selekcji abstraktów i tytułów. Tym samym nie przeglądano żadnego pełnego tekstu publikacji.

Efektywność kosztową porównywanych technologii oceniono w dwóch populacjach:

- pacjentów kwalifikujących się do allogenicznego przeszczepu szpiku
- pacjentów niekwalifikujących się do allogenicznego przeszczepu szpiku.

## Uwaga 16

*Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, u których wnioskowana technologia nie może być stosowana - zgodnie ze statusem rejestracyjnym Adcetris nie może być stosowany w populacji pediatrycznej (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia).*

### **Komentarz:**

Populacja w analizie wpływu na budżet uwzględnia dostępny na dzień 11.02.2013 roku, projekt programu lekowego „Leczenie chłoniaków CD30+”, który w odróżnieniu od ChPL obejmuje młodzież od 12 r.ż.. Należy podkreślić w badaniu Pro 2012 brały udział osoby od 14 r.ż., a w badaniu Younes 2012 – osoby od 15 r.ż..

Na podstawie danych KRN (Tab. 4, str. 14 Analizy wpływu na system ochrony zdrowia), można oszacować, że:

- w przypadku chłoniaka Hodgkina, liczba pacjentów w wieku od 10 do 19 r.ż. wyniosła w 2010 roku 67 (a więc w wieku 12 – 18 rż – ok. 47), co stanowi ok. 6,6% wszystkich chorych z chłoniakiem Hodgkina,
- w przypadku chłoniaków z komórek T (do których zalicza się układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek), liczba pacjentów w wieku od 10 do 19 r.ż. wyniosła w 2010 roku 6 (a więc w wieku 12 – 18 rż – ok. 4), co stanowi ok. 2% wszystkich chorych z chłoniakami z komórek T.



## **Uwaga 17**

*Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit c Rozporządzenia).*

### **Komentarz:**

W chwili obecnej, wnioskowaną technologię stosuje się u ■ pacjentów.

## Uwaga 18

*Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (§ 6. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).*

### **Komentarz:**

Podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych nie ponosi wydatków z tytułu refundacji ceny wnioskowanej technologii.

Próby szacowania obecnych kosztów leczenia ww. grupy chorych są obarczone bardzo dużym ryzykiem braku precyzji, gdyż:

- populacja jest niejednorodna (zasadniczo składa się z co najmniej trzech różnych subpopulacji z opornością na leczenie bądź nawrotem),
- są to małe liczebnościowo populacje - od [REDACTED] nowych kwalifikujących się chorych rocznie (choroby sieroce),
- brentuksymab vedotin jest przewidziany do zastosowania w przypadkach, w których nie ma innych skutecznych rozwiązań terapeutycznych. Wytyczne kliniczne nie wskazują jednoznacznie na inny optymalny sposób postępowania. Pacjenci są leczeni na różne sposoby (brak standaryzacji), według indywidualnego doświadczenia ośrodka leczącego. Niejednokrotnie terapia ma charakter eksperymentalny (udział w badaniach klinicznych nowych leków) lub paliatywny.

Wobec powyższych, można uznać, że wprowadzenie leczenia brentuksymabem vedotin nie zastąpi żadnej konkretnej terapii (lub grupy terapii) i nie wystąpią oszczędności medyczne wynikające ze zmniejszenia stosowania obecnego leczenia.

## Uwaga 19

*Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją lub decyzji o podwyższeniu ceny (§ 6. ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia).*

### **Komentarz:**

Płatnik nie będzie ponosił kosztów refundacji wnioskowanej technologii.

Próby szacowania obecnych kosztów leczenia ww. grupy chorych są obarczone bardzo dużym ryzykiem braku precyzji, gdyż:

- populacja jest niejednorodna (zasadniczo składa się z co najmniej trzech różnych subpopulacji z opornością na leczenie bądź nawrotem),
- są to małe liczebnościowo populacje – od [REDAKTOWANE] nowych kwalifikujących się chorych rocznie (choroby sieroce),
- brentuksymab vedotin jest przewidziany do zastosowania w przypadkach, w których nie ma innych skutecznych rozwiązań terapeutycznych. Wytyczne kliniczne nie wskazują jednoznacznie na inny optymalny sposób postępowania. Pacjenci są leczeni na różne sposoby (brak standaryzacji), według indywidualnego doświadczenia ośrodka leczącego. Niejednokrotnie terapia ma charakter eksperymentalny (udział w badaniach klinicznych nowych leków) lub paliatywny.

Wobec powyższych, można uznać, że wprowadzenie leczenia brentuksymabem vedotin nie zastąpi żadnej konkretnej terapii (lub grupy terapii) i nie wystąpią oszczędności medyczne wynikające ze zmniejszenia stosowania obecnego leczenia.

Płatnik będzie ponosił koszty leczenia paliatywnego lub różnych terapii eksperymentalnych. Pacjenci będą leczeni na różne sposoby, według indywidualnego doświadczenia ośrodka leczącego. Ze względu na rzadkość analizowanych stanów (brentuksimab vedotin ma status leku sierocego), nie istnieje standaryzacja postępowania medycznego. Żadne próby szacowania kosztów takiego postępowania, nie mogą być wiarygodne.

Dla obliczenia kosztów scenariusza inkrementalnego, można konserwatywnie przyjąć, że koszty scenariusza istniejącego wynoszą 0.

## Uwaga 20

*Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych nie zawiera oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii (§ 6. ust. 1 pkt 6 Rozporządzenia).*

### **Komentarz:**

Patrz komentarze do pyt. 18 i 19.

Ze względu na rzadkość stanów klinicznych stanowiących wskazanie do zastosowania brentuksymabu vedotin i brak wystandardyzowanego postępowania (lub kilku standardowych ścieżek postępowania – do każdego chorego podchodzi się indywidualnie, w zależności od ośrodka leczącego), nie można oszacować kosztów scenariusza istniejącego.

Wobec powyższych, można uznać, że wprowadzenie leczenia brentuksymabem vedotin nie zastąpi żadnej konkretnej terapii (lub grupy terapii) i nie wystąpią oszczędności medyczne wynikające ze zmniejszenia stosowania obecnego leczenia.

Jednocześnie, oszacowane koszty wprowadzenia terapii brentuksymabem vedotin, są kosztami inkrementalnymi (stanowią różnicę między kosztami nowego programu, a kosztami scenariusza istniejącego – konserwatywnie – 0).

## Uwaga 21

Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych nie odnosi się w żadnym miejscu do kwestii grup limitowych (§ 6. ust. 5 Rozporządzenia).

### Komentarz:

Brentuksymab vedotin powinien być refundowany w ramach odrębnej grupy limitowej.

Jest to zgodne z art. 15 §2 ustawy o refundacji leków. Brentuksymab vedotin charakteryzuje się:

- odrębnym mechanizmem działania i odrębnym działaniem terapeutycznym (jest koniugatem przeciwciała i leku (ang. *antibody drug conjugate*, ADC), który transportuje lek przeciwnowotworowy powodujący wybiórczo apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30),
- innym, unikalnym przeznaczeniem (jest lekiem ostatniego rzutu, stosowanym w:
  - nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniaku ziarniczym (chłoniak Hodgkina, ang. *Hodgkin's lymphoma*, HL) CD30+ u pacjentów dorosłych:
    - po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplant*, ASCT) lub
    - po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia;
  - nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniaku anaplastycznym z dużych komórek (ang. *systemic anaplastic large cell lymphoma*, sALCL).
- wysoką skutecznością - terapia brentuksymabem vedotin prowadzi do uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie u 60% chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina oraz u 86% chorych z nawrotowym układowym chłoniakiem z dużych komórek. Całkowita odpowiedź jest uzyskiwana u, odpowiednio, 31 i 57% chorych (patrz Analiza kliniczna, str. 14).

## Uwaga 22

*Przedłożone analizy nie zawsze zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia) lub nie zawsze zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia), np.:*

- 1. w Analizie Problemu Decyzyjnego w definicji HL nie podano danych bibliograficznych w szczególności w odniesieniu do podziału histopatologicznego chłoniaków. Brak danych bibliograficznych, na podstawie których sformułowano wnioski, zidentyfikowano także w innych częściach analiz.*
- 2. w piśmiennictwie Analizy Problemu Decyzyjnego w pozycji 12, Analizy Klinicznej w pozycji 1 8 oraz Analizy Ekonomicznej w pozycji 3 i 8 znajduje się zapis 'Materiały/dane dostarczone przez zlecniodawcę'. Podobnie, w Analizie wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych Ryc. 7 i 8 powołują się na dane nieopublikowane, dostarczone przez producenta. Uniezwala to zweryfikowanie źródła i uzyskanie odpowiednich informacji.*
- 3. w analizach wnioskodawca powołuje się na opinie ekspertów klinicznych, jednak nie przytacza ich treści.*
- 4. nie jest jasne, na podstawie jakich danych w Analizie Ekonomicznej oszacowano koszty leków chemioterapeutycznych.*

### **Komentarz:**

Ad 1.

Brakująca referencja dt. podziału histopatologicznego chłoniaków:

Nowotwory Układu Chłonnego. Redakcja naukowa prof. dr hab. n. med. Jan Walewski. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego. Warszawa 2011. Str. 11-14.

Ad. 2

Pozycja: Martinez 2010<sup>23</sup> zawiera dane konferencyjne w formie abstraktu. Dane zostały w szerszej formie zaprezentowane podczas konferencji. Dane te nie są własnością zlecniodawcy i były publicznie przedstawione.

Dane niepublikowane dotyczące rozkładu masy pacjentów w badaniu zamieszczono szczegółowo w modelu.

Zagregowane dane dt. masy ciała prezentowane na Ryc. 7 i 8 w analizie wpływu na budżet, załączono w postaci surowej w Aneksie (str. 47 - 51).

Ad. 3

Treść opinii ekspertów klinicznych, zidentyfikowanych w referencjach, dotyczy dokładnie zagadnień poruszanych w analizach gdzie są cytowane, stąd nie załączano oryginalnej korespondencji.

Ad. 4

Oszacowanie kosztu jednostek leków zamieszczono w aneksie analizy ekonomicznej. Oszacowanie wykonano na podstawie wykazu leków refundowanych (obwieszczenie Ministra Zdrowia obowiązujące od 1 marca 2013).

## Spis tabel

Tab. 1 Rekomendacje NCCN dotyczące schematu leczenia chłoniaka Hodgkina, 2013 rok. ....	6
Tab. 2 Leki analgetyczne stosowane w bólach nowotworowych. (Źródło: Polska Unia Onkologii. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok - Postępowanie przeciwbólowe w nowotworach).....	10
Tab. 3 Leczenie objawów choroby nowotworowej. (Źródło: Polska Unia Onkologii. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok - Leczenie wspomagające <sup>5</sup> ; NCCN Palliative Care. Version 2.2013 <sup>4</sup> ).....	12
Tab. 4 Dane refundacyjne dotyczące produktów leczniczych stosowanych w leczeniu objawowym nowotworów m.in. HL i sALCL (źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r.) <sup>34</sup> .....	14
Tab. 5 Charakterystyka populacji w badaniach klinicznych włączonych do Analizy Klinicznej.....	26
Tab. 6 Odnalezione badania pierwotne przedstawiające czas przeżycia po niepowodzeniu ASCT.....	27
Tab. 7 Uzupełnienie metodyki badań pierwotnych brentuksymabu vedotin w terapii HL i sALCL włączonych do przeglądu systematycznego - odsetek osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem. ....	29
Tab. 8 Rokowanie pacjentów po terapii brentuksymabem vedotin i innych terapiach zastosowanych po niepowodzeniu ASCT.....	30
Tab. 9 Porównanie charakterystyki populacji badania Younes 2012 i Robinson 2009. ....	33
Tab. 10 Parametry analizy wrażliwości ze zmienionymi wartościami oraz uzasadnieniem wykonania.....	35
Tab. 11 Korekta wyników analizy wrażliwości: najtańsza chemioterapia. ....	36



## Piśmiennictwo

---

- <sup>1</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Hodgkin's Lymphomas. Version 2.2013.  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hodgkins.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf)  
[dostęp 13.06.2013]
- <sup>2</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Hodgkin's Lymphomas. Version 2.2012.  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hodgkins.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf)  
[dostęp 28.01.2013]
- <sup>3</sup> Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. <http://epid.coi.waw.pl/krn/>  
[dostęp 17.06.2013]
- <sup>4</sup> Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26,4124–30.
- <sup>5</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Palliative Care. Version 2.2013. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/palliative.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/palliative.pdf)  
[dostęp 13.06.2013]
- <sup>6</sup> Polskie Unia Onkologii: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok  
<http://onkologia.zalecenia.med.pl/> [dostęp 13.06.2013]
- <sup>7</sup> Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2012;30:2183-9.
- <sup>8</sup> Chen RW, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ. Long-Term Survival Analyses of an Ongoing Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. *Blood* 2012;120.
- <sup>9</sup> Rothe A, Sasse S, Goergen H, Eichenauer DA, Lohri A, Jager U. Brentuximab Vedotin for Relapsed or Refractory CD30+ Hematologic Malignancies: the German Hodgkin Study Group Experience. *Blood* 2012;120:1470-2.
- <sup>10</sup> Gopal AK, Ramchandren R, O'Connor OA, Berryman RB, Advani RH, Chen R. Safety and Efficacy of Brentuximab Vedotin for Hodgkin Lymphoma Recurring After Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Blood* 2012;120:560-8.

- <sup>11</sup> Erdem G, Karadurmus N, Ozaydin S, Karacalioglu A, Yeginer C. Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Hodgkin's Lymphoma Patients Relapsed After Autologous Peripheral Blood Stem-Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2012;47(SUPPL.):S445-6.
- <sup>12</sup> Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T. Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of a Phase II Study. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30:2190-6.
- <sup>13</sup> Pro B, Advani RH, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T. Long-Term Remissions Observed in an Ongoing Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Blood* 2012;120.
- <sup>14</sup> Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, Forero-Torres A. Brentuximab Vedotin (SGN-35) for Relapsed CD30-Positive Lymphomas. *New England Journal of Medicine* 2010;363:1812-21.
- <sup>15</sup> Fanale MA, Forero-Torres A, Rosenblatt JD, Advani RH, Franklin AR. A Phase I Weekly Dosing Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed/Refractory CD30-Positive Hematologic Malignancies. *Clin. Cancer Res.* 2012;18:248-55.
- <sup>16</sup> Moskowitz AJ, Perales MA, Kewalramani T, et al. Outcomes for patients who fail high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell rescue for relapsed and primary refractory Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2009;146(2):158-63.
- <sup>17</sup> Kewalramani T, Nimer SD, Zelenetz AD, et al. Progressive disease following autologous transplantation in patients with chemosensitive relapsed or primary refractory Hodgkin's disease or aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transpl* 2003;32:673-9.
- <sup>18</sup> Shamash J, Lee SM, Radford JA et al. Patterns of relapse and subsequent management following high-dose chemotherapy with autologous haematopoietic support in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: a two centre study. *Ann Oncol* 2000;11:715-9.
- <sup>19</sup> Vose JM, Bierman PJ, Anderson JR et al. Progressive disease after high-dose therapy and autologous transplantation for lymphoid malignancy: clinical course and patient follow-up. *Blood* 1992;80:2142-8.
- <sup>20</sup> ██████████ Brentuksymab vendotin (Adcetris®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek – analiza wpływu na budżet. HealthQuest 2013.
- <sup>21</sup> ██████████ Brentuksymab vendotin (Adcetris®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek – analiza kliniczna. HealthQuest 2013.
- <sup>22</sup> Nowotwory Układu Chłonnego. Redakcja naukowa prof. dr hab. n. med. Jan Walewski. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego. Warszawa 2011.

<sup>23</sup> Martinez C, Canals C, Alessandrino E, Karakasis D, Pulsoni A, Leone G, et al. Bone Marrow Transplantation Conference: 36th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT 2010 Vienna Austria Conference Start: 20100321 Conference End: 20100324 Conference: 36th Annual Meeting of the European Group f 2010;(var.pagings) Bone Marrow Transplantation 45;(Suplement 2):S44-S45. (dane udostępnione przez zleceniodawcę)

