



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie
urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego

Adcetris (brentuksymab vedotin)
do stosowania w ramach programu lekowego:
**„Leczenie chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina;
C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-8/2013

Data ukończenia: 25.07.2013

Wykaz skrótów

Agencja / AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AE – Analiza Ekonomiczna wnioskodawcy

AK – Analiza Kliniczna wnioskodawcy

alloSCT – (ang. allogenic Stem Cell Transplantation) – allogeniczny przeszczep komórek macierzystych

AR – Analiza Racjonalizacyjna wnioskodawcy

ASCT – (ang. Autologus Stem Cell Transplantation) – autologiczny przeszczep komórek macierzystych, termin zamiennie stosowany z HDC/ASCT

AWA – Analiza Weryfikacyjna Agencji

AWB – Analiza Wpływu na Budżet wnioskodawcy

BSC – (ang. Best Supportive Care) – terapia podtrzymująca

BV – brentuksymab vedotin

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

DDD – (ang. Defined Daily Dose) – zdefiniowana dawka dzienna

HDC/ASCT – (ang. High Dose Chemotherapy followed by Autologus Stem Cell Transplantation) – autologiczny przeszczep komórek macierzystych poprzedzony wysokodawkową chemioterapią, termin zamiennie stosowany z ASCT

i.v. – (ang. intravenous) – podanie dożylnie

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

RK – Rada Konsultacyjna

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RP – Rada Przejrzystości

Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

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

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

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. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	6
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	7
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	7
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	7
2.4. Problem zdrowotny.....	8
2.4.1. Chłoniak Hodgkina	8
2.4.2. Układowy anaplastyczny chłoniak z dużych komórek.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	11
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	11
2.5.2. Status rejestracyjny	12
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
2.5.3.1. Opis proponowanego programu lekowego.....	14
3. Ocena analizy klinicznej – chłoniak Hodgkina	16
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	16
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	16
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	20
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	20
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	20
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	20
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	20
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	21
3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy	24
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	27
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	27
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	28
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	32
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	34
4. Ocena analizy klinicznej – układowy anaplastyczny chłoniak z dużych komórek	35
4.1. Alternatywne technologie medyczne.....	35
4.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	35
4.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	37
4.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	37
4.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	37

4.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	37
4.3.1.1. Strategia wyszukiwania	37
4.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	38
4.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy	40
4.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	42
4.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	42
4.3.2. Wyniki analizy skuteczności	42
4.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	44
5. Ocena analizy ekonomicznej – chłoniak Hodgkina	45
5.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	45
5.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	45
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
5.4. Wyniki analizy ekonomicznej	50
5.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	50
5.4.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
5.4.3. Obliczenia własne agencji	51
5.4.4. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	52
6. Ocena analizy ekonomicznej – układowy anaplastyczny chłoniak z dużych komórek	53
7. Ocena analizy wpływu na budżet – chłoniak Hodgkina i układowy anaplastyczny chłoniak z dużych komórek.....	53
7.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53
7.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
7.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	55
7.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	55
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	56
9. Uwagi do zapisów Programu Lekowego.....	57
10. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii	59
11. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	59
12. Opinie ekspertów.....	60
13. Kluczowe informacje i wnioski	61
14. Źródła.....	67
15. Załączniki	68

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 06.05.2013, MZ-PLA-460-18229-16/DJ/2013

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

objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

Produkt leczniczy: Adcetris (brentuksymab vedotin), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, fiołka a 50mg, kod EAN: 5909991004545

Wnioskowane wskazanie: Program Lekowy „Leczenie chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”

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

lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

Lek wydawany bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

[REDACTED]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[REDACTED]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd.
61 Aldwych, Londyn
WC2B 4AE Wielka Brytania

Wnioskodawca

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

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 06.05.2013, znak MZ-PLA-460-18229-16/DJ/2013 Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, fiolka a 50mg, kod EAN: 5909991004545, w ramach Programu Lekowego „Leczenie chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”.

Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego, lek ma być stosowany w dwóch wskazaniach:

- nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak ziarnicy (HL – ang. Hodgkin's lymphoma) CD30+:
 - o po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku lub
 - o po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy autologiczny przeszczep komórek macierzystych lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia.
- nawrotowy lub oporny na leczenie układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (sALCL – ang. systemic anaplastic large cell lymphoma).

Wraz ze zleceniem przesłano komplet analiz HTA, które nie spełniały wszystkich wymagań zawartych w Rozporządzeniu w spr. minimalnych wymagań. W konsekwencji, pismem z dnia 06.06.2013 r., znak AOTM-OT-4351-8(5)/AgB/2013, poinformowano o tym Ministra Zdrowia. Pismem z dnia 07.06.2013 r., znak MZ-PLR-460-18845-1/KB/13, Ministerstwo wezwało wnioskodawcę do stosownych uzupełnień. Pismem z dnia 26.06.2013, znak MZ-PLR-460-18413-6/KWA/13, przekazano do Agencji uzupełnienia. Ostatecznie zweryfikowane przez analityków Agencji zostały:

■ Brentuksymab vedotin (Adcetris®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek, Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa, Marzec 2013, ■

■ Brentuksymab vedotin (Adcetris®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek, Analiza kliniczna, Warszawa, Marzec 2013, ■

– Brentuksymab vedotin (Adcetris®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek, ■, Warszawa, Marzec 2013

– Brentuksymab vedotin (Adcetris®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek, Analiza wpływu na budżet, ■, Warszawa, Marzec 2013

– uzupełnienia przekazane zbiorczo do w/w dokumentów: Brentuksymab vedotin (Adcetris®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek, UZUPEŁNIENIE ■, ■, Warszawa, czerwiec 2013.

Pomimo wniesienia uzupełnień przez wnioskodawcę, analizy nadal nie spełniają części z wymogów Rozporządzenia w spr. minimalnych wymagań. **Brak jest między innymi analizy ekonomicznej dla jednego z dwóch ocenianych wskazań – nawrotowy lub oporny na leczenie układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek.** Szczegółowe informacje na temat znajdują się poniżej, w odpowiednich fragmentach niniejszej analizy.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Agencja nie oceniała dotychczas wnioskowanej technologii.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Agencja nie oceniała dotychczas technologii alternatywnych dla wnioskowanej technologii.

2.4. Problem zdrowotny

2.4.1. Chłoniak Hodgkina

Ziarnica złośliwa, choroba Hodgkina (Hodgkin's lymphoma – HL) obejmuje grupę chorób nowotworowych tkanki limfoidalnej z charakterystycznymi komórkami Reed i Sternberga, oraz Hodgkina (otoczonych komórkami odczynowymi). Wymienione komórki wywołują masywny odczyn normalnych limfocytów w węzłach chłonnych, co dominuje w obrazie mikroskopowym ziarniczo zmienionego węzła. (PTOK 2011 HL) Choroba rozwija się głównie w obrębie węzłów chłonnych, ale wykazuje tendencję do szerzenia się początkowo na inne węzły chłonne przez ciągłość, a w bardziej zaawansowanych stadiach także drogą naczyń krwionośnych do odległych struktur limfatycznych i narządów wewnętrznych np. śledziony, wątroby, szpiku, kości. (Szczeklik 2012, PTOK 2011 HL)

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) wyróżnia następujące typy histopatologiczne HL (ICD10: C81)¹:

1. Klasyczny HL (cHL – classical HL)
 - a) Stwardnienie guzkowe (NSHL – nodular sclerosis HL)
 - b) Postać mieszana (MCHL – Mixed cellularity HL)
 - c) Z zanikiem limfocytów (LDHL – lymphocyte depleted HL)
 - d) Bogaty w limfocyty (LRCHL – lymphocyte rich, classic HL)
2. Nieklasyczny HL – guzkowy z przewagą limfocytów (NLPHL – nodular lymphocyte-predominant HL) (PTOK 2011 HL)

Epidemiologia

Chłoniak Hodgkina należy do względnie rzadko występujących w Europie nowotworów i cechuje się wysoką wyleczalnością. Wyróżnia się dwa szczyty zachorowań: około 25 r.ż. i po 50 r.ż., przy czym mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety. (Kordek 2007) W Polsce każdego roku rejestrowanych jest około 800-1000 nowych zachorowań na chłoniaka Hodgkina, co stanowi 0,8% wszystkich nowotworów i ok. 25% chłoniaków. (PTOK 2011, Kordek 2007) Ogólnie zachorowalność roczna wynosi 2/100 000, a wskaźnik umieralności 1/100 000. (Szczeklik 2012). Zachorowania i zgony na HL w Polsce w latach 2001-2010 na podstawie danych z KRN² przedstawia tabela poniżej.

Tabela 1. Zachorowania i zgony na HL w Polsce w latach 2001-2010 na podstawie danych z KRN

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Zachorowania	849	772	835	854	819	773	744	710	741	706
Zgony	371	371	308	334	327	292	298	235	202	189

Etiologia

Jako potencjalne czynniki etiologiczne bierze się pod uwagę predyspozycje genetyczne, oraz czynniki środowiskowe/infekcyjne (szczególnie w dzieciństwie i młodym wieku). Mówi się też o korelacji choroby z zakażeniami wirusowymi EBV, HTLV-I, HTLV-II, HHV-6, CMV, promieniowaniem jonizującym i immunosupresją. (Kordek 2007, Szczeklik 2012) Sugeruje się, że powstanie nowotworowego klonu HL jest bezpośrednio konsekwencją utraty supresyjnego działania genu p53 na wzrost komórek. (Szczeklik 2012)

Objawy

Zwykle choroba zaczyna się niebolesnym powiększeniem obwodowych węzłów chłonnych, z towarzyszącymi u ok. 30% chorych objawami ogólnymi. Są to tzw. objawy B, do których należą: utrata masy ciała o 10% w ciągu ostatnich 6 miesięcy, gorączka >38°C utrzymująca się przez ponad 2 tygodnie bez współistnienia zakażenia, oraz wzmożona potliwość w nocy. Notuje się także znaczne osłabienie, świąd skóry, nietolerancję alkoholu. (Szczeklik 2012) U większości pacjentów HL umiejscawia się powyżej przepony i zajmuje najczęściej węzły szyjne i śródpiersia (60-80%) oraz pachowe (20-40%). W przypadku masywnych zmian w śródpiersiu występują duszność, kaszel, w skrajnych przypadkach zespół żyły głównej górnej, a także dyskomfort w jamie brzusznej i trudności w oddawaniu moczu. Postacie pozawęzłowe choroby są rzadko obserwowane. (Kordek 2007, PTOK 2011 HL)

¹ <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C81.0> (dostęp 11.07.2013)

² <http://epid.coi.waw.pl/krn/> (dostęp 11.07.2013)

Diagnostyka

Podstawą rozpoznania jest badanie histologiczne i immunohistochemiczne węzła chłonnego, lub wycinka innej zajętej tkanki. W badaniu immunofenotypowym stwierdza się markery aktywowanych limfocytów B – **CD30** i CD25, a także CD15 i CD71. Pozostałe badania pomocnicze wykonywane w diagnostyce chłoniaka Hodgkina to morfologia krwi obwodowej, morfologia szpiku, badania obrazowe (RTG, KT, PET), laryngologiczne, czynności serca i wydolności płuc. (Szczeklik 2012, PTOK 2011 HL)

Klasyfikacja

Po rozpoznaniu choroby należy ocenić jej stopień zaawansowania. Ocenia się go na podstawie klasyfikacji z Ann Arbor, która wyróżnia następujące stopnie:

1. CS I – zajęcie 1 grupy węzłów chłonnych, lub jednego narządu pozalimfatycznego
2. CS II – zajęcie przynajmniej 2 grup węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony, lub jednoogniskowe zajęcie narządu pozalimfatycznego i przynajmniej 2 grup węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony
3. CS III – zajęcie węzłów chłonnych po obu stronach przepony, z możliwym towarzyszącym zajęciem jednoogniskowym narządu pozalimfatycznego, lub zajęcie śledziony, lub narządu pozalimfatycznego i śledziony
4. CS IV – rozsiane zajęcie narządu pozalimfatycznego, niezależnie od stanu węzłów chłonnych (zajęcie szpiku, lub wątroby oznacza zawsze ten stopień zaawansowania)

Ze względu na objawy ogólne wyróżnia się stopnie: A – objawy ogólnie nieobecne, B – objawy ogólne obecne. Klasyfikacja została także poszerzona o masę nowotworu. Literą X oznacza się dużą masę nowotworu (bulky disease). (Kordek 2007)

Rokowanie

Rokowanie określa się jako korzystne, jeżeli nie wstępują niekorzystne czynniki rokownicze, do których w zależności od stadium choroby zalicza się:

1. Dla stadium I i II :
 - a) Guz śródpiersia zajmujący > 1/3 maksymalnego wymiaru poprzecznego klatki piersiowej, lub guz w innej okolicy w największym wymiarze minimum 10cm
 - b) Zajęcie narządów pozalimfatycznych
 - c) OB > 50 mm po 1h, gdy nie ma objawów ogólnych, a >30 mm po 1h przy współistnieniu objawów ogólnych
 - d) Zajęcie minimum 3 grup węzłów chłonnych
 - e) Objawy ogólne
2. Dla stadium III i IV :
 - a) Stężenie albuminy w osoczu < 4 g/dl
 - b) Stężenie Hb < 10,5 g/dl
 - c) Płeć męska
 - d) Wiek minimum 45 lat
 - e) IV stopień zaawansowania klinicznego
 - f) Liczba leukocytów minimum 15 000/ μ l
 - g) Liczba limfocytów < 600/ μ l, lub < 8%

Obecność 0-3 wymienionych czynników wskazuje na niskie ryzyko rokownicze, a już występowanie 4-7 czynników oznacza rokowanie niekorzystne. Każdy z niezależnych czynników ryzyka wpływał na obniżenie odsetka przeżycia o kolejne 8-10%. (Szczeklik 2012)

Leczenie

Planując terapię należy wziąć po uwagę stopień zaawansowania choroby oraz czynniki pogarszające rokowanie. We wczesnych stopniach zaawansowania, u chorych z postacią klasyczną chłoniaka Hodgkina leczenie polega na podaniu chemioterapii ABVD w połączeniu z IFRT. Wiele publikacji obok ABVD wymienia chemioterapię Stanford V w połączeniu z IRFT. W licznych ośrodkach stosowane jest jednak chemioterapia BEACOPP dla chorych do 60 r.ż., bez radioterapii, jeśli zmiany resztkowe nie przekraczają objętości 2,5 cm, lub w przypadku prawidłowego wyniku PET. Niektóre dane wskazują też na zastosowanie 2 cykli BEACOPP, a następnie 2 cykli ABVD w połączeniu z radioterapią. (ESMO 2011)

Chemioterapia ABVD może być zastąpiona programem MOPP, u chorych w starszym wieku ze współistniejącymi chorobami układu krążenia, lub układu oddechowego. Kwalifikacja chorego do chemioterapii radykalniej nie wyklucza zastosowania radioterapii jako leczenia uzupełniającego w przypadkach niecałkowitej regresji. (Szczeklik 2012)

W przypadku rozpoznania NPLHL jako leczenie pierwszoliniowe zaleca się również chemioterapię ABVD, a także CHOP, CVP, EPOCH w skojarzeniu z rytuksymabem lub rytuksymab w monoterapii. (NCCN 2013 HL)

Pomimo leczenia może dojść do oporności, progresji lub wznowy. Konieczna jest wówczas weryfikacja histopatologiczna chłoniaka i podjęcie leczenia. Rekomendowane opcje terapeutyczne dotyczące opornego/nawrotowego HL zaprezentowano w roz. 3.1.1.

2.4.2. Układowy anaplastyczny chłoniak z dużych komórek

Układowy anaplastyczny chłoniak z dużych komórek (systemic anaplastic large cell lymphoma – sALCL) należy do chłoniaków nieziarnicznych T-komórkowych i z komórek NK (ICD10: C84³), grupy chorób nowotworowych z charakterystycznym klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadium zróżnicowania komórek prawidłowych. (Szczeklik 2012)

Światowa Organizacja Zdrowia wyróżnia 3 typy ALCL o odmiennych cechach klinicznych:

1. sALCL ALK-dodatni (ALK+) (ICD10: C84.6)
2. sALCL ALK-ujemny (ALK-) (ICD10: C84.7)
3. C-ALCL (skórna postać chłoniaka) (ICD10: C84.8³)

Szacuje się, że ok 60% sALCL stanowią ALK+, które cechują się lepszą wyleczalnością niż ALK-. (BCSH 2011, PTOK 2011 sALCL)

Epidemiologia

Wśród wszystkich chorób nowotworowych układu chłonnego częstość występowania chłoniaków z komórek T i NK nie przekracza kilkunastu procent i różni się w poszczególnych regionach świata. (PTOK 2011 sALCL) sALCL ALK-dodatni występuje głównie u osób przed 30 r.ż. i stanowi 3% chłoniaków nieziarnicznych u dorosłych, 10-20% u dzieci. (Kurczab 2011) Badania wskazują na częstsze zachorowania na ten typ sALCL wśród mężczyzn. Z kolei typ ALK- występuje głównie u osób w średnim i starszym wieku. Szczyt zachorowań odnotuje się między 40, a 65 r.ż. i nie wykazuje on korelacji z płcią. (BCSH 2011, Szczeklik 2012)

W KRN nie ma wyszczególnionej zachorowalności na sALCL. W powyższej bazie można jedynie odnaleźć zapadalność na chłoniaki z dojrzałych komórek T/NK (ICD-10 C84).

Zapadalność na sALCL w Polsce można w przybliżeniu oszacować na podstawie danych KRN dot. liczby zachorowań na chłoniaki z dojrzałych komórek T/NK (ICD-10 C84) oraz wyników projektu *International T-cell Lymphoma Project (ITLP)*, dla którego publikacje w sposób niesystematyczny wyszukano w Medline. W międzynarodowym projekcie ITLP przebadano 1314 chorych na chłoniaki z komórek T/NK w wieku powyżej 19 roku życia, z wcześniej nieleczonymi chłoniakami z dojrzałych komórek T/NK z 22 ośrodków na świecie (Ameryka Północna, Europa i Azja). Badanie objęło pacjentów, którzy diagnozowani byli między 1990 a 2002 rokiem. Wśród wszystkich pacjentów z Europy chorzy na sALCL ALK+ stanowili 6,4%, a chorzy na sALCL ALK- 9,4%. Łącznie sALCL stanowił 15,8% wszystkich chłoniaków z dojrzałych komórek T/NK. Zatem, oszacowana roczna zapadalność na sALCL w Polsce w latach 2000-2010 mogła wynosić od ok. 16 osób w 2000 roku do ok. 36 osób w roku 2010. Należy zaznaczyć, że szacowana zachorowalność na sALCL jest wartością przybliżoną. (ITLP 2008)

Etiologia

Jako czynniki o udowodnionym związku przyczynowym z zachorowaniem wymienia się: czynniki środowiskowe, zakażenia wirusowe (HTLV-1, EBV, HIV, HHV-8, HCV), zakażenia bakteryjne i choroby autoimmunologiczne, wrodzone lub nabyte stany upośledzonej odporności, chemioterapia. (Szczeklik 2012)

Charakterystyczną cechą komórek sALCL ALK+ jest obecność antygenu **CD30** na ich powierzchni. Komórki chłoniakowe w sALCL tego typu często przypominają komórki Reed i Sternberga oraz komórki Hodgkina. W większości przypadków mają one markery aktywacyjne limfocytów T. Komórki chłoniakowe charakteryzuje także obecność antygenu EMA. W większości przypadków można też stwierdzić ekspresję białek cytotoksycznych. (Kurczab 2011) Markerem molekularnym sALCL ALK+ jest translokacja t(2;5).

Komórki sALCL ALK- wywodzą się najprawdopodobniej z dojrzałych, cytotoksycznych limfocytów T i również wykazują ekspresję **CD30**. Charakteryzują się brakiem białka ALK i w większości przypadków wykazują

³ <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C81-C96> (dostęp 11.07.2013)

ekspresję markerów limfocytów T. U około połowy chorych nie stwierdza się także obecności antygenów pan-T. Brak też typowych zmian cytogenetycznych i molekularnych. (Szczekliak 2012, Kurczab 2011)

Objawy

sALCL zarówno w typie ALK+, jak i ALK- charakteryzują się tymi samymi objawami, ale typ ALK- wykazuje bardziej agresywny przebieg kliniczny. Chłoniaki te przebiegają z uogólnionym powiększeniem węzłów chłonnych, zajęciem skóry (21-35%), kości (17%), tkanek miękkich (17%), płuc (11%) i wątroby (8%). Rzadko zajęty jest także szpik i krew obwodowa. Pierwszym objawem bywa zazwyczaj niebolesny obrzęk szyi, pach lub pachwin, spowodowany powiększeniem węzłów chłonnych. Zazwyczaj więcej niż jedna grupa węzłów chłonnych jest zajęta. (IHIT 2011) Zmiany skórne lokalizują się głównie na tułowiu, twarzy, kończynach i pośladkach, zazwyczaj pod postacią pojedynczych guzków i guzów, czasami zmian grudkowych, często towarzyszy im owrzodzenie. (Kurczab 2011) Ok. 75% pacjentów wykazuje także objawy ogólne, objawy typu B, takie jak gorączka, poty nocne, utrata masy ciała. (Szczekliak 2012, BCSH 2011)

Diagnostyka

Podstawowym badaniem jest badanie histologiczne obejmujące cały węzeł chłonny, lub fragment zajętego narządu. Badania immunofenotypowe ze swoistymi przeciwciałami monoklonalnymi pozwalają także ocenić do jakiej linii należy dany klon chłoniakowy. Uzupełnienie diagnostyki mogą stanowić badania cytogenetyczne i molekularne. Aby ocenić stopień zaawansowania choroby należy posłużyć się klasyfikacją z Ann Arbor, tak jak w przypadku chłoniaka Hodgkina. Niezbędne są także badania laboratoryjne. (Szczekliak 2012)

Rokowanie

W przypadku sALCL ALK+ wykazano 5-letnie przeżycie całkowite u 70% i 5-letni okres bez niepowodzeń u 60% chorych. W sALCL ALK- wartości te wynoszą odpowiednio 49 i 36%. Jednak gdy porównano grupy chorych ALK+ i ALK- dzieląc je z uwzględnieniem wieku pacjentów (powyżej i poniżej 40. rż.), nie wykazano różnic w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od niepowodzenia terapii w poszczególnych grupach, co sugeruje, iż wiek, który wiąże się ze stanem ogólnym, może mieć decydujący wpływ na wyniki leczenia. (Kurczab 2011)

Leczenie

Metoda leczenia zależy od typu histologicznego chłoniaka, jego stopnia zaawansowania, oraz obecności czynników rokowniczych na początku choroby. sALCL należą do chłoniaków agresywnych, a więc cechuje je znaczna chemiowrażliwość. U chorych z małym ryzykiem wystarczające powinno być zastosowanie jedynie standardowej chemioterapii, podczas gdy u chorych obciążonych dużym ryzykiem konieczna jest HDC/ASCT. Pacjenci z ALCL ALK+ o umiarkowanym stopniu zaawansowania i bez czynników ryzyka powinni otrzymać 3-4 cykle chemioterapii CHOP oraz radioterapię pól zajętych przez chorobę. Pozostali pacjenci powinni otrzymać 6-8 cykli CHOP. Pacjentom z ALCL ALK- rekomenduje się leczenie CHOP jako podstawowe, rozważyć można połączenie z ASCT. (BCSH 2011) Polskie Towarzystwo Onkologiczne w sALCL o dużym stopniu złośliwości zaleca chemioterapię pierwszorazową w postaci następujących schematów: CHOP, CNOP, CHOEP, ACVBP, HYPER-CVAD/MA, a w kolejnych cyklach leczenia, w celu mobilizacji komórek krwiotwórczych cykle: ICE, IVE, DHAP, ESHAP, Dexa-BEAM. W przypadkach opornych istnieją doniesienia o skuteczności romidepsyny. (PTOK 2011 sALCL, Kurczab 2011) Rekomendowane opcje terapeutyczne dotyczące opornego/nawrotowego sALCL zaprezentowano w roz. 4.1.1.

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa handlowa	Adcetris
Kod EAN	5909991004545
Kod ATC	L01XC12
Postać	proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Substancja czynna	brentuksymab vedotin
Droga podania	i.v.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Brentuksymab vedotin jest koniugatem przeciwciała i leku (ang. <i>antibody drug conjugate</i> , ADC), który transportuje lek przeciwnowotworowy powodujący wybiórczo apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30. Dane niekliniczne sugerują, że aktywność biologiczna brentuksymabu vedotin wynika z procesu

	wielostopniowego – wiązanie ADC do CD30 na powierzchni komórek zapoczątkowuje internalizację kompleksu ADC-CD30, który następnie przenika do przestrzeni lizosomalnej. W obrębie komórki poprzez rozkład proteolityczny uwalniana jest pojedyncza substancja czynna MMAE. Wiązanie MMAE z tubuliną rozrywa sieć mikrotubuli w obrębie komórki, indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego i powoduje apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30. W klasycznym HL i sALCL ekspresja CD30 stanowi antygen na powierzchni komórek nowotworowych. Ekspresja ta jest niezależna od stadium choroby, rodzaju terapii bądź ewentualnego przeszczepu. Cechy te czynią CD30 celem interwencji terapeutycznej. Nie wyklucza się, że do mechanizmu działania mogą przyczynić się inne funkcje związane z przeciwciałem. (ChPL Adcetris)
--	--

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna, warunkowe dopuszczenie do obrotu (szczegóły – patrz poniżej)
Podmiot odpowiedzialny	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd. 61 Aldwych, Londyn WC2B 4AE Wie ka Brytania
Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	25.10.2012, pozwolenie wydane po raz pierwszy na wskazania, których dotyczy wnioski refundacyjny
Zarejestrowane wskazania do stosowania	- w leczeniu dorośli pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarniczym CD30+: 1. po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku (ang. <i>autologous stem cell transplant</i> , ASCT) lub 2. po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia. - w leczeniu dorośli pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Jednoczesne podawanie bleomycyny i brentuksymabu vedotin powoduje toksyczność płucną.
Dawkowanie	Zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie. Jeśli masa ciała pacjenta przekracza 100 kg, do obliczenia dawki należy przyjąć 100 kg. Leczenie należy kontynuować aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Pacjenci, u których nastąpiła stabilizacja choroby lub poprawa stanu powinni otrzymać co najmniej 8 cykli, a maksymalnie do 16 cykli leczenia (w ciągu około roku).
Status leku sierocego	TAK

Produkt leczniczy Adcetris na terenie EU, zgodnie z decyzją Komisji Europejskiej, uzyskał **warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu**. Warunki te oraz terminy na ich realizację przedstawione są w tabeli 4 poniżej.

Na uwagę zwraca fakt, że w czasie oceny rejestracyjnej leku szeroko dyskutowana była kwestia zastosowania BV w jednej z dwóch populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie HL, a mianowicie pacjentów po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia. Jak wskazuje CHMP w swoim raporcie EPAR Adcetris, dowody na temat efektywności klinicznej leku w tak zdefiniowanej populacji są bardzo ograniczone – pochodzą z opisów 56 przypadków osób (tzw. case reports) po niepowodzeniu przynajmniej dwóch wcześniejszych terapii, a które uczestniczyły w dwóch badaniach I fazy oraz tzw. Named Patient Programme. Pacjenci ci łącznie stanowili bardzo heterogeniczną populację (np. różne stadia zaawansowania choroby w momencie jej rozpoznania, różny stopień sprawności w skali ECOG – włączani byli pacjenci nie tylko w stopniu 0 i 1, jak w badaniach typu pivotal, ale także w stopniu 2 i 3), ponadto nie wszyscy dostali dawkę BV 1,8mg/kg co 3 tygodnie – takich osób było 41. Ocena radiologiczna wykazała ORR na poziomie 54%, CR – 23% i PR – 32% (w przeliczeniu na 41 osób). W odniesieniu do PFS i OS, dane były bardzo ograniczone i uniemożliwiały wyciągnięcie jakichkolwiek wniosków.

Biorąc pod uwagę powyższe CHMP stwierdziło jednak, że BV w tak określonej populacji chorych wykazuje pewien efekt przeciwnowotworowy, a profil bezpieczeństwa leku w niej obserwowany jest akceptowalny i porównywalny do tego u osób z HL po niepowodzeniu ASCT.

Ostatecznie wydano pozytywną decyzję rejestracyjną w rozpatrywanej populacji chorych, jednak jako jeden z warunków dopuszczenia do obrotu BV wskazano na konieczność przeprowadzenia odpowiedniego jednoramiennego badania klinicznego u osób z HL po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT nie stanowi opcji leczenia, w oparciu o protokół uzgodniony z CHMP (szczegóły – patrz tabela poniżej). (EPAR Adcetris)

Tabela 4. Zobowiązania podmiotu odpowiedzialnego w ramach przyznania warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Adcetris oraz terminy ich realizacji (ChPL Adcetris, Decyzja EC)

Zobowiązanie	Termin
Należy dostarczyć kolejne wyniki ogólnego przeżycia dla pacjentów włączonych do badania SG035-0003 (Younes 2012) oraz do badania SG035-0004 (Pro 2012), w tym subanalizę dla pacjentów o masie ciała ≥ 100 kg. Dane należy przedstawić w odniesieniu do danych historycznych z grup kontrolnych.	Roczne raporty dla badania SC035-0003 do roku 2015, a dla badania SC035-0004 do roku 2016 lub do chwili, gdy liczba danych dla ogólnego przeżycia będzie wystarczająco duża (przeżycie stwierdzone na poziomie przynajmniej 50%), którekolwiek nastąpi wcześniej.
Należy przeprowadzić nieinterwencyjne badanie dotyczące bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu na grupie pacjentów zarówno z HL jak i sALCL (n=500), z uwzględnieniem wystarczającej liczby pacjentów z sALCL (np. przynajmniej n=50, badanie MA25101).	Raport końcowy: 31/12/2018
Należy przeprowadzić badanie z jednym ramieniem w podobnej populacji pacjentów jak populacja pacjentów z sALCL, oceniające odsetek odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi, odsetek (drugiego) ASCT i dane z subpopulacji (z włączeniem, ale niekoniecznie ograniczone do stanu i wieku pacjentów z ALK) w oparciu o protokół badania uzgodniony z CHMP (badanie C25006).	Raport końcowy: 1. kwartał 2016
Należy przeprowadzić badanie z jednym ramieniem w populacji pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie HL niekwalifikujących się do ASCT, oceniające odsetek odpowiedzi, PFS, OS, odsetek pacjentów poddanych procedurze kwalifikacji do przeszczepu i bezpieczeństwa (n=około 60 pacjentów) w oparciu o protokół badania uzgodniony z CHMP.	Raport końcowy: 2. kwartał 2016

Wskazane w powyższej tabeli badania SG035-0003 oraz SG035-0004 są to dwa główne badania rejestracyjne jednoramiennie, które stanowią również dwa główne badania poddawane ocenie w niniejszej analizie (odpowiednio Younes 2012 oraz Pro 2012). Jak widać powyżej, wyniki dla przeżycia całkowitego z nich pochodzące spodziewane są dopiero w ok. 2015 lub 2016 roku. Widoczne jest również, że **warunki dopuszczenia do obrotu nie obejmują konieczności przeprowadzenia badania klinicznego z grupą kontrolną w populacji chorych objętych wskazaniami rejestracyjnymi.**

Ponadto, analizując zapisy zatwierdzonej ChPL **uwagę zwraca fakt dość niejasnych zapisów dotyczących częstości dawkowania BV.** W ramach oceny rejestracyjnej CHMP zwróciło uwagę, że nie zostało w pełni przebadane, jaki jest optymalny czas podawania leku. Główne badania przewidywały podawanie 16 cykli BV w dawce 1,8 mg/kg co 3 tygodnie, jakkolwiek, w badaniach tych aż 83% pacjentów nie otrzymała takiej liczby cykli. Ich rzeczywista mediana wyniosła 7, a mediana cykli do osiągnięcia całkowitej odpowiedzi – od 2 do 4. Zatem na czas wydawania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (październik 2012) **nie było jasne, ile cykli leczenia należy podawać pacjentom w celu uzyskania trwałej odpowiedzi.** (EPAR Adcetris, ChPL Adcetris)

Adcetris uzyskał także **warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie USA** w sierpniu 2011 roku na podstawie tych samych dwóch badań, które posłużyły do oceny rejestracyjnej leku w EU. Został przez FDA również uznany za sierocy produkt leczniczy. Jakkolwiek, wskazania rejestracyjne zaakceptowane przez FDA brzmią nieco inaczej niż w Europie – wg tzw. Labelling Adcetris wskazany jest w leczeniu pacjentów:

- z HL po niepowodzeniu ASCT lub po niepowodzeniu przynajmniej dwóch wcześniejszych wielolekowych chemioterapii u osób, które nie są kandydatami do ASCT
- z sALCL po niepowodzeniu przynajmniej jednej wielolekowej chemioterapii (Labelling Adcetris)

Warunkiem przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie USA jest m.in. przeprowadzenie dwóch badań klinicznych z grupą kontrolną (jednakże na pacjentach, którzy mają być poddani leczeniu pierwszoliniowemu, czyli innych niż ci, których obecnie dotyczy zarejestrowane wskazanie dla BV):

- podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo RCT nad BV w połączeniu z CH-P vs CHOP jako leczenie pierwszoliniowe u pacjentów CD30+ z chłoniakiem z dojrzałych komórek T i NK, włączając

pacjentów z sALCL. Do badania powinno być włączonych ok. 300 pacjentów, pierwszorzędnym punktem końcowym powinien być PFS oceniony przez niezależny, zaślepiiony zespół. OS powinno być głównych drugorzędowym punktem końcowym. Badanie ma zostać zakończone w marcu 2019 roku, raport z jego przebiegu z wynikami powinien być dostarczony we wrześniu 2019 roku.

- podwójnie zaślepionego RCT nad BV w połączeniu z ABVD vs ABVD jako leczenie pierwszoliniowe u pacjentów z zaawansowanym HL. Do badania powinno być włączonych ok. 880 pacjentów, pierwszorzędnym punktem końcowym powinien być PFS oceniony przez niezależny, zaślepiiony zespół. OS powinno być głównych drugorzędowym punktem końcowym. Badanie ma zostać zakończone w grudniu 2018 roku, raport z jego przebiegu z wynikami powinien być dostarczony w czerwcu 2019 roku. (FDA Adcetris Approval 2011)

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program Lekowy
Poziom odpłatności	Lek wydawany bezpłatnie
Grupa limitowa	Odrębna
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

2.5.3.1. Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 6. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Uwagi analityków Agencji do treści programu lekowego

[Redacted text block]



3. Ocena analizy klinicznej – chłoniak Hodgkina

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Interwencje rekomendowane do stosowania w rozważanym wskazaniu na podstawie wyszukanych wytycznych przedstawiono w tabeli 7, natomiast interwencje stosowane w Polsce na podstawie opinii ankietowanych ekspertów – w tabeli 8.

W odniesieniu do rekomendacji, analitycy Agencji zaprezentowali te ich zapisy, które odnoszą się do leczenia opornych i/lub nawrotowych postaci HL, co wynika z zapisów ChPL, wniosku refundacyjnego oraz Programu Lekowego.

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu nawrotowy lub oporny na leczenie HL CD30+ po ASCT lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia



Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	PTOK 2011*	<p>Do większości nawrotów chłoniaka Hodgkina (80–90%) dochodzi w ciągu pierwszych 3–5 lat po leczeniu pierwotnym. Przy podejrzeniu nawrotu choroby konieczna jest weryfikacja histopatologiczna i ponowne wykonanie badań w celu określenia zasięgu choroby. Należy dążyć do zaplanowania leczenia maksymalnie radykalnego, szczególnie w przypadkach pierwszego i wczesnego nawrotu.</p> <p>W wielu przypadkach nawrotów możliwe jest uzyskanie całkowitego wyleczenia, szczególnie obecnie, gdy dostępne są schematy wysokodawkowej chemioterapii wspomaganiej przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych. Można zastosować radioterapię lub chemioterapię na bazie schematów niewykorzystanych w leczeniu pierwszorazowym – ABVD lub MOPP/ABV (u chorych w podeszłym wieku z obciążeniami układu krążeniowo-oddechowego, ewentualnie MOPP lub program zbliżony) – stosownie do doświadczeń własnych ośrodka leczącego. W ramach chemioterapii poprzedzającej procedurę transplantacyjną stosuje się najczęściej schematy: DHAP, ICE, ESHAP. Należy pamiętać, że w nawrotach występujących po okresie dłuższym niż 1,5 roku od pierwszego leczenia można ponownie rozważyć wykorzystanie schematu stosowanego pierwotnie.</p> <p>W przypadkach pierwotnej progresji w trakcie leczenia należy możliwie szybko zmienić program chemioterapii na złożony z leków o innym mechanizmie działania (np. ICE = ECI, DHAP, ESHAP), wykorzystać tę chemioterapię do mobilizacji komórek krwiotwórczych i ich pobrania z krwi obwodowej, a następnie dokonać ich autotransplantacji. Błędem jest zastosowanie chemioterapii II rzutu bez wykorzystania jej do mobilizacji komórek krwiotwórczych, gdyż nałożenie się toksyczności wielokrotnie powtarzanej nieskutecznej chemioterapii na progresję choroby uniemożliwia późniejszą mobilizację i w następstwie eliminuje chorego z tej metody leczenia, przesądzając o jego niepomyślnym zakończeniu.</p> <p>W przypadkach nigdy nieuzyskanej remisji całkowitej lub wczesnego nawrotu postępowanie jest podobne, tylko wdrożenie leczenia następuje później.</p> <p>W razie późnego nawrotu sytuacja zależy od pierwotnego stopnia zaawansowania i wtedy zastosowanego leczenia. U chorych z rozpoznaniem choroby w stopniu I/II, leczonych w przeszłości EFRT należy zastosować program ABVD. W takiej sytuacji odsetek bezobjawowych przeżyć wieloletnich przekracza 80%.</p> <p>W wypadku nawrotów późnych u chorych z rozpoznaniem choroby w IIB/III/IV stopniu i poddanych chemioterapii można powtórzyć leczenie schematami pierwszej linii z możliwością uzyskania 50% drugiej remisji całkowitej. W tej remisji należy wykonać mobilizację komórek krwiotwórczych, pobrać je i przeszczepić. Jeżeli przebieg leczenia nawrotu wskazuje na trudności w uzyskaniu ponownej remisji całkowitej, należy możliwie szybko zastosować takie postępowanie jak we wczesnym nawrocie.</p> <p>Kwalifikując chorych do procedury przeszczepowej, należy wziąć pod uwagę czynniki niekorzystne prognostycznie: wiek, chemiooporność na dotychczasowe schematy konwencjonalne, stan zaawansowania choroby, niska sprawność w skali Karnofsky'ego, pozalimfatyczna lokalizacja nawrotu, wysoka aktywność LDH, niepowodzenia leczenia dwóch kolejnych programów chemioterapii konwencjonalnej. Ważnym parametrem wpływającym na końcowe wyniki leczenia jest wykazanie efektywności ratunkowej chemioterapii konwencjonalnej (zdolność do znaczącej redukcji objętości guza) przed wysokodawkową chemioterapią z autotransplantacją krwiotwórczych komórek. Warto jednak zaznaczyć, że istnieje podgrupa chorych opornych na konwencjonalną chemioterapię ratunkową, w której można uzyskać po wysokodawkowej chemioterapii z autotransplantacją krwiotwórczych komórek 10–30% długoletnich przeżyć całkowitych. W przypadkach choroby chemioopornej, a także nawrotowej po autotransplantacji jedyną skuteczną metodą wyleczenia jest allotransplantacja.</p> <p>Ponadto, wytyczne zalecają, aby w przypadku nawrotów miejscowych dotyczący węzłów chłonnych, u chorych z CS I–II bez objawów ogólnych i bez uprzednio stosowanej radioterapii stosować radioterapie ratunkową. Wytyczne wymieniają także liczne schematy chemioterapii możliwe do zastosowania w HL: ABVD, MOPP/ABV, MOPP, ICE = ECI, DHAP, ESHAP, VAPEC-B, EVA, CN₃OP, BEACOPP, EBVP, STANFORD V (PTO 2011 HL)</p>
USA	NCCN 2013	<p>Klasyczny HL (cHL)</p> <p>W przypadkach opornych na leczenie zaleca się w drugiej linii chemioterapię +/- RT. Następnie, w zależności od liczby uzyskanych punktów w ocenie PET w skali Deauville, stosuje się jako terapię dodatkową:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dla Deauville 1-3: HDC/ASCT lub obserwacja - dla Deauville 4: HDC/ASCT lub RT lub chemioterapia ratunkowa +/- RT lub BV; następnie, jeśli uzyska się Deauville 1-4 – stosuje się HDC/ASCT lub obserwację, jeśli Deauville 5 – stosuje się jedną z wcześniejszych terapii dodatkowych - dla Deauville 5: RT lub chemioterapia ratunkowa +/- RT lub BV; następnie, jeśli uzyska się Deauville 1-4 – stosuje się HDC/ASCT lub obserwację, jeśli Deauville 5 – stosuje się jedną z wcześniejszych terapii dodatkowych. <p>W przypadkach nawrotu zaleca się wykonanie ponownej biopsji. Przy wyniku negatywnym zaleca się obserwację, przy pozytywnym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - jeśli wcześniej występowało zaawansowanie choroby na poziomie IA-IIA, zaleca się RT lub chemioterapię drugiej linii +/- RT; następnie, jeśli uzyska się Deauville 1-3 – zaleca się HDC/ASCT lub obserwację, jeśli Deauville 4-5 – zaleca się postępowanie analogiczne jak w chorobie opornej - jeśli wcześniej występowało zaawansowanie choroby na pozostałych poziomach, zaleca się chemioterapię drugiej linii +/- RT i postępowanie analogiczne jak w chorobie opornej

		<p>Schematy chemioterapii drugiej linii są tożsame ze schematami chemioterapii ratunkowej i wśród nich wskazuje się: bendamustynę, BV, ChIVPP, C-MOPP, DHAP, ESHAP, GCD, GVD, ICE, IGEV, Mini-BEAM, MINE, VIM-D.</p> <p>Węzłowy chłoniak Hodgkina z przewagą limfocytów (LPHL) Pacjenci z opornym na leczenie LPHL bez objawów choroby powinni być wyłącznie pod obserwacją, a chorzy z objawami powinni być leczeni terapią drugiej linii (w skojarzeniu lub w monoterapii): chemioterapia o schematach takich jak w/w w cHL, rytuksymab lub RT. Następnie, w przypadku uzyskania Deauville 1-3 pacjenci powinni być poddani obserwacji, jeśli natomiast uzyskano Deauville 4-5 – zaleca się postępowanie analogiczne jak wcześniej. W przypadku nawrotu LPHL powinna być rozważona ponowna biopsja, aby wykluczyć transformację do agresywnej postaci chłoniaka (w przypadku takiej transformacji należy zastosować leczenie typowe dla chłoniaków niezziarnicznych). Pacjenci z negatywnym wynikiem biopsji mogą pozostać pod obserwacją. Pacjenci z wynikiem pozytywnym asymptomatycznie powinni być poddani obserwacji lub leczeni jak w chorobie opornej. Pacjenci z wynikiem pozytywnym symptomatycznie powinni być poddani leczeniu jak w chorobie opornej (NCCN 2013 HL)</p>
EU	ESMO 2011*	<p>Klasyczny HL (cHL) - u pacjentów z opornością lub nawrotem leczeniem z wyboru jest HDC/ASCT (I, A) - schematy ratunkowe takie jak DHAP, IGEV, ICE są podawane w celu redukcji objętości guza oraz mobilizacji komórek szpiku przed HDC/ASCT (II-III, A) - u niektórych pacjentów ze zmianami zlokalizowanymi należy rozważyć radioterapię ratunkową (IV, B) - brak jest standardowego postępowania w przypadku pacjentów z nawrotem po HDC/ASCT. Decyzja o wyborze leczenia powinna być podjęta indywidualnie - allogeniczny przeszczep szpiku ze zredukowanym kondycjonowaniem może być rozważany u młodych, chemiowrażliwych pacjentów w ogólnym dobrym stanie zdrowia(II-III, B). Jakkolwiek, przeszczep taki nie jest standardowym postępowaniem i powinien być stosowany w ramach badań klinicznych - w opiece paliatywnej akceptowalną remisję, satysfakcjonującą jakość życia oraz przedłużenie przeżycia można osiągnąć za pomocą chemioterapii opartej na gemcytabinie i/lub lokalnej RT. Pacjentom powinno się umożliwiać stosowanie nowych, rozwijanych terapii w ramach badań klinicznych</p> <p>Węzłowy chłoniak Hodgkina z przewagą limfocytów (NLPHL) - w przeciwieństwie do większości cHL, komórki NLPHL odznaczają się silną ekspresją CD20. Dlatego nawrotowy NLPHL może być skutecznie leczony rytuksymabem w monoterapii (III, B) - pacjenci z bardziej agresywnym nawrotem wymagają bardziej agresywnej terapii ratunkowej, najlepiej w połączeniu z rytuksymabem (ESMO 2011)</p>
Włochy	ISH 2009*	<p>Klasyczny HL (cHL) u dorosłych - allogeniczny przeszczep komórek macierzystych jest zalecany u pacjentów z nawrotem HL po przeszczepie autologicznym, opornych na 1-2 linie terapii lub z wczesnymi nawrotami, u których nie udało się zebrać odpowiedniej ilości autologicznych komórek macierzystych z krwi obwodowej lub szpiku kostnego (grade C) - radioterapia w przypadku nawrotowych postaci HL może być rozważona w celu ograniczenia zmian resztkowych w węzłach u pacjentów z bardzo dobrą odpowiedzią częściową po 6-8 cyklach chemioterapii (grade B) lub ze zmianami resztkowymi w węzłach po ASCT (grade D)</p>

ABVD – doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna; BEACOPP – bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon; ChIVPP – chlorambucyl, winblastyna, prokarbazyna, prednizon; CHOP – cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; C-MOPP – cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon; CN₃OP – cyklofosfamid, winkrystyna, mitoksantron, prednizon CVP – cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon; DHAP – deksametazon, cisplatyna, cytarabina w wysokich dawkach; EBVP – epirubicyna, bleomycyna, winblastyna, prednizon; ESHAP – etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna; EVA - etopozyd, winblastyna, doksorubicyna; GCD – gemcytabina, karboplatyna, deksametazon; GVD – gemcytabina, winorebina, doksorubicyna liposomalna; ICE – ifosfamid, karboplatyna, etopozyd, w Polsce znany jako ECI; IGEV – ifosfamid, gemcytabina, winorebina; Mini-BEAM – karmustyna, cytarabina, etopozyd, melphalan; MINE – etopozyd, ifosfamid, mesna, mitoksantron; MOPP – chlormetyna, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon; Stanford V – doksorubicyna, winblastyna, mechloreتامina, etopozyd, winkrystyna, bleomycyna, prednizon; VAPEC-B – doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, bleomycyna, prednizon; VIM-D – etopozyd, ifosfamid, mitoksantron, deksametazon, IFRT – *involved field radiation therapy* – radioterapia pól zajętych przez chorobę; EFRT – extended field radiation therapy – radykalna radioterapia lub radioterapia techniką wielkopolową;

* - rekomendacja wydana przed rejestracją Adcetris

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych we wskazaniu nawrotowy lub oporny na leczenie HL CD30+ po ASCT lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	Różne alternatywne protokoły chemioterapii – nie ma tu żadnego standardu. Leczenie jest dobierane indywidualnie zależnie od stopnia niewydolności układu krwiotwórczego i innych narządów. U części chorych wykonywane jest przeszczepianie alogenicznych komórek krwiotwórczych	j.w. – odpowiedź jak w kolumnie 2 (przyp. autora)	j.w. – odpowiedź jak w kolumnie 2 (przyp. autora)	Najskuteczniejsze jest przeszczepianie alogenicznych komórek krwiotwórczych, ale jego wykonywanie jest ograniczone do osób, które uzyskują remisję leczenia przed przeszczepowym i osób w dobrym stanie ogólnym, które są w stanie przeżyć ten zabieg.	Wskazane jest postępowanie indywidualne z rozpatrzeniem możliwości przeszczepienia alogenicznych komórek krwiotwórczych. Brentuksymab vedotin nie jest ujęty w rekomendacjach, których ostatnia wersja ukazała się w roku 2011.
	– Chemioterapia uprzednio niestosowana w danym przypadku, liczne programy, m.in. CNOP (<i>Medical Oncology</i> 2000; 17: 195-202), ESHAP, ICE, Gemcytabina winorelbina, bendamustyna, kortykosteroidy, MOPP, COPP, LBCMVD-56 (<i>Ann Oncol</i> 2000; 11:857-860), lenalidomid – Ostatnio najczęściej stosowane są programy CNOP, ICE, Gemcytabina	Dalsze linie chemioterapii paliatywnej, jak w p. 5; może nastąpić zmniejszenie liczby linii leczenia chemicznego u tych chorych	CNOP, COPP, kortykosteroidy	1. po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku (ASCT) : – Allotransplantacja u części chorych w dobrym stanie biologicznym 2. po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia: – Bendamustyna – gemcytabina	Nie ma jednoznacznych rekomendacji w tej sytuacji klinicznej

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

W tabeli poniżej wymieniono komparatory wskazane w dostarczonych analizach, uzasadnienie ich wyboru wg wnioskodawcy oraz ocenę analityków Agencji.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator wg wnioskodawcy		Uzasadnienie wnioskodawcy (wg APD)	Ocena wyboru
Wg PICO w APD oraz AK	Wg kryteriów kwalifikacji badań w AK		
leczenie objawowe	leczenie objawowe, paliatywne	„(...) brentuksymab vedotin jest rekomendowany jako ostanía linia leczenia chłoniaka Hodgkina. Chorzy, u których może być rozważane podanie brentuksymabu, w większości, mogli być dotychczas poddani jedynie terapii paliatywnej. Zastosowanie leku Adcetris może „uchronić” przed utratą dotychczasowych inwestycji zdrowotnych – na chemioterapię, leczenie rytuksymabem w ramach programu lekowego czy autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ASCT). W ramach analiz HTA komparatorem dla brentuksymabu vedotin (Adcetris) będzie leczenie objawowe rozumiane jako opieka w przypadku odstąpienia od leczenia.”	Na podstawie porównania zapisów APD i AK stwierdzić można brak konsekwencji wnioskodawcy w wyborze komparatora – nie jest do końca jasne, czy jako komparator dla BV wnioskodawca uznał tylko leczenie objawowe i/lub paliatywne, czy także ‘wszystkie inne strategie terapeutyczne stosowane u pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem’.
wszystkie inne strategie terapeutyczne stosowane u pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem			

Analizując zapisu rekomendacji klinicznych zauważyć można, że dość obszernie odnoszą się one do leczenia I i II linii HL, natomiast nie są często jednoznaczne we wskazywaniu konkretnych opcji na kolejnych liniach, czyli tych, na których BV może być stosowany.

Na podstawie tych dokumentów można wywnioskować, że w przypadku nawrotowego/opornego na leczenie HL po ASCT rozważane mogą być różnego rodzaju schematy chemioterapeutyczne +/- RT, sama RT, allo-SCT u pacjentów dość młodych i będących w stanie znieść obciążające skutki takiej interwencji, a także opieka paliatywna w przypadku odstąpienia od leczenia.

Z kolei, w odniesieniu do nawrotowego/opornego na leczenie HL po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy:

- ASCT nie stanowi opcji leczenia, kolejną możliwością leczenia wydają się być różnego rodzaju schematy chemioterapeutyczne +/- RT, sama RT, allo-SCT u pacjentów dość młodych i będących w stanie znieść obciążające skutki takiej interwencji, a także opieka paliatywna w przypadku odstąpienia od leczenia.

- wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia, kolejną możliwością leczenia wydają się być różnego rodzaju schematy chemioterapeutyczne +/- RT, sama RT, ASCT, allo-SCT, a także opieka paliatywna w przypadku odstąpienia od leczenia.

Ponadto zauważyć należy, że wytyczne odnoszą się ogólnie do HL, bez rekomendacji w kierunku postaci z ekspresją CD30. Jakkolwiek, analiza problemu zdrowotnego wskazuje, że nie ma to większego znaczenia w wyborze terapii innej niż BV.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W przeglądzie systematycznym przedłożonym przez wnioskodawcę nie zidentyfikowano wiarygodnych przeglądów systematycznych ani metaanaliz opublikowanych w pełnym tekście. Przeglądów takich nie zidentyfikowali także analitycy Agencji.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę dokonano przeszukania m.in. w trzech głównych bazach informacji medycznych: Medline, Embase i Cochrane Library. Zastosowano hasła odnoszące się do jednostki chorobowej rozumianej jako chłoniak Hodgkina połączone (operator logiczny

AND) z hasłami odnoszącymi się do substancji leczniczej i produktu leczniczego – BV oraz Adcetris. Strategię taką uznać można za szeroką, umożliwiającą wyszukanie wszystkich rodzajów badań pierwotnych i wtórnych nad BV w populacji o dowolnym wieku, z brentuksymabem vedotin w dowolnym schemacie dawkowania i o dowolnych efektach zdrowotnych.

Po zweryfikowaniu strategii wnioskodawcy i drobnych korektach na jej podstawie jeden analityk Agencji (KOj) przeprowadził własne weryfikacyjne przeszukiwanie pomocnicze w bazach Medline oraz Cochrane z zastosowaniem filtra 'Human'. Do daty odcięcia danych wskazanej przez wnioskodawcę nie zidentyfikowano innych badań niż te ostatecznie włączone do AK. Przeszukiwanie aktualizacyjne – od daty odcięcia danych wnioskodawcy do dnia 16.07.2013 – również nie przyniosło nowych istotnych rezultatów.

Zauważyć należy, że mimo zapisów PICO Analizy Problemu Decyzyjnego oraz Analizy Klinicznej, gdzie wskazano na leczenie objawowe i/lub paliatywne lub 'wszystkie inne strategie terapeutyczne stosowane u pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem' jako komparatory dla BV, wnioskodawca nie przeprowadził stosownego, pod ich kątem, przeszukiwania baz danych.

Wobec powyższego, na podstawie § 4. ust. 3 pkt 1, 2 oraz ust. 4 Rozporządzenia w spr. minimalnych wymagań wnioskodawca był wzywany do stosownych uzupełnień. Jednakże, uzyskane odpowiedzi należy uznać za niewystarczające – wnioskodawca przedstawił lakoniczne informacje zaczerpnięte z 4 publikacji opisujących zastosowanie opieki paliatywnej nad pacjentami z HL po ASCT, jednak brak jest dowodów, że publikacje te zostały wyszukane w sposób systematyczny (jak wskazuje sam wnioskodawca, przejrano jedynie referencje rekomendacji klinicznych, publikacji opisujących badania pierwotne i artykułów przeglądowych). Takie postępowanie nie spełnia wymogów w/w Rozporządzenia.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Analiza porównawcza schematu PICO wg APD, AK, a także kryteriów kwalifikacji badań wg AK wskazuje na pewne niekonsekwencje wnioskodawcy w wyborze kryteriów włączenia i wykluczenia opisane szczegółowo w poniższej tabeli.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia (wg AK)	Uwagi oceniającego
	PICO wg APD	PICO wg AK	Kryteria kwalifikacji badań wg AK		
Populacja	Nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak Hodgkina CD30+ u pacjentów dorosłych	Nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak Hodgkina CD30+ u pacjentów od 12 r. ż.	nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak Hodgkina CD30+ u pacjentów dorosłych	-	Brak konsekwencji w predefiniowaniu kryteriów populacji – nie jest jasne, jaką populację wnioskodawca ostatecznie planował poddać analizie – ty ko pacjentów dorosłych, czy również pediatrycznych. Zauważyć należy, że ChPL nie pozwala na stosowanie BV w populacji pediatrycznej. Ponadto, ChPL oraz projekt PL wymaga uściślenia populacji docelowej dla BV – mają to być nie ty ko pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie HL CD30+, ale także: - po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ASCT) ('lub' w przypadku ChPL) - po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia
Interwencja	Brentuksymab vedotin w dawce 1,8 mg/kg podawany we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie.		Brentuksymab vedotin	-	Brak konsekwencji w predefiniowaniu kryteriów interwencji – nie jest jasne, jakie dawkowanie BV wnioskodawca ostatecznie planował poddać analizie – 1,8mg/kg 1x3 tyg. czy jakiegokolwiek. Zauważyć należy, że 1,8 mg/kg 1x3 tyg. jest dawkowaniem BV wymaganym przez ChPL oraz projekt PL
Komparatory	- leczenie objawowe - wszystkie inne strategie terapeutyczne stosowane u pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem		leczenie objawowe, paliatywne	-	Brak konsekwencji w predefiniowaniu wyboru komparatorów – nie jest jasne, jakie komparatory wnioskodawca ostatecznie planował poddać analizie. Potencjalne komparatory dla BV zdaniem analityków Agencji zostały opisane w roz. 3.1.2.
Efekty zdrowotne	Pierwszorzędowe punkty końcowe: całkowity odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR); Drugorzędowe punkty końcowe: całkowita remisja (CR), częściowa remisja (PR), czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), czas trwania odpowiedzi, przeżycie całkowite (OS). Inne punkty oceny skuteczności raportowane w badaniach. Bezpieczeństwo.		-	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia	Brak
Metoda badania			prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją; badania kliniczne bez randomizacji; badania obserwacyjne; serie przypadków i opisy przypadków	artykuły przeglądowe i poglądowe	W przypadku dostępności odpowiedniej jakości badań klinicznych i obserwacyjnych, włączenie do analizy serii i opisów przypadków jest niezasadne ze względu na ich niższą wartość dowodową
Stan publikacji			badania opublikowane w formie pełnotekstowej oraz abstrakty konferencyjne	badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2007 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia	Włączenie do analizy abstraktów konferencyjnych jest niezasadne ze względu na ich niską wartość dowodową. Widoczna jest przy tym pewna niekonsekwencja wnioskodawcy – planował włączyć do analizy abstrakty konferencyjne, ale już nie listy do redakcji. Ze względu na wybór w PICO wg APD oraz AK jako komparatorów 'wszystkie inne strategie terapeutyczne stosowane u pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem' nie byłoby zasadne wykluczanie prac opubl kowanych przed 2007 rokiem.

			wniosków na nieaktualnych danych klinicznych), badania opublikowane jedynie w formie listów do redakcji	
Ograniczenia językowe		publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim	-	Brak

3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W toku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań porównujących zastosowanie BV z inną terapią w rozpatrywanej jednostce chorobowej. Dostępne były jedynie badania jednoramiennie lub wieloramiennie, ale takie, w których oceniano optymalny schemat dawkowania BV (pacjenci w każdym ramieniu otrzymywali BV w różnych dawkach).

Do swojej analizy wnioskodawca włączył m.in. 4 badania, które oceniały BV u pacjentów chorych wyłącznie na HL: Younes 2012, Rothe 2012, Gopal 2012 oraz Erdem 2012.

Spośród w/w badanie Younes 2012 było jednoramiennym badaniem klinicznym przeprowadzonym u pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie postacią HL po ASCT z potwierdzoną ekspresją CD30. Badanie to stanowiło równocześnie badanie rejestracyjne leku typu *pivotal* w populacji pacjentów cierpiących na HL.

Badanie Rothe 2012 i Gopal 2012 opisywały z kolei wyniki analiz retrospektywnych. Badanie Rothe 2012 dotyczyło pierwotnie opornej lub nawracającej postaci HL z potwierdzoną ekspresją CD30. Badanie Gopal 2012 oceniało zastosowanie BV w różnych dawkach w nawracającej postaci HL CD30+ po allo-SCT.

Praca Erdem 2012 stanowi natomiast jedynie abstrakt konferencyjny i przedstawia wyniki zastosowania BV u 5 pacjentów chorych na HL w postaci nawracającej po ASCT.

W badaniach Younes 2012, Rothe 2012 oraz Erdem 2012 podawano BV wyłącznie w dawce 1,8 mg/kg 1x3 tyg., w badaniu Gopal 2012 oprócz w/w dawki BV podawano także inne.

Zdaniem analityków Agencji głównym badaniem poddanym analizie powinno być badanie Younes 2012 – było badaniem klinicznym na największej liczbie populacji chorych spośród wszystkich dostępnych badań oraz nad dawką BV ostatecznie zarejestrowaną. Badania Rothe 2012 i Gopal 2012 uznać należy jako badania dodatkowe ze względu na fakt, że przedstawiały wyniki analiz retrospektywnych, a więc o niższej wartości dowodowej niż badania kliniczne. Z kolei praca Erdem 2012 zdaniem analityków Agencji nie powinna być włączona do analizy, ponieważ jest abstraktem konferencyjnym.

Ponadto, wnioskodawca wyniki z publikacji badania Younes 2012 uzupełnia wynikami z pracy Chen 2012, która jest abstraktem konferencyjnym i zdaniem analityków Agencji z tego powodu nie powinna być uwzględniona w analizie.

Wnioskodawca włączył także do swojej analizy jedno badanie kliniczne – Younes 2010 – będące typowym badaniem nad dawkowaniem i prowadzonym nie tylko, ale w większości, na osobach z HL. Zdaniem analityków Agencji zasadne jest włączanie do analizy skuteczności wyników z tego badania dotyczących pacjentów, którzy ostatecznie otrzymali dawkę BV 1,8mg.kg co 3 tygodnie, a w przypadku analizy bezpieczeństwa – wyników wszystkich pacjentów, jak zrobił to wnioskodawca. Jakkolwiek w analizie skuteczności ograniczeniem tego badania jest niewielka liczba chorych stosujących dawkę w/w leku, a w analizie bezpieczeństwa – stosowanie różnych dawek BV, co sprawia, że wyniki tego badania można traktować jako dodatkowe.

Do analizy bezpieczeństwa, ale nie skuteczności, wnioskodawca włączył także badanie Fanale 2012. Było to badanie w większości nad pacjentami z HL oceniające inne dawki BV podawane w innej częstotliwości niż zostało to ostatecznie zarejestrowane i jest wskazane w rozpatrywanym wniosku refundacyjnym oraz Programie Lekowym. Z tego względu zdaniem analityków Agencji rzeczywiście nie powinno ono być włączone do analizy skuteczności ocenianej technologii. Dane z niego pochodzące z mogą być natomiast wykorzystane w analizie bezpieczeństwa i to nie jako dane główne, ale dodatkowe z podobnych powodów, jak badanie Younes 2010 (wprawdzie badanie włączyło również pacjentów z sALCL, jednak było ich bardzo mało, zatem wyniki tego badania można odnieść bardziej do pacjentów z HL).

Charakterystykę badania Younes 2012, Younes 2010, Rothe 2012 oraz Gopal 2012 przedstawia tabela poniżej. Skrócona charakterystyka badania Fanale 2012 znajduje się w roz. 3.3.4.

Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania	Metodyka /interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Badania kliniczne			
Główne			
<p>Younes 2012</p> <p>Sponsor: Seattle Genetics</p>	<p>Metodyka: międzynarodowe (USA, Kanada, Europa), wieloosordkowe jednoramienne badanie kliniczne</p> <p>Interwencja: BV 1,8 mg/kg i.v. 1x3 tyg., max 16 infuzji</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - potwierdzony nawracający lub oporny HL po HDC/ASCT - potwierdzona ekspresja CD30 komórek Reeda-Sternberga Hodgkina - wiek co najmniej 12 lat - wielkość zmiany nowotworowej $\geq 1,5$ cm w CT, PET - ocena stanu sprawności 0 lub 1 wg ECOG - bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1\ 000/\mu\text{l}$; bezwzględna liczba płytek krwi $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$; stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5$ x górna granica normy; stężenie ALT i AST $\leq 2,5$ x górna granica normy <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ciąża - wcześniejsze allo-SCT <p>Ostatecznie do badania włączono 102 pacjentów</p>	<p>I PK: ORR w ocenie IRF</p> <p>II PK: czas trwania odpowiedzi w ocenie IRF, CR w ocenie IRF, PFS w ocenie IRF, OS, AE</p> <p>Analiza: ITT</p> <p>Odpowiedź na leczenie oceniano badaniem CT wykonanym w cyklu 2, 4, 7, 10, 13 i 16 i badaniem PET wykonanym w cyklu 4 i 7. Po zaprzestaniu przyjmowania leku informacje o przeżyciu pacjentów i stanie choroby zbierano co 12 tygodni do wystąpienia zgonu lub zakończenia badania. Pacjenci, którzy przegrali badanie z SD lub lepiej mieli wykonywane CT co 12 tyg. do czasu progresji choroby.</p> <p>W wyznaczaniu PFS dane pacjentów były cenzorowane w czasie ich ostatniej oceny radiologicznej, jeśli otrzymali inne leczenie przed udokumentowaną progresją choroby, za wyjątkiem przeprowadzenia allo-SCT jako kolejnej terapii po BV.</p> <p>ORR, CR, PFS ocenione przez niezależny ośrodek recenzujący (IRF) i dodatkowo przez badaczy zgodnie z Poprawionymi Kryteriami Oceny Odpowiedzi Chłoniaków Złośliwych na Leczenie (Cheson 2007). W celu oceny zgodności wyników badaczy z wynikami IRF wyliczono współczynnik korelacji. Bezpieczeństwo terapii oraz przebieg badania podlegały monitoringowi niezależnej komisji. Zdarzenia niepożądane klasyfikowano zgodnie z CTCAE v 3.</p>
Dodatkowe			
<p>Younes 2010</p> <p>Sponsor: Seattle Genetics</p>	<p>Metodyka: wieloramienne badanie kliniczne prowadzone w 4 ośrodkach USA</p> <p>Interwencja: BV i.v. 1x3 tyg w dawkach: 0,1 (N=3), 0,2 (N=4), 0,4 (N=3), 0,6 (N=3), 0,8 (N=3), 1,2 (N=4), 1,8 (N=12), 2,7 (N=12) i 3,6 mg/kg (N=1)</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nawracająca lub oporna na leczenie postać nowotworu hematologicznego CD30+, potwierdzona histologicznie; - pacjenci z HL po chemioterapii systemowej jako terapii pierwszego rzutu w przypadku dużego stopnia zaawansowania choroby lub jako terapii ratunkowej po początkowej radioterapii w przypadku niskiego stopnia zaawansowania choroby u osób po ASCT lub niekwalifikujących się do ASCT; - pacjenci z innymi nowotworami CD30+ po pierwszej remisji choroby lub z postacią oporną na leczenie pierwszego rzutu; - wiek co najmniej 18 lat; - mierzalna zmiana nowotworowa o średnicy > 10 mm, - ocena stanu sprawności ≤ 2 wg ECOG <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze allo-SCT 	<p>I PK: bezpieczeństwo terapii i maksymalna tolerowana dawka BV</p> <p>II PK: farmakokinetyka, immunogenność, odpowiedź na leczenie</p> <p>Odpowiedź na leczenie oceniano co 6 tygodni. Pacjenci z CR, PR lub SD mogli kontynuować terapię. Leczenie przerywano w przypadku potwierdzenia progresji choroby. Po zaprzestaniu przyjmowania leku pacjenci byli monitorowani przez kolejne 30 dni lub do momentu otrzymania innej terapii przeciwnowotworowej.</p> <p>Dane były zbierane i oceniane prospektywnie przez badaczy zgodnie z Poprawionymi Kryteriami Oceny Odpowiedzi Chłoniaków Złośliwych na Leczenie (Cheson 2007). Dane te były weryfikowane pod względem dokładności przez niezależny ośrodek recenzujący (IRF). Zdarzenia niepożądane klasyfikowano zgodnie z CTCAE v 3.</p>

		Ostatecznie do badania włączono 45 pacjentów – 42 z HL , 2 z sALCL, 1 z chłoniakiem T-komórkowym autoimmunoblastycznym	
Analizy retrospektywne			
<p>Gopal 2012</p> <p>Sponsor: Seattle Genetics Inc.</p>	<p>Metodyka: retrospektywnie zebrane wyniki 3 wieloośrodkowych badań jednoramiennych prowadzonych w 10 ośrodkach w Niemczech i USA</p> <p>Interwencja: BV i.v. 1x3tyg. 1,2 mg/kg (N=6) i 1,8 mg/kg (N=19). U 4 pacjentów leczonych początkowo 1,2 mg/kg dawkę zwiększono do 1,8 mg/kg.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek powyżej 18 lat - histologicznie potwierdzony HLCD30+ - nawrót, oporność lub progresja choroby po co najmniej jednej systemowej chemioterapii ratunkowej i alloSCT <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przebyty alloSCT w ciągu 100 dni lub ASCT w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką BV - ostra lub przewlekła GVHD dowolnego stopnia - jednoczesne leczenie kortykosteroidami w dawce odpowiadającej 20 mg/dobę prednizonu - aktywna infekcja wirusowa, bakteryjna lub grzybicza wymagająca leczenia, która wystąpiła w ciągu 2 tyg. przed pierwszą dawką leku - liczba neutrofilii < 1000/l; liczba płytek krwi < 50 000/μl - ocena stanu sprawności wg ECOG>1. <p>Ostatecznie do badania włączono 25 pacjentów</p>	<p>Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa BV . Leczenie kontynuowano do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności</p> <p>Dane z 3 badań klinicznych (NCT01026233 - “Cardiac Safety Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35)”); NCT01026415 - “Clinical Pharmacology Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35)”); NCT00947856, “An SGN-35 Trial for Patients Who Have Previously Participated in an SGN-35 Study”) były zbierane prospektywnie. Retrospektywnie zbierane były następujące dane: ocena badacza w odniesieniu do odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, szczegóły odnośnie allo-SCT, historia GVHD i infekcji istotnych klinicznie występujących między alloSCT a podaniem BV.</p> <p>Skuteczność leczenia oceniana była przez badaczy zgodnie z Poprawionymi Kryteriami Oceny Odpowiedzi Chłoniaków Złośliwych na Leczenie (Cheson 2007) oraz standardami leczenia w danym ośrodku. Uznawano, że pacjent wykazuje oporność na wcześniejsze leczenie, gdy nie ma CR lub ma CR lub PR, ale choroba nawraca po 6 miesiącach.</p>
<p>Rothe 2012</p> <p>Sponsor: German Hodgkin Study Group</p> <p>Autorzy publikacji zadeklarowali konflikt interesów m.in. z firmą Tekada</p>	<p>Metodyka: analiza retrospektywna danych pacjentów z badania SGN-35-007 dotyczącego bezpieczeństwa kardiologicznego i pacjentów z NPP (ang. Named Patient Program) prowadzonych przez podmiot odpowiedzialny w 12 ośrodkach w Niemczech, Szwajcarii i Austrii</p> <p>Interwencja: BV 1,8 mg/kg i.v. 1x3 tyg.</p>	<p>Brak precyzyjnych kryteriów włączenia i wykluczenia. Zebrano dane dla pacjentów z pierwotnie oporną lub nawracającą postacią HL klasycznego, z histologicznie potwierdzoną ekspresją CD30, z ECOG≤2 i normalną funkcją narządów wewnętrznych oraz prawidłowym obrazem krwi.</p> <p>Ostatecznie do badania włączono 45 pacjentów (11 z badania SGN-35-007, pozostali z NPP)</p>	<p>Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa BV. Leczenie kontynuowano do progresji choroby</p> <p>Dane były zbierane retrospektywnie i oceniane zgodnie z Poprawionymi Kryteriami Oceny Odpowiedzi Chłoniaków Złośliwych na Leczenie (Cheson 2007). Odpowiedź na leczenie oceniono badaniem CT. Dodatkowo u 34 pacjentów prze-prowadzono badanie PET w celu oznaczenia odpowiedzi metabolicznej. Zdarzenia niepożądane klasyfikowano zgodnie z CTCAE v 3.</p>

ORR – ang. Overall Objective Response Rate – ogólny odsetek odpowiedzi = CR + PR, CR – ang. Complete Response – całkowita odpowiedź na leczenie, PR – ang. Partial Response – częściowa odpowiedź na leczenie, OS – ang. Overall Survival – przeżycie całkowite, AE – ang. Adverse Event – zdarzenie niepożądane, CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

Analizując powyżej przedstawione kryteria włączenia i wykluczenia wyszukanych badań oraz charakterystyki ostatecznie włączonych do tych nich pacjentów (patrz roz. 3.3.2. poniżej) na uwagę zwraca fakt, że o ile wymogi populacji z nawrotowym lub opornym na leczenie HL po ASCT spełniają pacjenci m.in. badania Younes 2012, o tyle **w żadnym z badań nie są dostępne oddzielne wyniki dla drugiej ocenianej w niniejszej AWA populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie HL – po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia.** Trudno także stwierdzić, czy tacy pacjenci znajdowali się wśród tych zakwalifikowanych do badania Younes 2012 czy pozostałych – publikacje źródłowe nie dostarczają takich danych.

Jak wskazano w roz. 2.5.2., pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Adcetris w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie HL po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia, zostało wydane w oparciu o ograniczone dowody. Pochodziły one z analizy danych ok. 41 pacjentów (tzw. case reports) zebranych z kilku badań klinicznych I fazy lub tzw. Named Patient Programme. Jak zauważono w czasie oceny rejestracyjnej leku, pacjenci ci łącznie stanowili heterogeniczną populację. Ocena radiologiczna wykazała u nich ORR na poziomie 54%, CR – 23% i PR – 32%. W odniesieniu do PFS i OS, dane były bardzo ograniczone i uniemożliwiały wyciąganie jakichkolwiek wniosków.

W konsekwencji, jako jeden z warunków dopuszczenia do obrotu BV wskazano na konieczność przeprowadzenia odpowiedniego jednoramiennego badania klinicznego u osób z HL po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia. Wyniki tego badania spodziewane są w kwietniu 2016 roku. (ChPL Adcetris, EPAR Adcetris)

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca jako **główne ograniczenie dostępnych dowodów** wskazuje **brak badań klinicznych randomizowanych, zaślepionych, w których w rozpatrywanej populacji chorych oceniano zastosowanie BV względem innej terapii.** Ponadto, wg wnioskodawcy „włączone badania różniły się sposobem gromadzenia danych. W pięciu badaniach wyniki skuteczności i bezpieczeństwa terapii brentuksymabem vedotin zbierano w trakcie trwania obserwacji (prospektywne), w dwóch analizowano dane już wcześniej zgromadzone (retrospektywne). Oprócz sposobu gromadzenia danych, niejednorodność badań wynikała również z różnicy w wielkości populacji oraz czasu obserwacji pacjentów. (...) Kolejnym ograniczeniem jest mała liczba badań brentuksymabu vedotin. Skuteczność leku w terapii HL analizowano na podstawie wyników 5 badań, co uniemożliwia zweryfikowanie uzyskanego efektu”. Z opinią tą zgadzają się analitycy Agencji.

Ponadto, analitycy Agencji, na podstawie raportu EPAR Adcetris zidentyfikowali następujące ograniczenie badania Younes 2012:

- u 3 pacjentów zastosowano za małą, a u 4 za dużą dawkę leku
- zmiana oceny stanu pacjenta zaszła w przypadku 26 osób: skany PET i/lub CT nie były przeprowadzone lub były, ale poza wyznaczonym oknem czasowym, u 18 pacjentów, a niektóre oceny dla pozostałych 8 pacjentów odznaczają się brakiem właściwej jakości diagnostycznej. (EPAR Adcetris)

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wyniki badań wnioskodawca prezentował w swoich analizach za publikacjami pierwotnymi. W przypadku, gdy odpowiedź na leczenie w badaniach oceniały dwie niezależne grupy: osoby prowadzące badanie oraz zewnętrzny ośrodek recenzujący, do przeglądu wnioskodawca włączał wyniki uzyskane przez zewnętrzny ośrodek recenzujący z uwagi na ich większą wiarygodność. Dane dotyczące skuteczności wnioskodawca analizował wyłącznie dla zarejestrowanej dawki BV, czyli 1,8 mg/kg 1x3 tygodnie, natomiast do analizy bezpieczeństwa – wszystkie raportowane w badaniach zdarzenia niepożądane, niezależnie od dawki leku przyjmowanej przez pacjentów oraz schematu podania. Takie postępowanie zdaniem analityków Agencji należy uznać za prawidłowe z zastrzeżeniem, że w analizie bezpieczeństwa należy zachować ostrożność w interpretacji danych dla dawek innych niż wyżej wymieniona.

Ponadto, w sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu, wnioskodawca przeprowadzał metaanalizę proporcji. W celu wykluczenia wpływu projektu badania na wynik szacowań, przeprowadzał dwie metaanalizy – z włączeniem i wyłączeniem badań retrospektywnych.

Zdaniem analityków Agencji przeprowadzanie metaanaliz wyników dostępnych badań nie było do końca zasadne. W szczególności, metodologicznie niewłaściwym jest zabieg metaanalizowania badań klinicznych i obserwacyjnych, a w tym szczególnie analiz retrospektywnych. Warto zauważyć przy tym, że retrospektywne

badania Rothe 2012, jak i Gopal 2012 dotyczyły pacjentów z gorszymi rokowaniami, niż badanie kliniczne Younes 2012 czy Younes 2010. Szczególnie badanie Gopal 2012 przeprowadzone było u pacjentów po niepowodzeniu allo-SCT, które z zasady, jak wskazuje analiza problemu zdrowotnego oraz rekomendacji klinicznych, stosowane jest po wyczerpaniu innych możliwości terapeutycznych. Badania Younes 2012 oraz Younes 2010 wykluczały z kolei pacjentów po przebytych allo-SCT.

Wprawdzie, jak opisano powyżej, wnioskodawca przeprowadzał dodatkowe metaanalizy tylko dla badań prospektywnych, ale w tych dość często włączał wyniki zaczerpnięte z pracy Erdem 2012, która wg analityków Agencji nie powinna być w ogóle włączona do oceny ze względu na fakt, że jest abstraktem konferencyjnym. Bardziej zasadne byłoby przeprowadzenia metaanalizy wyłącznie badań Younes 2012 oraz Younes 2010, ale również z zastrzeżeniem, że badanie Younes 2010 było standardowym badaniem nad optymalnym dawkowaniem leku, zatem o innych założeniach, metodologii i celach niż badanie Younes 2012. Dodatkowo, dawkę BV 1,8mg/kg 1x3 tygodnie w badaniu Younes 2010 ostatecznie przyjęło tylko 12 pacjentów, zatem liczba taka nie wpływa znacząco na wynik metaanalizy wobec dostępności danych dla 102 pacjentów badania Younes 2012. Ponadto, jak zwraca uwagę sam wnioskodawca, „odnalezione badania pierwotne charakteryzowały się dużą niejednorodnością. Różnice między badaniami wynikały z (...) wielkości analizowanej populacji (od 5 do 102 pacjentów) oraz czasu obserwacji pacjentów (od ok. 6,5 miesiąca do ok. 30 miesięcy). **Heterogeniczność badań została potwierdzona wynikami zastosowanych statystycznych testów jednorodności.** Heterogeniczność wyników metaanaliz może wynikać bezpośrednio z wyjściowego zróżnicowania zakwalifikowanych badań”.

Wobec powyższego włączone badania i ich wyniki w niniejszej AWA przedstawiane są oddzielnie. W opinii analityków Agencji nie było błędem metaanalizowanie wyników oceny bezpieczeństwa badań Younes 2012 oraz Pro 2012 (badanie nad pacjentami z sALCL – patrz roz. 4), jakkolwiek w niniejszej AWA wyniki te zostały przedstawione oddzielnie ze względów formalnych – w celu rozłącznej analizy dwóch wskazań dla BV.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Badanie kliniczne główne – Younes 2012

Wnioskodawca w swoich analizach prezentował dane zaczerpnięte z publikacji Younes 2012 i analitycy Agencji nie stwierdzili znaczących błędów w odniesieniu do ich ekstrakcji. Analitycy zauważyli natomiast, że w dostępnym raporcie EPAR Adcetris dane dla badania Younes 2012 pochodzą z dłuższego okresu obserwacji. W związku z tym poniżej przedstawili, obok wyników z publikacji Younes 2012, również dane z EPAR Adcetris, jeśli byłyby aktualniejsze.

Pacjenci do badania rekrutowani byli od 02.2009 do 08.2009. Zgodnie z publikacją Younes 2012 ostatnia ocena danych została przeprowadzona 03.2011 i dane pochodzące z tego czasu są w niej zaprezentowane (dokładny czas trwania obserwacji dla wszystkich pacjentów nie został podany, wskazano natomiast, że mediana obserwacji była większa niż 1,5 roku). Natomiast raport EPAR Adcetris podaje jako najświeższe dane ocenione do 09.2011 i są one w większości zbieżne z tymi z publikacji Younes 2012. Jedyna różnica dotyczy ostatnich wyników dla OS – w odniesieniu do tego parametru w EPAR Adcetris podano wyniki na dzień 02.04.2012. Poniżej przedstawiono zatem dane dla badania Younes 2012 pochodzące z najdłuższych dostępnych obserwacji.

Ostatecznie do badania włączono 102 pacjentów, prawie 90% osób było rasy białej. **Mediana wieku wynosiła 31 lat (zakres 15 – 77)**, stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 u 41% i 1 u 59%. Symptomy B występowały u 34%, a zajęcie szpiku kostnego – u 8% pacjentów. Radioterapię wcześniej przeszło 66% osób, mediana wcześniejszych chemioterapii wyniosła 3,5 (zakres 1 – 13). 58% osób miało nawrót, a 42% było opornych na ostatnie leczenie. 89% osób przeszło wcześniej jedno, a 11% dwa ASCT. Mediana czasu od ASCT do pierwszego nawrotu po przeszczepie wyniosła 6,7 miesięcy (zakres 0 – 131). 56% pacjentów po nawrocie po ASCT, a przed otrzymaniem BV w ramach badania, przeszło chemioterapię. Mediana czasu od diagnozy HL do wejścia do badania wyniosła 39,90 miesiąca (zakres 11,8 – 219,7).

Wszyscy pacjenci włączeni do badania otrzymali min. 1 dawkę leku. Mediana i średnia długość trwania leczenia wyniosła odpowiednio 9 i 10 cykli BV. 18 pacjentów otrzymało wszystkie planowane 16 cykli leczenia.

Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie pochodzą z oceny wykonanej przez IRF – niezależny komitet radiologiczny. Analiza porównawcza tych wyników z wynikami wg badawczy wykazała zbieżność na poziomie $K=0,68$ (wg badaczy ORR wyniósł 72% z 95% CI: 61,8% – 80,1%, CR wyniósł 33% z 95% CI:

24,3% – 43,4%, CR+PR+SD wyniósł 99% z 95% CI: 94,7% – 100%, ocena IRF była zbieżna z oceną badaczy w przypadku 89 pacjentów).

Tabela poniżej przedstawia wyniki badania Younes 2012 w postaci odsetków pacjentów z danym zdarzeniem/efektem.

Tabela 12. Wyniki badania Younes 2012 – odsetki pacjentów z danym zdarzeniem/efektem

Parametr	n/102	95% CI
OS po 1 roku	91 (89%)	83% – 95%
OS po 2 roku	74 (72%)	bd
ORR	76 (75%)	64,9% – 82,6%
CR	35 (34%)	25,2% – 44,4%
PR	41 (40%)	bd
SD	22 (22%)	bd
CR+PR+SD	98 (96%)	90,3% – 98,9%
PD	3 (3%)	bd
Nie ocenialne	1 (1%)	bd
Redukcja wymiarów guza	96 (94%)*	bd

* - 4 pacjentów nie włączono do analizy, 3 pacjentów nie miało ocenialnych zmian wg IRF, 1 pacjent nie miał dostępnych przeswietleń

Tabela poniżej przedstawia wyniki badania Younes 2012 w postaci czasów do danego zdarzenia/efektu i czasów trwania danego zdarzenia/efektu.

Tabela 13. Wyniki badania Younes 2012 – czasy do danego zdarzenia/efektu, czasy trwania danego zdarzenia/efektu

Parametr	Wynik	95% CI
Mediana OS	Nie osiągnięto	27 mieś. – no
Mediana PFS	5,6 mieś.	5,0 – 9,0, zakres: 1,2 – 27,3
Mediana czasu do OR*	5,7 tyg.	bd, zakres: 5,1 – 56
Mediana czasu trwania OR	6,7 mieś.	3,6 – 14,8, zakres: 1,2 – 26,1
Mediana czasu do CR**	12 tyg.	bd, zakres: 5,1 – 56
Mediana czasu trwania CR	Nie osiągnięto	10,8 mieś. – no, zakres: 1,4 – 26,1
Mediana PFS dla pacjentów z CR	21,7 mieś.	bd

no – nie oszacowalne, * - mediana przybliżyła się do czasu wykonania pierwszego CT po rozpoczęciu badania, ** - mediana przybliżyła się do czasu wykonania pierwszego PET po rozpoczęciu badania

Publikacja Younes 2012 podaje także, że:

- analiza w podgrupach biorąca pod uwagę wiek, płeć, rasę, rozmiar guza na wejściu do badania, nawrót vs oporność choroby czy pierwotną oporność choroby nie wykazała istotnych różnic.
- 31 pacjentów żyło i nie miało udokumentowanej progresji choroby po medianie obserwacji wynoszącej 18,5 miesiąca (zakres 1,8 – 23,5).
- w czasie wykonywania analizy danych 5 pacjentów z CR oraz 3 z PR po otrzymaniu BV, a przed wykazaniem progresji choroby, natychmiast przeszło allo-SCT. Mediana PFS dla 5 pacjentów z CR po allo-SCT wyniosła 21,1 miesiący. Z kolei mediana PFS dla pacjentów z CR, którzy nie przeszli allo-SCT, wyniosła 21,7 miesiący (pacjenci ci mogli otrzymać kolejne terapie po BV, ale PFS był u nich cenzorowany przed otrzymaniem jakiegokolwiek kolejnej terapii).
- w badaniu było 57 osób, które podczas nawrotu choroby po ASCT otrzymały terapię systemową, a następnie terapię BV. Na tych osobach przeprowadzono wcześniej zaplanowaną analizę porównania PFS po ostatniej terapii systemowej vs PFS uzyskany po terapii BV w ocenie badaczy. I tak, mediana PFS po ostatniej terapii systemowej wyniosła 4,1 miesiąca (95% CI: 3,4 – 4,9), natomiast mediana PFS po terapii BV – 7,8 miesiąca (95% CI: 5,2 – 9,9). Skorelowana analiza przeżycia wykazała, że HR=0,41 przy p<0,001.

Badanie kliniczne dodatkowe – Younes 2010

Pacjenci do badania rekrutowani byli od 11.2006 do 07.2009. Dokładny czas trwania obserwacji w badaniu dla wszystkich pacjentów nie został podany.

Ostatecznie do badania włączono 45 pacjentów, z czego 42 z HL, 2 z sALCL i 1 z chłoniakiem T-komórkowym autoimmunoblastycznym. Dane demograficzne podano dla wszystkich pacjentów łącznie bez rozdziału na grupy, które otrzymywały konkretne dawki BV. I tak, **mediana wieku wynosiła 36 lat (zakres 20 – 87)**, stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 u 62%, 1 u 31%, 2 u 7%. Radioterapię wcześniej przeszło 6% osób, wszyscy pacjenci wcześniej przeszli chemioterapię, ich mediana wyniosła 3 (zakres 1 – 7). 73% osób przeszło wcześniej ASCT, 31% – zabieg chirurgiczny. Mediana czas od diagnozy do wejścia do badania wyniosła 39 miesięcy (zakres 8 – 253).

Ostatecznie, dawkę BV 1,8 mg/kg przyjęło **12 pacjentów**. Ich ocena radiologiczna wykazała następujące wyniki: CR – 4 os., PR – 2 os., SD – 5 os., PD – 1 os. U 4 pacjentów z CR odpowiedź utrzymywała się od prawie 10 do ponad 19 miesięcy.

Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie pochodzą z oceny wykonanej przez badaczy były dość zbieżne z wynikami IRF.

Analizy retrospektywne

Analiza Gopal 2012

Pacjenci do badania rekrutowani byli od 12.2009 do 06.2010. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 27,4 tygodnia (zakres 2,1 – 53,1), mediana follow-up – 34 tygodnie (zakres 2 – 55). Na czas daty odcięcia danych 6 pacjentów było leczonych, 19 przerwało leczenie (8 z powodu progresji choroby, 9 z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 z powodu decyzji badacza i 1 zakończył leczenie).

Ostatecznie do badania włączono 25 pacjentów. **Mediana wieku wynosiła 32 lata (zakres 20 – 56)**, stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 u 36% pacjentów i 1 u 64%. **Mediana wszystkich wcześniejszych terapii wyniosła 9 (zakres 5 – 19)**, wszyscy pacjenci przeszli wcześnie chemioterapię systemową z medianą równą 5 (zakres 2 – 12), radioterapię wcześniej przeszło 88% osób, 76% osób przeszło wcześniej ASCT, 24% - DLI. **Wszyscy pacjenci** między 2000 a 2009 rokiem **przeszli allo-SCT**. Mediana czas od diagnozy HL do wejścia do badania wyniosła 72 miesiąca (zakres 19 – 159).

Wszyscy pacjenci włączeni do badania otrzymali min. 1 dawkę leku. Mediana leczenia wyniosła 8 cykli BV (zakres 1 – 16).

Po allo-SCT 16 (64%) pacjentów miało OR, w tym 14 CR i 2 PR. 3 osoby (9%) miało SD, 3 – PD, u 3 osób nie było można ocenić odpowiedzi. Wszyscy pacjenci ostatecznie doznali progresji z medianą czasu do niej wynoszącą 12,5 miesiąca (zakres 2 – 30). Mediana czasu między allo-SCT a pierwszą dawką BV wyniosła 42 miesiące (zakres 6 – 116) i wówczas pacjenci otrzymywali różne schematy terapeutyczne, ich mediana wyniosła 3 (zakres 0 – 12). Po ostatniej terapii przed BV 4 pacjentów miało CR, 8 – PR, 5 – SD, 5 – PD, nie były dostępne dane dla 3 osób. Ogółem 19 osób miało chorobę oporną natychmiast przed podaniem BV, w tym 17 osób doznało progresji w ciągu 6 miesięcy od ostatniej terapii. Między allo-SCT a BV 17 pacjentów miało przewlekłą lub ostrą postać GVHD.

Ogółem, populację badaną można uznać za bardzo obciążoną wcześniejszymi terapiami.

Tabela poniżej przedstawia wyniki badania Gopal 2012 w postaci odsetków pacjentów z danym zdarzeniem/efektem. Pod kątem odpowiedzi na leczenie można było ocenić 24 osoby.

Tabela 14. Wyniki badania Gopal 2012 – odsetki pacjentów z danym zdarzeniem/efektem

Parametr	n/24	95% CI
ORR	12 (50%)	bd
CR	9 (38%)	bd
PR	3 (13%)	bd
SD	10 (42%)	bd
CR+PR+SD	22 (92%)	bd
PD	2 (8%)	bd

Nie ocenialne	1 (1%)	bd
---------------	--------	----

Tabela poniżej przedstawia wyniki badania Gopal 2012 w postaci czasów do danego zdarzenia/efektu i czasów trwania danego zdarzenia/efektu.

Tabela 15. Wyniki badania Gopal 2012 – czasy do danego zdarzenia/efektu, czasy trwania danego zdarzenia/efektu

Parametr	Wynik	95% CI
Mediana OS *	Nie osiągnięto	-
Mediana PFS	7,8 miesiący	bd, zakres 0,5 – 12,2+
Mediana czasu do OR	8,1 tyg.	bd, zakres: 5,3 – 32,0
Mediana czasu do CR	10,7 tyg.	bd, zakres: 6,3 – 32,0
Mediana czasu trwania CR	bd	bd, zakres: 5,3 – 37,1+
Mediana PFS dla pacjentów z CR	Nie osiągnięto	-
Mediana PFS dla pacjentów z PR	34 tyg.	bd, zakres: 20,6 - 34
Mediana PFS dla pacjentów z SD i PD	29 tyg.	bd, zakres: 2,1 – 44,1

* - do zakończenia zbierania danych zmarły 2 osoby

Rothe 2012

Analiza objęła 45 chorych na pierwotnie opornego lub nawrotowego HL CD30+. **Mediana wieku chorych wyniosła 35 lat (zakres – bd)**. 28 pacjentów miało oporność lub wczesny nawrót na leczenie pierwszoliniowe, 29 było opornych na ostatnie leczenie. Mediana wcześniejszych terapii, włączając ASCT lub allo-SCT u 39 chorych, wyniosła 4 (zakres 2 – 12). 31 pacjentów leczono także radioterapią. 33 pacjentów było w stanie III/IV na początku leczenia BV. 8 pacjentów miało 2 punkty w skali ECOG. Mediana czasu od diagnozy HL do leczenia BV wyniosła 4 lata (zakres 0 – 15). Mediana czasu od ostatniego leczenia systemowego do podania BV wyniosła 2 lata (zakres 0 – 24). 17 pacjentów należało do grupy bardzo dużego ryzyka, ponieważ wykazali oporność lub wczesny nawrót po terapii pierwszoliniowej i mieli chorobę oporna na ostatnie leczenie. Mediana liczby podanych cykli BV wyniosła 7 (zakres 1 – 12).

Tabela poniżej przedstawia wyniki skuteczności badania Rothe 2012.

Tabela 16. Wyniki badania Rothe 2012

Parametr	Wszyscy pacjenci		Pacjenci bardzo wysokiego ryzyka	
	n/45	95% CI	n/17	95% CI
OS po 1 roku	37 (83%)	72% – 95%	12 (68%)**	bd
Mediana OS	nie osiągnięto	-	nie osiągnięto	-
PFS po 1 roku	19 (43%)	28% – 58%	3 (14%)***	bd
Mediana PFS	8 miesiący	bd	6 miesiący****	bd
ORR	27 (60%)	bd	10 (59%)	bd
CR	10 (22%)*	bd	3 (18%)	bd
PR	17 (38%)	bd	7 (41%)	bd
SD	13 (29%)	bd	7 (41%)	bd
PD	5 (11%)	bd		
dla OR	OS po 1 roku	87%#	74% – 100%	
	Mediana OS	nie osiągnięto	-	
	PFS po 1 roku	54%^	34% – 73%	
	Mediana PFS	13 miesiący	bd	
dla SD+PD	OS po 1 roku	77%#	58% – 97%	
	Mediana OS	nie osiągnięto	-	

	PFS po 1 roku	27%^	6% – 48%
	Mediana PFS	4,5 miesiąca	bd

* - z 34 pacjentów, którzy przeszli PET, 5 miało metaboliczny CR, ** - vs 93% dla pacjentów z grupy niższego ryzyka i p=0,07, *** - vs 59% dla pacjentów z grupy niższego ryzyka i p=0,001, **** - vs 14 miesięcy dla pacjentów z grupy niższego ryzyka, # - OS po 1 roku dla OR vs dla SD+PD – p>0,05, ^ - PFS po 1 roku dla OR vs dla SD+PD – p=0,03

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie kliniczne główne – Younes 2012

Zdarzenia niepożądane raportowane przez ≥10% pacjentów oraz zdarzenia w stopniu 3 lub 4 prezentuje tabela poniżej.

Tabela 17. Wyniki badania Younes 2012 – zdarzenia niepożądane raportowane przez ≥10% pacjentów oraz zdarzenia w stopniu 3 lub 4

AE	AE niezależnie od stopnia		AE w stopniu 3		AE w stopniu 4	
	n	%	n	%	n	%
Obwodowa neuropatia czuciowa	43	42	8	8	0	0
Mdłości	36	35	0	0	0	0
Zmęczenie	35	34	2	2	0	0
Neutropenia	19	19	14	14	6	6
Biegunka	18	18	1	1	0	0
Gorączka	14	14	2	2	0	0
Wymioty	13	13	0	0	0	0
Bóle stawów	12	12	0	0	0	0
Świąd	12	12	0	0	0	0
Bóle mięśni	11	11	0	0	0	0
Obwodowa neuropatia ruchowa	11	11	1	1	0	0
Łysienie	10	10	0	0	0	0

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym w badaniu była neuropatia obwodowa, która wystąpiła u ok. 55% pacjentów i najczęściej była czuciowa (w publikacji podano, że 23% pacjentów miało obwodową neuropatię już na wejściu do badania). Mediana czasu do wystąpienia tego zdarzenia w jakimkolwiek stopniu wyniosła 12,4 tyg., do wystąpienia w stopniu 2 – 27,3 tyg., a do wystąpienia w stopniu 3 – 38,0 tyg. Całkowite ustąpienie wszystkich objawów wystąpiło u 50% pacjentów, a mediana czasu do polepszenia lub wyzdrowienia wyniosła 13,2 tyg.

Ogółem, 55% pacjentów doświadczyło AE w stopniu 3 lub większym. Oprócz obwodowej neuropatii czuciowej, najczęstszymi AE w stopniu 3 lub większym były zaburzenia laboratoryjne: neutropenia (20%), trombocytopenia (8%) i anemia (6%). Nie stwierdzono gorączek z neutropenią.

Prawie 20% pacjentów przerwało leczenie z powodu AE. Spośród AE prowadzących do przerwania leczenia najczęstszymi były obwodowa neuropatia czuciowa (6%) oraz ruchowa (3%). Podanie leku zostało opóźnione z powodu AE u 47% pacjentów i wśród zdarzeń najczęściej opóźniających podanie BV były neutropenia (16%) oraz obwodowa neuropatia czuciowa (13%). Redukcja dawki BV z 1,8 do 1,2 mg/kg wystąpiła u 11% pacjentów i wśród AE najczęściej do tego prowadzących była obwodowa neuropatia czuciowa (10 pacjentów). 1 pacjent miał zredukowaną dawkę BV z powodu trombocytopenii w stopniu 4.

Nie stwierdzono zgonów związanych z podaniem BV.

Badanie kliniczne dodatkowe – Younes 2010

W badaniu zastosowano typowy układ eskalacji dawki między ramionami (od 0,1 do 3,6 mg/kg 1x3 tyg), przy czym zmniejszano ją w przypadku stwierdzenia nieakceptowalnej toksyczności.

Obserwacja wszystkich pacjentów włączonych do badania wykazała, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były te w stopniu 1 lub 2, a wśród nich najczęściej stwierdzano zmęczenie (36%), gorączkę

(33%) oraz biegunkę, mdłości, neutropenię i neuropatie obwodową (po 22% każde). Zaobserwowano 27 ciężkich zdarzeń u 14 (31%) pacjentów, 9 z tych zdarzeń uznano za związane z leczeniem. Z powodu AE opóźnienie podania leku wystąpiło u 36%, a zakończenie leczenia – u 27% pacjentów. Jeden pacjent z grupy BV 1,8 mg/kg doznał wstrząsu anafilaktycznego w czasie drugiego wlewu, jeden pacjent z tej samej grupy miał wstrzymane podawanie leku z powodu reakcji na infuzję. Obie osoby po zastosowaniu odpowiednich interwencji wróciły do zdrowia i kontynuowały leczenie BV. Neuropatie obwodowe lub reakcje związane raportowane były przez 16 (36%) pacjentów, z których większość otrzymywała BV w dawce 1,8 lub 2,7 mg/kg. Zazwyczaj były to zdarzenia w 1 lub 2 stopniu z czasem do wystąpienia 9 tygodni (zakres 3 – 24). Do czasu ostatniej oceny poprawa stanu nastąpiła u 10 osób, 3 pacjentów utrzymywało 1 stopień, a 3 – stopień 2 uznany za istotny klinicznie. 3 pacjentów przerwało leczenie z powodu neuropatii obwodowej w stopniu 2 lub 3.

Wśród osób otrzymujących tylko dawkę BV 1,8 mg/kg najczęściej występowały zdarzenia w stopniu 1 lub 2, AE w stopniu 3 obserwowano bardzo rzadko (1 pacjent doznał neutropenii, 1 bólu pleców, 1 bólu kończyn), a w stopniu 4 raz stwierdzono trombocytopenię.

Analizy retrospektywne

Analiza Gopal 2012

Zdarzenia niepożądane raportowane przez $\geq 20\%$ pacjentów oraz zdarzenia w stopniu 3 lub wyższym prezentuje tabela poniżej.

Tabela 18. Wyniki badania Gopal 2012 – zdarzenia niepożądane raportowane przez $\geq 20\%$ pacjentów oraz zdarzenia w stopniu 3 lub wyższym

AE	AE niezależnie od stopnia		AE w stopniu 3 lub wyższym	
	n	%	n	%
Kaszel	13	52		
Zmęczenie	13	52	2	8
Gorączka	13	52	2	8
Mdłości	12	48	1	4
Obwodowa neuropatia czuciowa	12	48	1	4
Duszności	10	40	1	4
Biegunka	9	36		
Bóle głowy	9	36		
Infekcje górnych dróg oddechowych	9	36		
Łysienie	8	32		
Anemia	7	28	5	20
Bóle pleców	7	28	1	4
Zmniejszony apetyt	7	28	1	4
Mialgia	7	28		
Neutropenia	7	28	6	24
Bóle gardła	7	28		
Wymioty	7	28		
Bóle stawów	6	24		
Dreszcze	6	24		
Świąd	6	24		
Zaparcia	5	20	1	4
Wylew opłucnowy	5	20	1	4
Zapalenie płuc	5	20	2	8

Do najczęstszych zdarzeń określanych jako związane z leczeniem zaliczono: obwodową neuropatię czuciową (48%), mdłości (28%), łysienie oraz neutropenię (24% każde), zmęczenie i wymioty (20% każdy).

Wcześniejsze występowanie neuropatii oraz zdarzenia niepożądane związane z neuropatią zareportowano u 11 pacjentów. Neuropatia wymagająca leczenia wystąpiła u 13 pacjentów, z czego 12 miało obwodową neuropatię czuciową, 1 – ruchową. Większość z tych zdarzeń była w stopniu 1 lub 2, u 7 osób po zastosowaniu leczenia doszło do wyleczenia lub poprawy stanu zdrowia.

Dwóch pacjentów zmarło – jeden z powodu krwotoku wewnątrzczaszkowego, zakażenia wirusowo-bakteryjnego i niewydolności wielonarządowej po 1 dawce BV, drugi – z do końca nieznanego powodu po 2 miesiącach od ostatniej dawki BV (po odstąpieniu od leczenia BV pacjent doznał licznych infekcji i sepsy).

9 pacjentów (36%) przerwało leczenie z powodu AE. Spośród AE prowadzących do przerwania leczenia najczęstszymi była obwodowa neuropatia czuciowa (5 osób), zapalenie płuc (2 osoby), podwyższony poziom kreatyniny w stopniu 2 (1 osoba) oraz zgon (1 osoba).

Publikacja Gopal 2012 podaje także obszerny opis zdarzeń niepożądanych dotyczących infekcji. Podsumowując, 20 osób (80%) doznało przynajmniej jednej infekcji wymagającej leczenia i najczęściej były one zlokalizowane w górnych drogach oddechowych. 6 pacjentów doznało infekcji w stopniu 3, w tym dwóch pacjentów, którzy zmarli. Pozostałe infekcje były w stopniu 1 lub 2. U 5 osób zaobserwowano wirus CMV (na 20 przebadanych), z czego u jednego było to potencjalnie istotne klinicznie.

Badania laboratoryjne wykazały nieprawidłowe wyniki w stopniu 3 lub wyższym u ponad 20% pacjentów. Były to: spadek neutrofilii i limfocytów (36% każdy), fosforanów (24%) oraz leukocytów i płytek (20% każdy). 28% pacjentów miało przeciwciała anti-BV.

Rothe 2012

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w stopniu 3 lub 4 były neutropenia (n=6), trombocytopenia (n=3), zmęczenie (n=3) i infekcje (n=3). AE w stopniu 3 spowodowały redukcje dawki u 4 osób, przy czym żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu toksyczności. Obserwowano neuropatie obwodowe u 14 pacjentów w stopniu 1 lub 2, nie było neuropatii w stopniu 3 lub 4. Jeden pacjent rozwinął cukrzycę, która ustąpiła po zaprzestaniu podawania leku.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Badanie Fanale 2012

Do badania włączono ogółem 44 pacjentów (38 z HL, 5 z sALCL, 1 pacjent miał obwodowego chłoniaka T-komórkowego, niesprecyzowanego) z medianą wieku 33,0 lat (zakres 12 – 82) z nawracającą lub oporną na leczenie postacią HL lub, w mniejszości, sALCL. Pacjenci z HL byli po chemioterapii systemowej jako terapii pierwszego rzutu w przypadku dużego stopnia zaawansowania choroby lub jako terapii ratunkowej po początkowej radioterapii w przypadku niskiego stopnia zaawansowania choroby po ASCT lub gdy nie kwalifikowali się do ASCT. Pacjenci z innymi nowotworami CD30+ wykazywali niepowodzenie lub oporność na leczenie pierwszego rzutu. Pacjenci ci nie mieli diagnozy pierwotnie skórnej postaci ALCL, nie przebyli wcześniej allo-SCT czy terapii przeciwciałem anti-CD30+. Mediana wcześniej przebytych terapii u wszystkich osób włączonych wyniosła 3 (zakres 1 – 8), 30% pacjentów przeszło ASCT. 55% miało nawrót, 45% - oporność na leczenie zaraz przed wejściem do badania. Mediana czasu od pierwszej diagnozy choroby do pierwszej dawki BV wyniosła 32,4 miesiąca.

BV podawano dożylnie 1, 8 i 15. dnia każdego 28-dniowego cyklu w dawkach: 0,4 (n=4), 0,6 (n=4), 0,8 (n=6), 1,0 (n=12), 1,2 (n=12) i 1,4 mg/kg (n=6). Mediana liczby cykli wynosiła 4 (zakres 1-12), mediana dawki leku wynosiła 0,97 mg/kg (0,56-1,16 mg/kg).

Próba miała na celu przede wszystkim ocenić minimalną tolerowalną dawkę leku oraz jego bezpieczeństwo w innym niż dotychczas przebadanym, cotygodniowym podaniu (zwiększona częstotliwość skutkowała założoną, mniejszą niż 1,8 mg/kg, dawką BV w celu uniknięcia zbyt dużej toksyczności).

Ogółem, profil bezpieczeństwa BV analizowany łącznie dla wszystkich przebadanych dawek jest zbliżony z tym zaobserwowanych w badaniach wcześniej przeanalizowanych. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały obwodowa neuropatia obwodowa (66%), zmęczenie (52%), mdłości (50%), biegunka (32%), bóle stawów (27%), gorączka (25%), spadek apetytu, mialgia i zakażenie w obrębie górnych dróg oddechowych (23% każdy). Większość zdarzeń była w stopniu 1 lub 2. Zdarzenia w stopniu III występujące u 2 lub więcej pacjentów to obwodowa neuropatia czuciowa (14%), anemia (9%), neutropenia i

obwodowa neuropatia ruchowa (7% każdy), hiperglikemia, biegunka oraz wymioty (5% każdy). 3 pacjentów jednorazowo doświadczyło AE w stopniu 4. Były to hiperglikemia, hipomagnezemia, hipokaliemia oraz neutropenia. 13 pacjentów doświadczyło AE prowadzących do wycofania z badania. Mediana czasu do wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia wyniosła 6,1 tygodnia, a mediana czasu do wystąpienia AE w najwyższym stopniu – 12,1 tygodnia. 8 pacjentów zmarło w czasie badania. Żaden ze zgonów nie został uznany za związany z leczeniem.

4. Ocena analizy klinicznej – układowy anaplastyczny chłoniak z dużych komórek

4.1. Alternatywne technologie medyczne

4.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Interwencje rekomendowane do stosowania w rozważanym wskazaniu na podstawie wyszukanych wytycznych oraz interwencje stosowane w Polsce na podstawie opinii ankietowanych ekspertów przedstawiono w tabelach poniżej.

W odniesieniu do rekomendacji, analitycy Agencji zaprezentowali te ich zapisy, które odnoszą się do leczenia opornych i/lub nawrotowych postaci sALCL, co wynika z zapisów ChPL, wniosku refundacyjnego oraz Programu Lekowego. Zatem w takich rozpoznaniach BV może być zastosowany w II i kolejnych liniach leczenia.

W przypadku trudności w rozdziale zaleceń dotyczących leczenia II linii od leczenia kolejnych linii, zaprezentowano je łącznie.



Tabela 19. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu nawrotowy lub oporny na leczenie sALCL

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	PTOK 2011*	sALCL należy do nowotworów chemiowrażliwych. PTO rekomenduje zastosowanie leczenia cytostatycznego zgodnie z protokołami dla chłoniaków agresywnych. W II i kolejnych liniach leczenia, w tym mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych, zaleca się cykle chemioterapii: ICE, IVE, DHAP, ESHAP, DEXA-BEAM. Może być również zastosowane przeciwciało anty-CD52 . (PTO 2011 sALCL)
USA	NCCN 2013	Dobór terapii jest uzależniony od typu ALCL oraz stopnia zaawansowania choroby. U wszystkich pacjentów, oprócz chorych na ALCL ALK+ będących w remisji, należy rozważyć chemioterapię wysokodawkową wspomaganą przeszczepem komórek macierzystych. U osób z chorobą oporną/nawrotową, które są kandydatami do przeszczepu, w ramach II linii terapii rekomenduje się udział w badaniu klinicznym lub zastosowanie jednej z opcji chemioterapeutycznych: BV, DHAP, ESHAP, EPOCH w dostosowanych dawkach, GDP, GemOx, ICE, MINE, pralatreksat oraz romidepsyna. W przypadku uzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi zaleca się terapię dodatkową w postaci: udziału w badaniu klinicznym, Allo-SCT lub auto-HSCT z ewentualnym napromienianiem zmian lokalnych. W przypadku braku odpowiedzi zaleca się udział w badaniu klinicznym, BSC lub radioterapie paliatywnej. U osób z chorobą oporną/nawrotową, u których nie można wykonać przeszczepu, w ramach II linii terapii rekomenduje się udział w badaniu klinicznym, radioterapie paliatywnej lub zastosowanie jednej z opcji chemioterapeutycznych: alemtuzumab, bortezomib, BV, EPOCH w dostosowanych dawkach, gemcytabina, pralatreksat lub romidepsyna. (NCCN 2013 sALCL)
W. Brytania	BCSH 2010*	W nawrotach choroby zaleca się chemioterapię zawierającą związki platyny lub inny schemat leczenia ratunkowego. Pacjenci z chorobą chemiowrażliwą powinni być rozważni pod kątem zastosowania przeszczepu. (BCSH 2010)

ICE – etopozyd, karboplatyna, ifosfamid; IVE – ifosfamid, etopozyd, epirubicyna; DHAP – deksametazon, cytarabina, cisplatyna; ESHAP – etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna; DEXA-BEAM – deksametazon, karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalanu; EPOCH – etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofos-famid, doksorubicyna; GDP – gemcytabina, deksametazon, cisplatyna; GemOx – gemcytabina, oksaliplatyna; MINE – mesna, ifosfamid, mitoksantron, etopozyd.* - rekomendacja wydana przed rejestracją Adcetris

W odniesieniu do zastosowania BV w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie sALCL analitycy Agencji odnaleźli również stanowisko Agency for Healthcare Research and Quality, z którego wynika, że dopiero długoterminowe badania pozwolą stwierdzić, czy uzyskany efekt leczniczy tej substancji jest trwały. Wskazane jest także, że brak grupy kontrolnej w dostępnym badaniu dodatkowo zwiększa wątpliwości dotyczące leku. (AHRQ 2012)

Tabela 20. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych we wskazaniu nawrotowy lub oporny na leczenie sALCL

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistości praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	Różne alternatywne protokoły chemioterapii – nie ma tu żadnego standardu. Leczenie jest dobierane indywidualnie zależnie od stopnia niewydolności układu krwiotwórczego i innych narządów. U części chorych wykonywane jest przeszczepianie alogenicznych komórek krwiotwórczych	j.w. – odpowiedź jak w kolumnie 2 (przyp. autora)	j.w. – odpowiedź jak w kolumnie 2 (przyp. autora)	Najskuteczniejsze jest przeszczepianie alogenicznych komórek krwiotwórczych, ale jego wykonywanie jest ograniczone do osób, które uzyskują remisję leczenia przed przeszczepowym i osób w dobrym stanie ogólnym, które są w stanie przeżyć ten zabieg.	Wskazane jest postępowanie indywidualne z rozpatrzeniem możliwości przeszczepienia alogenicznych komórek krwiotwórczych. Brentuksymab vedotin nie jest ujęty w rekomendacjach, których ostatnia wersja ukazała się w roku 2011.
	Chemioterapia ratunkowa DHAP, ESHAP, ICE, IVAC, HyperCyVAD	Dalsze linie chemioterapii paliatywnej, jak w p. 5 (patrz kolumna 2 – przyp. autora)	DHAP	Nie ma skutecznego leczenia standardowego	Nie ma rekomendacji

4.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

W tabeli poniżej wymieniono komparatory wskazane w dostarczonych analizach, uzasadnienie ich wyboru wg wnioskodawcy oraz ocenę analityków Agencji.

Tabela 21. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator wg wnioskodawcy		Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru
Wg PICO w APD oraz AK	Wg kryteriów kwalifikacji badań w AK		
leczenie objawowe	leczenie objawowe, paliatywne	„(...) brentuksymab vedotin jest rekomendowany jako ostania linia leczenia chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek. Chorzy, u których może być rozważane podanie brentuksymabu, w większości, mogli być dotychczas poddani jedynie terapii paliatywnej. Zastosowanie leku Adcetris może „uchronić” przed utratą dotychczasowych inwestycji zdrowotnych – na chemioterapię, leczenie rytuksymabem w ramach programu lekowego czy autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ASCT)”	Na podstawie porównania zapisów APD i AK stwierdzić można brak konsekwencji wnioskodawcy w wyborze komparatora – nie jest do końca jasne, czy jako komparator dla BV wnioskodawca uznał tylko leczenie objawowe i/lub paliatywne czy także ‘wszystkie inne strategie terapeutyczne stosowane u pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem’.
wszystkie inne strategie terapeutyczne stosowane u pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem			

Na podstawie rekomendacji klinicznych można wywnioskować, że w przypadku nawrotowego/opornego na leczenie sALCL rozważane mogą być różnego rodzaju schematy chemioterapeutyczne, RT, ASCT oraz allo-SCT u pacjentów dość młodych i będących w stanie znieść obciążające skutki takiej interwencji, a także opieka paliatywna w przypadku odstąpienia od leczenia.

Ponadto zauważyć należy, że rekomendacje odnoszą się ogólnie do sALCL, bez wskazania postaci z ekspresją CD30. Jakkolwiek, analiza problemu zdrowotnego wskazuje, że ekspresja CD30 jest typowa dla wszystkich typów sALCL.

4.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W przeglądzie systematycznym przedłożonym przez wnioskodawcę nie zidentyfikowano wiarygodnych przeglądów systematycznych ani metaanaliz opublikowanych w pełnym tekście. Przeglądów takich nie zidentyfikowali także analitycy Agencji.

4.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

4.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę dokonano przeszukania m.in. w trzech głównych bazach informacji medycznych: Medline, Embase i Cochrane Library. Zastosowano hasła odnoszące się do jednostki chorobowej rozumianej jako układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek połączone (operator logiczny AND) z hasłami odnoszącymi się do substancji leczniczej i produktu leczniczego – BV oraz Adcetris. Strategię taką uznać można za szeroką, umożliwiającą wyszukanie wszystkich rodzajów badań pierwotnych i wtórnych nad BV w populacji o dowolnym wieku, z brentuksymabem vedotin w dowolnym schemacie dawkowania i o dowolnych efektach zdrowotnych.

Po zweryfikowaniu strategii wnioskodawcy i drobnych korektach na jej podstawie jeden analityk Agencji (KOj) przeprowadził własne weryfikacyjne przeszukiwanie pomocnicze w bazach Medline oraz Cochrane z zastosowaniem filtra ‘Human’. Do daty odcięcia danych wskazanej przez wnioskodawcę nie zidentyfikowano innych badań niż te ostatecznie włączone do AK. Przeszukiwanie aktualizacyjne – od daty odcięcia danych wnioskodawcy do dnia 16.07.2013 – również nie przyniosło nowych istotnych rezultatów.

Zauważyć należy, że mimo zapisów PICO Analizy Problemu Decyzyjnego oraz Analizy Klinicznej, gdzie wskazano na leczenie objawowe i/lub paliatywne lub ‘wszystkie inne strategie terapeutyczne stosowane u

pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem' jako komparatory dla BV, wnioskodawca nie przeprowadził stosownego, pod ich kątem, przeszukiwania baz danych.

Wobec powyższego, na podstawie § 4. ust. 3 pkt 1, 2 oraz ust. 4 Rozporządzenia w spr. minimalnych wymagań wnioskodawca był wzywany do stosownych uzupełnień. Jednakże, uzyskane odpowiedzi należy uznać za niewystarczające – wnioskodawca w celu identyfikacji badań przeprowadził przegląd referencji włączonych do APD wytycznych klinicznych, badań pierwotnych włączonych do AK oraz artykułów przeglądowych (ostatecznie, nie wyszukał żadnych publikacji). Takie postępowanie nie spełnia wymogów w/w Rozporządzenia.

4.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Analiza porównawcza schematu PICO wg APD, AK, a także kryteriów kwalifikacji badań wg AK wskazuje na pewne niekonsekwencje wnioskodawcy w wyborze kryteriów włączenia i wykluczenia opisane szczegółowo w poniższej tabeli.

Tabela 22. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia (wg AK)	Uwagi oceniającego
	PICO wg APD	PICO wg AK	Kryteria kwalifikacji badań wg AK		
Populacja	Nawrotowy lub oporny na leczenie układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek	Nawrotowy lub oporny na leczenie układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek u pacjentów od 12 r. ż.	Nawrotowy lub oporny na leczenie układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek	-	Brak konsekwencji w predefiniowaniu kryteriów populacji – nie jest jasne, jaką populację wnioskodawca ostatecznie planował poddać analizie – pacjentów od 12 r.ż, czy bez względu na wiek. Zauważyć należy, że ChPL nie pozwala na stosowanie BV w populacji pediatrycznej.
Interwencja	Brentuksymab vedotin w dawce 1,8 mg/kg podawany we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie.		Brentuksymab vedotin	-	Brak konsekwencji w predefiniowaniu kryteriów interwencji – nie jest jasne, jakie dawkowanie BV wnioskodawca ostatecznie planował poddać analizie – 1,8mg/kg 1x3 tyg. czy jakiegokolwiek. Zauważyć należy, że 1,8 mg/kg 1x3 tyg. jest dawkowaniem BV wymaganym przez ChPL oraz projekt PL
Komparatory	- leczenie objawowe - wszystkie inne strategie terapeutyczne stosowane u pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem		leczenie objawowe, paliatywne	-	Brak konsekwencji w predefiniowaniu wyboru komparatorów – nie jest jasne, jakie komparatory wnioskodawca ostatecznie planował poddać analizie. Potencjalne komparatory dla BV analityków Agencji zostały wskazane w roz. 4.1.2.
Efekty zdrowotne	Pierwszorzędowe punkty końcowe: całkowity odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR); Drugorzędowe punkty końcowe: całkowita remisja (CR), częściowa remisja (PR), czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), czas trwania odpowiedzi, przeżycie całkowite (OS). Inne punkty oceny skuteczności raportowane w badaniach. Bezpieczeństwo.		-	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia	Brak
Metoda badania	-		prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją; badania kliniczne bez randomizacji; badania obserwacyjne; serie przypadków i opisy przypadków	artykuły przeglądowe i pogładowe	W przypadku dostępności odpowiedniej jakości badań klinicznych i obserwacyjnych, włączenie do analizy serii i opisów przypadków jest niezasadne ze względu na ich niższą wartość dowodową
Stan publikacji	-		badania opublikowane w formie pełnotekstowej oraz abstrakty konferencyjne	badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2007 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych), badania opublikowane jedynie w formie listów do redakcji	Włączenie do analizy abstraktów konferencyjnych jest niezasadne ze względu na ich niską wartość dowodową. Widoczna jest przy tym pewna niekonsekwencja wnioskodawcy – planował włączyć do analizy abstrakty konferencyjne, ale już nie listy do redakcji. Ze względu na wybór w PICO wg APD oraz AK jako komparatorów ‘wszystkie inne strategie terapeutyczne stosowane u pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem’ nie jest zasadne wykluczanie prac opublikowanych przed 2007 rokiem.
Ograniczenia językowe	-		publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim	-	Brak

4.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W toku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań porównawczych nad zastosowaniem BV w rozpatrywanej jednostce chorobowej. Dostępne było jedno badanie kliniczne jednoramienne, które oceniało BV u pacjentów chorych wyłącznie na sALCL: Pro 2012.

Wnioskodawca wyniki z publikacji badania Pro 2012 uzupełnia wynikami z pracy Pro, Advani 2012, która jest abstraktem konferencyjnym i zdaniem analityków Agencji z tego powodu nie powinna być uwzględniona w analizie.

Charakterystykę badania Pro 2012 przedstawia tabela poniżej.

Tabela 23. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania	Metodyka / Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Pro 2012</p> <p>Sponsor: Seattle Genetics, Novartis, Genentech, Millennium Pharmaceuticals</p>	<p>Metodyka: międzynarodowe (USA, Kanada, Europa), wieloośrodkowe jednoramienne badanie kliniczne</p> <p>Interwencja: BV 1,8 mg/kg i.v. 1x3 tyg., max 16 infuzji</p>	<p>Kryteria włączenia: - nawracająca lub oporna na leczenie postać ALCL po co najmniej jednej wcześniejszej terapii - udokumentowana ekspresja CD30 - wiek co najmniej 12 lat - wielkość zmiany nowotworowej > 1,5 cm widocznej w CT i PET - ocena stanu sprawności 0 lub 1 wg ECOG; - bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1\ 000/\mu\text{l}$; bezwzględna liczba płytek krwi $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$; stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5$ x górną granicę normy; stężenie ALT i AST $\leq 2,5$ x górną granicę normy</p> <p>Kryteria wyłączenia: - ciąża - wcześniejsze allo-SCT</p> <p>Ostatecznie do badania włączono 58 pacjentów</p>	<p>I PK: ORR w ocenie IRF</p> <p>II PK: czas trwania odpowiedzi w ocenie IRF, CR w ocenie IRF, PFS w ocenie IRF, OS, AE</p> <p>Analiza: ITT</p> <p>Odpowiedź na leczenie oceniano badaniem CT wykonanym w cyklu 2, 4, 7, 10, 13 i 16 i badaniem PET wykonanym w cyklu 4 i 7. Po zaprzestaniu przyjmowania leku informacje o przeżyciu pacjentów i stanie choroby zbierano co 12 tygodni do wystąpienia zgonu lub zakończenia badania. Pacjenci, którzy przegrali badanie z SD lub lepiej mieli wykonywane CT co 12 tyg. do czasu progresji choroby.</p> <p>W wyznaczaniu PFS i czasu trwania odpowiedzi dane pacjentów były cenzorowane w czasie ich ostatniej oceny radiologicznej, jeśli otrzymali inne leczenie przed udokumentowaną progresją choroby, za wyjątkiem przeprowadzenia allo-SCT jako kolejnej terapii po BV.</p> <p>ORR, CR, PFS ocenione przez niezależny ośrodek recenzujący (IRF) i dodatkowo przez badaczy zgodnie z Poprawionymi Kryteriami Oceny Odpowiedzi Chłoniaków Złośliwych na Leczenie (Cheson 2007). W celu oceny zgodności wyników badaczy z wynkami IRF wyliczono współczynnik korelacji. Bezpieczeństwo terapii oraz przebieg badania podlegały monitoringowi niezależnej komisji. Zdarzenia niepożądane klasyfikowano zgodnie z CTCAE v 3.</p>

4.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca jako **główne ograniczenie dostępnych dowodów** wskazuje **brak badań klinicznych randomizowanych, zaślepionych, w której w rozpatrywanej populacji chorych oceniano zastosowanie BV względem innej terapii**. Ponadto, wg wnioskodawcy, kolejnym ograniczeniem jest mała liczba badań BV – skuteczność leku analizowano na podstawie wyników 1 badania, co uniemożliwia zweryfikowanie uzyskanego efektu. Z opinią tą zgadzają się analitycy Agencji.

4.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wyniki włączonego badania wnioskodawca prezentował w swoich analizach za publikacjami pierwotnymi. W przypadku, gdy odpowiedź na leczenie w badaniach oceniały dwie niezależne grupy: osoby prowadzące badanie oraz zewnętrzny ośrodek recenzujący, do przeglądu wnioskodawca włączał wyniki uzyskane przez zewnętrzny ośrodek recenzujący z uwagi na ich większą wiarygodność. Postępowanie takie należy uznać za zasadne.

Wyniki dotyczące skuteczności BV wnioskodawca przedstawił oddzielnie dla wskazania sALCL, natomiast wyniki bezpieczeństwa – razem z wynikami dla populacji z HL. Ograniczenia syntezy tych wyników są takie same, jak przedstawiono roz. 3.3.1.5.

4.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wnioskodawca w swoich analizach prezentował dane zaczerpnięte z publikacji i analitycy Agencji nie stwierdzili znaczących błędów w odniesieniu do ich ekstrakcji. Analitycy zauważyli natomiast, że w dostępnym raporcie EPAR Adcetris dane dla badania Pro 2012 pochodzą z dłuższego okresu obserwacji. W związku z tym poniżej przedstawili, obok wyników z publikacji Pro 2012, również dane z EPAR Adcetris, jeśli były aktualniejsze (w obu doniesieniach większość wyników jest taka sama lub różnią się, ale nieznacznie).

Pacjenci do badania Pro 2012 rekrutowani byli od 06.2009 do 05.2010. Wg publikacji Pro 2012 ostatnie dane zebrano 01.2011 (dokładny czas trwania obserwacji w badaniu dla wszystkich pacjentów nie został podany). Natomiast EPAR Adcetris podaje, że najbardziej aktualne dane pochodzą z 13.07.2011, a dla OS – z 02.04.2012. W związku z tym poniżej podano wyniki dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji.

Ostatecznie do badania włączono 58 pacjentów (56 osób miało rozpoznane sALCL potwierdzone centralnie, u 2 osób rozpoznanie sALCL w wykonaniu ośrodka prowadzącego leczenie nie zostało potwierdzone centralnie, pacjenci ci byli określani jako nieodpowiadający na leczenie). 72% osób miało sALCL-, 28% – sALCL+, a złośliwe zmiany skórne – 26%. 83% osób było rasy białej. **Mediana wieku wynosiła 52 lata (zakres 14 – 76)**, stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 u 33%, 1 u 66% i 2 u 2%⁴. Symptomy B występowały u 29%, a zajęcie szpiku kostnego – u 14% pacjentów. Radioterapię wcześniej przeszło 45% osób, mediana wcześniejszych chemioterapii wyniosła 2 (zakres 1 – 6), a 26% osób przeszło wcześniej ASCT. 50% osób miało nawrót, a 50% było opornych na ostatnie leczenie. 62% osób było opornych na leczenie pierwotne, a 22% nie odpowiedziało na jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie. Najczęstsza terapią przed wejściem do badania była chemioterapia wielolekowa oraz ASCT (91%).

Wszyscy pacjenci włączeni do badania otrzymali min. 1 dawkę leku. Mediana trwania leczenia wyniosła 7 (zakres 1 – 16), a wśród pacjentów z OR – 8 cykli BV.

Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie pochodzą z oceny wykonanej przez IRF – niezależny komitet radiologiczny. Analiza porównawcza tych wyników z wynikami wg badawczy wykazała zbieżność na poziomie $K=0,65$ (wg badaczy ORR wyniósł 83% z 95% CI: 70,6% – 91,4%, CR wyniósł 60% z 95% CI: 46,6% – 73%, ocena IRF najlepszej odpowiedzi na leczenie była zbieżna z oceną badaczy w przypadku 46 pacjentów).

Tabela poniżej przedstawia wyniki badania Pro 2012 w postaci odsetków pacjentów z danym zdarzeniem/efektem.

⁴ w badaniu Pro 2012 włączanie pacjentów z ECOG=2 było zabronione. Pacjenci tacy zostali włączeni na zasadzie odstępstwa od protokołu.

Tabela 24. Wyniki badania Pro 2012 – odsetki pacjentów z danym zdarzeniem/efektem

Parametr	n/58	95% CI
OS po 1 roku	71%	59% – 82%
ORR	86%	74,6% – 93,9%
CR	59%	43,2% – 69,8%
PR	27%	bd
SD	3%	bd
CR+PR+SD	89%	bd
PD	5%	bd
Nieodpowiednia histologia*	3%	bd
Nie ocenialne	2%	bd
Redukcja wymiarów guza**	97%	bd

* - dla 2 pacjentów rozpoznanie sALCL w wykonaniu ośrodka prowadzącego leczenie nie zostało potwierdzone centralnie, pacjenci ci byli określani jako nieodpowiadający na leczenie; ** - 1 pacjent nie miał dostępnych prześwietleń;

Tabela poniżej przedstawia wyniki badania Pro 2012 w postaci czasów do danego zdarzenia/efektu i czasów trwania danego zdarzenia/efektu.

Tabela 25. Wyniki badania Pro 2012 – czasy do danego zdarzenia/efektu, czasy trwania danego zdarzenia/efektu

Parametr	Wynik	95% CI
Mediana OS	Nie osiągnięto	21,3 mieś. – no
Mediana PFS	14,3 mieś.	6,9 – no, zakres: 0,8 – 23,6
Mediana czasu do OR*	5,9 tyg.	bd, zakres: 4,3 - 14
Mediana czasu trwania OR	13,2 mieś.	5,7 – no, zakres: 0,1 – 21,7
Mediana czasu do CR**	11,9 tyg.	bd, zakres: 5,1 – 50,3
Mediana czasu trwania CR	Nie osiągnięto	13,0 mieś. – no, zakres: 0,7 – 21,7
Mediana PFS dla pacjentów z CR	14,6 mieś.	bd

no – nie oszacowalne, * - mediana przybliża się do czasu wykonania pierwszego CT po rozpoczęciu badania, ** - mediana przybliża się do czasu wykonania pierwszego PET po rozpoczęciu badania

Publikacja Pro 2012 podaje także, że:

- analiza w podgrupach biorąca pod uwagę nawrót vs oporność choroby na ostatnią terapię, pierwotną oporność choroby czy liczbę wcześniejszych terapii (1 vs >1), wcześniejsze ASCT, zajęcie szpiku kostnego, płeć, wiek (<18, 18 – 64, ≥65), skale ECOG, nie wykazała istotnych różnic w osiągnięciu CR przez pacjentów.
- ORR dla sALCL- (n=42) wyniósł 88%, a CR – 52%. ORR dla sALCL+ (n=16) wyniósł 81%, a CR – 69%. Mediany PFS oraz długość trwania odpowiedzi nie różniły się między pacjentami sALCL- a pacjentami sALCL+.
- w czasie analizy danych nie żyło 18 osób
- mediana czasu trwania odpowiedzi dla 22 pacjentów z CR, którzy nie przeszli SCT, wyniosła 12,6 miesiące, dla 6 pacjentów z CR, którzy przeszli allo-SCT – 13,2 miesiąca, a dla 5 pacjentów z CR, którzy przeszli ASCT – nie została osiągnięta. Mediana czasu od ostatniego podania BV do SCT wyniosła 25 dni.
- przeprowadzono wcześniej zaplanowaną analizę porównania PFS po ostatniej terapii (włączając ASCT) w porównaniu z PFS uzyskanym po terapii BV w wykonaniu badaczy. Mediana PFS po ostatniej terapii (włączając ASCT) wynosiła 5,9 miesiąca (95% CI: 3,9 – 8,3). Gdy ta sama grupa pacjentów otrzymała następnie BV, mediana PFS wyniosła 14,3 miesiąca (95% CI: 9,1 – nie oszacowalne). Skorelowana analiza przeżycia wykazała HR=0,48 i p=00,1.
- spośród 17 pacjentów z symptomami B, 14 nie wykazywało ich po rozpoczęciu terapii BV. Całkowity zanik złośliwych zmian skórnych nastąpił u 14 z 15 pacjentów, którzy mieli je na wejściu do badania.

4.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane raportowane przez >10% pacjentów oraz zdarzenia w stopniu 3 lub 4 prezentuje tabela poniżej.

Tabela 26. Wyniki badania Pro 2012 – zdarzenia niepożądane raportowane przez >10% pacjentów oraz zdarzenia w stopniu 3 lub 4

AE	AE niezależnie od stopnia		AE w stopniu 3		AE w stopniu 4	
	n	%	n	%	n	%
Obwodowa neuropatia czuciowa	24	41	7	12	0	0
Mdłości	23	40	1	2	0	0
Zmęczenie	22	38	2	3	1	2
Gorączka	20	34	1	2	0	0
Biegunka	17	29	2	3	0	0
Wysypka	14	24	0	0	0	0
Zatwardzenie	13	22	1	2	0	0
Neutropenia	12	21	7	12	5	9
Bóle głowy	11	19	1	2	0	0
Świąd	11	19	0	0	0	0
Kaszel	10	17	0	0	0	0
Duszności	10	17	1	2	0	0
Zakażenia górnych dróg oddechowych	10	17	0	0	0	0
Wymioty	10	17	2	3	0	0
Spadek apetytu	9	16	1	2	0	0
Zawroty głowy	9	16	0	0	0	0
Bezsenna	9	16	0	0	0	0
Bóle mięśni	9	16	1	2	0	0
Łysienie	8	14	0	0	0	0
Dreszcze	8	14	0	0	0	0
Kurcze mięśni	8	14	1	2	0	0
Trombocytopenia	8	14	5	9	3	5
Spadek masy ciała	8	14	2	3	0	0
Obrzęki obwodowe	7	12	0	0	0	0
Bóle kończyn	7	12	1	2	1	2

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym w badaniu była neuropatia obwodowa wszystkich typów – wystąpiła u ok. 53% pacjentów. Raportowano obwodową neuropatię czuciową (41%), parestezje (70%), neuralgie (5%), obwodowe neuropatie ruchowe (5%), odczuwanie palenia (2%) i polineuropatie (2%). 14% osób miało obwodową neuropatię głównie czuciową stopnia 3, nikt nie zgłosił neuropatii stopnia 4. Mediana czasu do wystąpienia neuropatii obwodowej w jakimkolwiek stopniu wyniosła 13,3 tyg., do wystąpienia w stopniu 2 – 16,9 tyg., a do wystąpienia w stopniu 3 – 28,4 tyg. Całkowite ustąpienie wszystkich objawów wystąpiło u 48% pacjentów, a mediana czasu do polepszenia lub wyzdrowienia wyniosła 9,9 tyg. (zakres 0,3 – 32,9). Nie stwierdzono czynników predysponujących do rozwoju tego zaburzenia na wejściu pacjentów do badania.

Ogółem, 60% pacjentów doświadczyło AE w stopniu 3 lub większym. Oprócz obwodowej neuropatii czuciowej, najczęstszymi AE w stopniu 3 lub większym były zaburzenia laboratoryjne: neutropenia (21%), trombocytopenia (14%) i anemia (7%).

24% pacjentów przerwało leczenie z powodu AE. Spośród AE prowadzących do przerwania leczenia najczęstszymi była obwodowa neuropatia czuciowa, pozostałe występowały u nie więcej niż 1 pacjenta.

Podanie leku zostało opóźnione z powodu AE u 40% pacjentów i wśród zdarzeń najczęściej opóźniających podanie BV były obwodowa neuropatia czuciowa (14%) oraz neutropenia (12%). Redukcja dawki BV z 1,8 do 1,2 mg/kg wystąpiła u 12% pacjentów i wśród AE najczęściej do tego prowadzących była obwodowa neuropatia czuciowa (4 pacjentów). 2 pacjentów po redukcji dawki ostatecznie przerwało leczenie z powodu tego zdarzenia.

Stwierdzono jeden zespół rozpadu guza po pierwszej dawce BV. Po leczeniu pacjent wyzdrowiał i po zakończeniu podawania BV wykazał CR. Po pierwszej dawce leku 4 pacjentów doznało wyczuwalnego palpacyjnie, bolesnego powiększenia węzłów chłonnych z rumieniem, co w późniejszym czasie ustąpiło w obrazie radiograficznym.

Nie stwierdzono zgonów związanych z podaniem BV.

5. Ocena analizy ekonomicznej – chłoniak Hodgkina

5.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W Analizie Ekonomicznej dostarczonej przez wnioskodawcę nie odnaleziono publikacji opisujących wyniki analiz opłacalności kosztowej brentuksymabu. Analitycy Agencji również nie odnaleźli tego typu publikacji w pełnym tekście.

5.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektów zdrowotnych oraz efektywności kosztowej leczenia chłoniaka Hodgkina za pomocą brentuksymabu (Adcetris).

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności

Porównywane interwencje

- Brentuksymab vs chemioterapia +/- radioterapia (CHT +/- RT)
- Brentuksymab vs chemioterapia +/- radioterapia z allogenicznym przeszczepem szpiku (CHT +/- RT + RICalloSCT)

Perspektywa

- Płatnika publicznego (NFZ)
- Wspólna (NFZ + pacjent)

Horyzont czasowy

40-letni

Dyskontowanie

Koszty – 5%

Efekty – 3,5%

Koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, w tym: koszty nabycia substancji czynnych, koszty podania leków, koszty monitorowania pacjenta, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty radioterapii, koszty leczenia immunosupresyjnego (tylko CHT +/- RT + RICalloSCT), koszt wykonania przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych (tylko CHT +/- RT + RICalloSCT), koszt chemioterapii o zredukowanej intensywności (tylko CHT +/- RT + RICalloSCT).

Model

Analizę przeprowadzono z użyciem kohortowego modelu Markowa. Model został dostarczony przez wnioskodawcę w postaci skoroszytu programu Excel. Został on zbudowany w oparciu o wyniki badania Younes 2012. W badaniu tym wzięli udział pacjenci z nawracającą lub oporną na leczenie postacią chłoniaka Hodgkina (HL) po przeszczepie autologicznych komórek macierzystych (ASCT) z potwierdzoną ekspresją CD30.

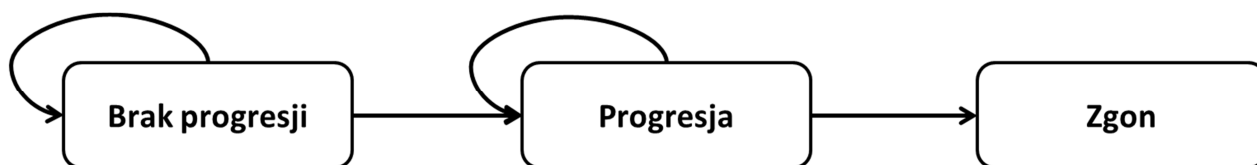
W modelu porównywane technologie oceniano w dwóch populacjach:

- a. pacjentów kwalifikujących się do allogenicznego przeszczepu szpiku

b. pacjentów niekwalifikujących się do allogenicznego przeszczepu szpiku.

W pierwszej populacji porównywano trzy interwencje: BV, CHT +/- RT oraz CHT +/- RT + RICalloSCT. W drugiej populacji porównywano: BV oraz CHT +/- RT.

W modelu uwzględniono trzy stany: brak progresji choroby (PFS), progresja choroby oraz zgon. Dodatkowo, stan brak progresji różnicowano w zależności od uzyskanej odpowiedzi na leczenie (CR / PR / SD). Możliwości przejścia pomiędzy poszczególnymi stanami modelu przedstawiono na poniższym schemacie.



Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Tabela 27. Wybrane parametry modelu wnioskodawcy

Skuteczność leczenia (krzywe przeżycia)			
Technologia	Parametr	Źródło krzywych przeżycia	
Brentuksymab	PFS	Younes 2012 (do 2,3 roku), Robinson 2009	
	OS	Younes 2012 (do 98 tyg.), Martinez 2010	
CHT +/- RT	PFS	Younes 2012	
	OS	Martinez 2010	
CHT +/- RT + RICalloSCT	PFS	Robinson 2009 (od 3,8 mies.)	
	OS	Martinez 2010	
Koszty leczenia			
Technologia		Koszt/cykl	Koszt podania/cykl
Brentuksymab (Adcetris)		■	■
RICalloSCT*		■	■
CHT +/- RT	IGE V (60%)	■	■
	DHAP (30%)	■	
	ICE (10%)	■	
Radioterapia + hospitalizacja		■	■
Leczenie po progresji (CHT +/- RT)		■	■
Dawkowanie leków			
Lek / schemat		Długość cyklu	II. cykli
Brentuksymab (Adcetris)		■	■
CHT (+/- RT)	IGE V (60%)	■	■
	DHAP (30%)	■	■
	ICE (10%)	■	■

Charakterystyka pacjentów (średnia)	
Powierzchnia ciała	
Masa ciała pacjentów	
Użyteczności**	
Całkowita odpowiedź	
Częściowa odpowiedź	
Choroba stabilna	
Progresja choroby	

** w związku z niewie kim wpływem spadków użyteczności związanych z występowaniem działań niepożądanych pominięto je w tabeli

Kluczowe założenia modelu

Przedstawiony model opierał się na następujących założeniach:

- długość cyklu w modelu wynosi jeden dzień
- w modelu uwzględniono użyteczności związane z rodzajem uzyskiwanej odpowiedzi na leczenie oraz spadki użyteczności związane z występującymi podczas leczenia działaniami niepożądanymi
- odsetek pacjentów bez progresji określono bezpośrednio na podstawie krzywych przeżywalności, natomiast odsetek pacjentów z progresją choroby jako różnicę między całkowitym przeżyciem a przeżyciem bez progresji choroby
- prawdopodobieństwa przejść w modelu (skuteczność leczenia) zostały określone w oparciu o krzywe z odnalezionych badań (Younes 2012, Robinson 2009, Martinez 2010), w przypadku czasu wykraczającego poza okres obserwacji w badaniach dokonywano ekstrapolacji krzywych
- w przypadku wystąpienia progresji pacjentom naliczane są dodatkowe koszty leczenia tego stanu (leczenie progresji) równe kosztom przyjęcia wszystkich cykli CHT
- pacjenci, u których zostanie wykonany przeszczep szpiku, nie doświadczają progresji choroby do czasu wykonania procedury przeszczepu (3,9 miesiąca)
- u pacjentów stosujących CHT uwzględniono również koszt radioterapii (jednorazowo), koszt stosowania RT uwzględnia jej udział procentowy w populacji pacjentów (35%)
- koszty CHT uwzględniają udział procentowy schematów (IGEV 60%, DHAP 30%, ICE 10%)
- koszt przeszczepu uwzględnia udziały przeszczepów od rodzeństwa identycznego w HLA (33,6%) oraz od dawcy alternatywnego (66,4%)

Ograniczenia według wnioskodawcy

• „Znacznym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących leczenie brentuksymabem z komparatorami przyjętymi w modelu. Badanie brentuksymabu (Younes 2012) jest badaniem z jedną grupą, co uniemożliwia wykonanie porównania pośredniego metodą Buchera. Wykonanie analizy ekonomicznej wymagało oceny skuteczności terapii porównywanych na podstawie innych badań. Do określenia przeżycia pacjentów po chemioterapii a także po allogenicznym przeszczepie szpiku wykorzystano dane z badania Martinez 2010 jako najbardziej wiarygodne w porównaniu z badaniem Thomson 2008 (mała populacja, kontrowersyjny wybór metody ang. case mix adjustment) i Sarina 2010 (tylko pacjenci kwalifikujący się do allogenicznego przeszczepu). Należy zwrócić uwagę na kilka ograniczeń badania Martinez 2010, które dotyczą również dwóch pozostałych badań. Pierwszym z nich jest ocena przeżycia od nawrotu choroby po autologicznym przeszczepie szpiku, tym samym badanie odzwierciedla wyniki I linii leczenia pacjentów po ASCT. W badaniu oceniono wyniki zdrowotne u pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię +/- radioterapia lub u pacjentów, którzy w dowolnym momencie po ASCT otrzymali allogeniczny przeszczep szpiku. W grupie, która otrzymała chemioterapię są chorzy kwalifikujący i niekwalifikujący się do allogenicznego przeszczepu szpiku, natomiast w grupie po allogenicznym przeszczepie szpiku są tylko chorzy kwalifikujący się do przeszczepu. Tym samym przeżycie u pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię z intencją wykonania allogenicznego przeszczepu szpiku oszacowano jako średnią ważoną przeżycia z obu grup występujących w badaniu Martinez 2010. Innym ograniczeniem badania Martinez 2010 jest to, że w populacji badania byli chorzy po przeszczepie szpiku poprzedzonym

leczeniem kondycjonującym o zmniejszonej intensywności, ale również pacjenci z bardziej agresywnym mieloablacyjnym przeszczepem szpiku. Uznano to za małe ograniczenie, gdyż przeszczep szpiku poprzedzony leczeniem o zmniejszonej intensywności został wykonany u 78% chorych”

• „Należy zwrócić uwagę, że szacowanie QALY w modelu nie uwzględniało zróżnicowania czasu trwania odpowiedzi w zależności od jej typu, ze względu na brak danych dla komparatorów brentuksymabu. U większości pacjentów leczonych brentuksymabem, u których obserwowano długotrzymującą się remisję, stwierdzono stan całkowitej remisji (przyj. AOTM: badanie Younes 2012). Mediana czasu trwania odpowiedzi dla wszystkich pacjentów z odpowiedzią w badaniu brentuksymabu w populacji pacjentów z sALCL wyniosła 13,2 miesiąca (0,1-27,7+), natomiast mediana czasu trwania całkowitej odpowiedzi nie została osiągnięta, tj. 53% pacjentów było w stanie remisji w okresie wykonywania analizy (przyj. AOTM: badanie PRO 2012). Jednak scenariusz uwzględniający czas trwania odpowiedzi w zależności od jej typu nie był możliwy do przeprowadzenia ze względu na brak danych o utrzymywaniu się odpowiedzi na leczenie po leczeniu komparatorami”

„Ograniczeniem o mniejszym znaczeniu dla wyników analizy był brak polskich danych dotyczących charakterystyki populacji pacjentów z chorobą Hodgkina w tym rozkładu masy pacjentów. Tym samym wykorzystano dane z badania klinicznego Younes 2012. Jak wykazała analiza wrażliwości zmiana rozkładu masy pacjentów nie zmieniła w znaczący sposób wartości ICUR”

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	NIE	Wnioskodawca w ramach przeglądu systematycznego w analizie klinicznej nie odnosił się do komparatorów przedstawionych w analizie ekonomicznej. Z powyższego wynika, iż nie można zweryfikować poprawności przedstawionych przez wnioskodawcę danych dotyczących efektywności klinicznej komparatorów. Zgodnie z Wytycznymi AOTM „dla uzyskania kluczowych danych wejściowych modelu należy przeprowadzić systematyczny przegląd literatury. Należy przedstawić dowody, że taki przegląd został przeprowadzony”. Wnioskodawca nie przedstawił tego typu informacji (patrz również roz. 3.1.2.)
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	brak
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	brak
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	brak
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Wnioskodawca w swoich analizach nie przyjmuje identycznych komparatorów, stąd nie można stwierdzić, iż dokonano porównania z właściwym komparatorem. Analiza wytycznych klinicznych pokazuje, iż we wnioskowanej populacji pacjentów można stosować m.in. CHT+/-RT, RT, alloSCT, leczenie paliatywne. Wnioskodawca przedstawił w analizie ekonomicznej komparatory łączone (z trzech pierwszych), natomiast pominął leczenie paliatywne. Jednocześnie analizę ekonomiczną jest niespójna z analizą wpływu na budżet, w której wskazano, iż brentuksymab nie będzie zastępował żadnej technologii opcjonalnej.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK / NIE	TAK: Wykonano analizę kosztów-użyteczności (oraz dodatkowo analizę kosztów-efektywności), które są wymagane przepisami prawa. NIE: W związku z zachodzeniem art. 13 ustawy o refundacji wnioskodawca powinien również przedstawić porównanie kosztów terapii (art. 13. pkt 3.)
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	brak

Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	brak
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	NIE	W związku z brakiem przedstawienia w analizie klinicznej efektów zdrowotnych dla uwzględnionych w analizie ekonomicznej komparatorów, nie jest możliwe wnioskowanie o różnicach w skuteczności BV oraz wybranych komparatorów.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywności (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Przyjęto 40-letni horyzont (w modelu zostaje <1% pacj.)
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	brak
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK / NIE	Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie prawidłowo, jednakże podejście zastosowane do oszacowania użyteczności w modelu charakteryzuje się znacznymi ograniczeniami (patrz dyskusja pod tabelą)
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	NIE	Pominięto część populacji wnioskowanej. Nie uzasadniono w wystarczający sposób przyjęcia części założeń i danych w modelu (patrz dyskusja pod tabelą)

Ocena modelu wnioskodawcy wg analityków Agencji

Przedłożony przez wnioskodawcę model jest kohortowym modelem markowa. Struktura modelu odpowiada zwyczajowo stosowanej w przebiegu chorób nowotworowych (z wyróżnieniem trzech stanów – bez progresji, po progresji, zgon). Analitycy Agencji zgadzają się z wnioskodawcą, iż jednym z największych ograniczeń modelu, jak i całego zestawu analiz złożonego przez wnioskodawcę, wydaje się być brak badań BV z grupą kontrolną, co znacząco utrudnia prawidłowe porównanie BV z innymi interwencjami.

Dodatkowe zidentyfikowane ograniczenia analizy wnioskodawcy:

- W modelu uwzględniono obydwie kohorty określone w programie lekowym dla populacji pacjentów z HL: 1. pacjenci po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku (ASCT), 2. pacjenci po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia. Jednakże dane kliniczne, które posłużyły do określenia skuteczności leczenia, pochodziły z badania (Younes 2012), w którym brali udział pacjenci z kohorty 1. Wnioskodawca nie przedstawił w analizie klinicznej wyników dla pacjentów z kohorty 2. Wnioskowanie więc o efektywności kosztowej BV w tej kohorcie jest obciążone dużą niepewnością, związaną z ekstrapolacją skuteczności BV z jednej kohorty na inną.
- W modelu wnioskodawca przedstawia następujące komparatory dla BV – CHT +/- RT oraz CHT +/- RT + RICalloSCT. Natomiast we wnioskach wnioskodawca twierdzi, iż BV „może stanowić jedyną opcję leczenia w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do allogenicznego przeszczepu szpiku u pacjentów, u których ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia. Tym samym w tej grupie chorych leczenie brentuksymabem będzie zastępowało leczenie paliatywne”. Należy zauważyć, iż leczenie paliatywne nie zostało przedstawione w analizie ekonomicznej wnioskodawcy jako komparator BV, co znacząco obniża możliwość wyciągania na jej podstawie wniosków dotyczących opłacalności stosowania BV. Podejście to jest dodatkowo niezgodne z analizą wpływu na budżet, w której założono, iż BV nie będzie zastępował żadnych technologii.
- Wnioskodawca w modelu założył, iż ekstrapolacja przeżycia bez progresji pacjentów będzie opisywana krzywą z badania Robinson 2009 (badanie opisujące pacjentów poddanych RICalloSCT). Wnioskodawca nie przedstawił, w opinii analityków AOTM, wystarczającej dyskusji pozwalającej uzasadnić takiego wyboru sposobu ekstrapolacji. Ponadto w modelu wnioskodawca opisuje, jako najlepiej dopasowaną do danych, krzywą log-normalną. Na korzyść wnioskodawcy przemawia fakt, iż przedstawił alternatywne możliwości ekstrapolacji w ramach analizy wrażliwości. Należy jednakże podkreślić, iż przyjęty w analizie podstawowej sposób jest dla wnioskodawcy najbardziej „optymistyczny” () – jest to jedyny z przedstawionych sposobów ekstrapolacji dający wynik . Dla porównania,

pozostałe metody ekstrapolacji wskazują na dużo gorsze wyniki inkrementalne (

▪ W związku z niemożnością odnalezienia badań opisujących użyteczności, wnioskodawca wykorzystał dane przedstawione przez autorów modelu (Oxford Outcomes), które zostały uzyskane w badaniu winietowym, metodą handlowania czasem w populacji brytyjskiej. Analitycy AOTM nie byli w stanie zweryfikować poprawności w/w danych ze względu na nieprzedstawienie przez wnioskodawcę pełnej publikacji badania wraz z pełną metodyką jego przeprowadzenia. W niektórych miejscach raportu wnioskodawca opisuje również, iż „ze względu na brak danych literaturowych, przyjęto założenia autorów modelu, oparte na opiniach brytyjskich klinicystów”, nie przedstawiając stosownych danych źródłowych. Dodatkowo wnioskodawca nie przedstawił w analizach wrażliwości żadnych alternatywnych oszacowań przy użyciu użyteczności z innych źródeł. Wynika to z faktu, iż wnioskodawca w swoim przeglądzie wykluczył większość z alternatywnych źródeł z powodu nieprzystawania do stanów użytych w modelu (w szczególności odpowiedzi na leczenie oraz działania niepożądane). Należy zauważyć, iż opisane powyżej podejście przedstawione przez wnioskodawcę jest w związku z tym obciążone znaczną niepewnością. Nie przedstawiono również zakresów zmienności dla wartości użyteczności, ani nie przeprowadzono analizy wrażliwości dla tych wartości.

▪ W ramach porównania w subpopulacji pacjentów kwalifikujących się do allogenicznego przeszczepu szpiku, jednym z komparatorów była chemioterapia z zaplanowanym allogenicznym przeszczepem szpiku. Wnioskodawca założył, iż technologia ta w związku z faktem, iż nie wszyscy chorzy kwalifikujący się do RICalloSCT będą mieli wykonany przeszczep, będzie składała się z dwóch technologii (CHT +/- RT + RICalloSCT). Podejście przedstawione przez wnioskodawcę (wybór jako komparatorów CHT +/- RT oraz CHT +/- RT + RICalloSCT) zdaniem analityków AOTM wydaje się być zbyt uproszczone. Według analityków stosowaną technologią jest RICalloSCT, natomiast pacjenci, u których nie wykonano przeszczepu, są de facto leczeni drugim z przedstawionych komparatorów, czyli CHT +/- RT. W przypadku porównania BV z samym RICalloSCT okazuje się, iż BV jest zdominowany przez RICalloSCT (patrz Obliczenia własne agencji). Dopiero po wykazaniu porównania BV do innych komparatorów (CHT +/- RT oraz RICalloSCT), zasadne jest przedstawienie komparatora łączonego (CHT +/- RT + RICalloSCT) i wprowadzenie współczynnika korygującego odsetek pacjentów z przeszczepem. Komparator ten wtedy, w przypadku gdy obie technologie alternatywne są refundowane, może być w tej subpopulacji uznany jako „uśredniony” komparator w rozważanej subpopulacji pacjentów.

▪ W ramach leczenia progresji choroby pacjentom naliczane są dodatkowe koszty leczenia tego stanu (leczenie progresji) równe kosztom przyjęcia wszystkich cykli CHT. Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia takiego podejścia.

W ramach oszacowania liczby cykli chemioterapii wnioskodawca oparł się jedynie na opiniach ekspertów nie wskazując liczby cykli chemioterapii stosowanej w rzeczywistej praktyce (np. w badaniach). Podejście takie de facto pomija przerywanie leczenia, co skutkuje zawyżeniem kosztów stosowania CHT. Dodatkowo, liczba ekspertów na podstawie których opinii dokonano oszacowań jest bardzo mała (dwóch ekspertów).

5.4. Wyniki analizy ekonomicznej

5.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono koszty i konsekwencje stosowania BV, CHT +/- RT oraz CHT +/- RT + RICalloSCT w 40-letnim horyzoncie czasowym.

Tabela 29. Zestawienie kosztów i konsekwencji (40-letni horyzont czasowy), perspektywa wspólna

Wynik	BV	CHT +/- RT	CHT +/- RT + RICalloSCT
Koszty terapii [zł]			
Koszty pozostałe* [zł]			
Koszty łączne			
Liczba lat życia (LY)			
Liczba skorygowanych o jakość lat życia (QALY)			
CUR [zł/QALY]			

* uwzględniają: leczenie zdarzeń niepożądanych, podanie leków, inne (koszt leczenia progresji, monitorowania)

Tabela 30. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy, perspektywa wspólna

Porównanie	Różnica efektów (QALY)	Różnica kosztów [zł]	ICUR [zł/QALY]	CZN [zł]	
				z ICUR*	z CUR
BV vs CHT +/- RT	1,24				
BV vs CHT +/- RT + RICalloSCT	0,50				

* liczona bez marży hurtowej

W tabeli powyżej przedstawiono wyniki uzyskane w przedstawionym przez wnioskodawcę modelu dla porównania BV (Adcetris) z CHT +/- RT oraz CHT +/- RT + RICalloSCT w 40-letnim horyzoncie czasowym.

Wg modelu wnioskodawcy stosowanie BV w miejsce CHT +/- RT wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 1,24 QALY, przy koszcie stosowania wyższym o [redacted] w perspektywie wspólnej. Przekłada się to na ICUR = [redacted]. Wg modelu wnioskodawcy stosowanie BV w miejsce CHT +/- RT + RICalloSCT wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 0,50 QALY, przy koszcie stosowania wyższym o [redacted] w perspektywie wspólnej (NFZ + pacjent). Przekłada się to na ICUR = [redacted].

5.4.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej i proggu opłacalności wynoszącym 105 801 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Adcetris wynosi z perspektywy wspólnej [redacted].

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił oszacowania CZN wynikającej z porównania wartości CUR stosowanych technologii. Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Adcetris wynosi z perspektywy wspólnej [redacted].

5.4.3. Obliczenia własne agencji

▪ Porównanie BV vs RICalloSCT

W związku z ograniczeniami odnośnie wyboru komparatorów (patrz rozdział Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy) analitycy Agencji przeprowadzili, na podstawie modelu wnioskodawcy, porównanie BV vs RICalloSCT. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Wyniki dla porównania BV vs RICalloSCT

Wynik	BV	RICalloSCT
Koszty łączne [zł]	[redacted]	[redacted]
Liczba skorygowanych o jakość lat życia (QALY)	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	

▪ Porównanie kosztów terapii

W związku z zachowaniem art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, oraz faktem nieprzedstawienia przez wnioskodawcę wycień na podstawie w/w artykułu, analitycy AOTM przeprowadzili obliczenia własne (analiza kosztów stosowania). Przyjęto następujące założenia: uwzględniono koszty BV oraz jego podania zgodnie z danymi z badania Younes 2012 zawartymi w modelu wnioskodawcy (ilość cykli, średnia ilość dawek), uwzględniono koszty CHT +/- RT zgodnie z danymi z modelu wnioskodawcy (udział procentowy poszczególnych schematów, koszt leków, koszty podania, ilość cykli), uwzględniono koszty RICalloSCT zgodnie z modelem wnioskodawcy. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Analiza kosztów stosowania

Wynik	BV	CHT +/- RT	RICalloSCT	CHT +/- RT + RICalloSCT
Koszty stosowania łączne [zł]				
Progowa UCZ BV [zł]				

5.4.4. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Jednokierunkowa analiza wrażliwości (analiza scenariuszy)

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawca badał wpływ następujących parametrów: roczne stopy dyskontowe, średnia masa ciała pacjentów, skuteczność leczenia określona przez badaczy w zakresie odpowiedzi na leczenie oraz czasu przeżycia bez progresji (w analizie podstawowej wg niezależnej grupy oceniającej), rodzaj stosowanej chemioterapii (najtańsza/najdroższa), wybór sposobu ekstrapolacji PFS poza okresem badania.

Uwagi analityków Agencji

- Wnioskodawca nie przedstawił analizy wrażliwości mi.in. dla następujących parametrów: długość horyzontu czasowego, oszacowanie przeżycia całkowitego w grupie BV z uwzględnieniem wszystkich wyników z badania Younes 2012, sposób ekstrapolacji przeżycia całkowitego oraz inne (tu niewymienione), które to parametry mają dość duży wpływ na wyniki modelu. Nie przedstawiono również dyskusji czemu wybrano tylko część parametrów w modelu do przeprowadzenia analizy wrażliwości, ani dlaczego te a nie inne wartości były przyjęte w wariancie podstawowym.
- Wnioskodawca przedstawił jedynie jednokierunkową analizę wrażliwości (analizę scenariuszy). Zgodnie z Wytycznymi AOTM „konieczne jest przeprowadzenie przynajmniej prostej analizy wrażliwości jedno- i wielokierunkowej”. Wnioskodawca nie przedstawił analizy wielokierunkowej, co skutkuje nieprzedstawieniem przez niego maksymalnych zakresów jakie mogą przyjmować wyniki analizy ekonomicznej.

Tabela 33. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości - perspektywa wspólna

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR [zł/QALY]		CZN [zł]	
		vs CHT +/- RT	vs CHT +/- RT + RICalloSCT	z ICUR	z CUR
Wariant główny	-				
Dyskontowanie	Koszty 5%, Efekty 5%				
	Koszty 0%, Efekty 0%				
	Koszty 5%, Efekty 0%				
Masa ciała	71,74 kg				
Ocena skuteczności leczenia wg badaczy	Zmiana oceny odpowiedzi na leczenie i PFS				
Ekstrapolacja PFS	Krzywa log-normalna				
Stosowana CHT	CHT droga				
	CHT tania				

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki niektórych wariantów analizy wrażliwości, które zostały pominięte przez wnioskodawcę. W wynikach tych pominięto alternatywne oszacowania czasów do progresji i zgonu na podstawie badania Martinez 2010, ze względu na trudne do uzasadnienia wartości współczynników ryzyka względnego przedstawione w analizie wnioskodawcy oraz brak w tejże analizie jakiegokolwiek dyskusji na temat zasadności ich wartości.

Tabela 34. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości - perspektywa wspólna

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR [zł/QALY]		CZN [zł]	
		vs CHT +/- RT	vs CHT +/- RT + RICalloSCT	z ICUR	z CUR
Wariant główny	-				
Horyzont czasowy	2,3 roku (okres badania)				
	5 lat				
	10 lat				
	20 lat				
OS w grupie BV	Na podstawie wyników maksymalnej obserwacji				
Ekstrapolacja OS	Krzywa Weibulla				

6. Ocena analizy ekonomicznej – układowy anaplastyczny chłoniak z dużych komórek

Wnioskodawca nie przedstawił analizy ekonomicznej. Wzywany do stosownych uzupełnień analiz względem Rozporządzenia w spr. minimalnych wymagań, nie przedstawiła ich. W konsekwencji nie jest spełniony żaden z wymogów Rozporządzenia dotyczących analizy ekonomicznej, m.in. § 5. ust.1 pkt 1.

7. Ocena analizy wpływu na budżet – chłoniak Hodgkina i układowy anaplastyczny chłoniak z dużych komórek

7.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych NFZ związanych z finansowaniem ze środków publicznych preparatu Adcetris.

Populacja

Wielkość populacji docelowej wyznaczono w trzech subpopulacjach:

- z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina po ASCT,
- z nawrotowym lub opornym na leczenie HL, po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia,
- z nawrotowym lub opornym na leczenie sALCL.

Za źródła danych posłużyły: Krajowy Rejestr Nowotworów, statystyki JGP oraz katalogi NFZ badania epidemiologiczne, opinie polskich ekspertów klinicznych, badania II fazy, badania obserwacyjne. Oszacowania przeprowadzono z uwzględnieniem zapadalności i chorobowości. Na podstawie chorobowości oszacowano liczbę pacjentów, którzy będą spełniali kryteria włączenia do programu od początku jego funkcjonowania, natomiast na podstawie zapadalności oszacowano liczbę nowych pacjentów, którzy będą włączani do programu w trakcie jego trwania.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Wspólna (NFZ + pacjent)

Horyzont czasowy

6-letni (od 2014 roku do 2019 roku)

Koszty

W analizie uwzględniono koszt nabycia leków (brentuksymab), koszty podania leków i monitorowania terapii oraz koszty leczenia działań niepożądanych.

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący: aktualnie realizowany, bez refundacji Adcetris;
- scenariusz nowy – po wprowadzeniu Adcetris do programu lekowego.

W ramach analizy określono trzy subpopulacje, w których będzie stosowany wnioskowany lek. Zarówno liczbę pacjentów, jak i koszty w poszczególnych kategoriach wyznaczono odrębnie dla każdej subpopulacji, przedstawiając jednocześnie ich sumę, która odpowiada liczebności i kosztom leczenia populacji we wnioskowanym programie lekowym.

Wnioskodawca założył w ramach modelu, iż „brentuksymab vedotin jest dodatkową opcją terapeutyczną, dla pacjentów dla których alternatywą było już tylko leczenie paliatywne”, a więc „(...) 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).”

W ramach oszacowania populacji przyjęto iż, w pierwszym roku 50% liczby pacjentów, wynikającej z zapadalności będzie poddanych leczeniu, natomiast w kolejnych latach wszyscy pacjenci wchodzący do programu będą leczeni. Dodatkowo uwzględniono korektę ¼ cyklu (tu: roku), w celu uwzględnienia stopniowego wchodzenia pacjentów do programu (przy uwzględnieniu czasu trwania terapii).

W ramach analizy kosztów liczbę cykli i zużycie brentuksymabu na cykl, oszacowano na podstawie danych z badań Younes 2012 (dla HL) oraz Pro 2012 (dla sALCL).

Ograniczenia według wnioskodawcy

Nie wskazano

7.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Brak w analizie wnioskodawcy szczegółowego (możliwego do zweryfikowania) opisu sposobu wyznaczenia populacji pacjentów (na podstawie chorobowości) na podstawie badań. Brak w analizie wnioskodawcy materiałów potwierdzających opinie eksperckie (skan pisma itp.), co uniemożliwia ich weryfikację.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	brak
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena	NIE	Sposób przeprowadzenia analizy na budżet nie uwzględniał technologii opcjonalnych, w związku z założeniem, iż brentuksymab nie zastąpi żadnej technologii opcjonalnej.

punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?		
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Uwzględniono stosowanie tyko jednej technologii lekowej – brentuksymabu (Adcetris). Wnioskodawca założył, że brentuksymab ze względu na zaawansowany stan pacjentów nie będzie zastępował żadnych technologii. Należy zauważyć, iż podejście wnioskodawcy w analizie wpływu na budżet jest niespójne z analizą ekonomiczną, w której to przyjęto, że komparatorami dla BV będą CHT +/- RT oraz CHT +/- RT + RICallSCT.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	brak
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	brak
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	brak
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE	Dużym ograniczeniem wiarygodności analizy są oszacowania przeprowadzone na podstawie opinii jedynie 2 ekspertów, co obarczone jest znaczną niepewnością.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	NIE	W szczególności w analizie założono, iż w pierwszym roku do programu wejdzie 50% chorych oszacowanych na bazie zapadalności. O ile to założenie nie budzi wątpliwości analityków, o tyle właściwym wydaje się włączenie pozostałych 50% chorych w kolejnych latach analizy, czego wnioskodawca nie robi, zaniżając tym samym oszacowaną populację.

Uwagi analityków Agencji

Jednymi z najistotniejszych czynników wpływających na wyniki analizy wpływu na budżet są liczba leczonych pacjentów oraz koszt brentuksymabu. W przypadku kosztów brentuksymabu liczbę cykli i zużycie brentuksymabu na cykl, oszacowano na podstawie danych z badań Younes 2012 (dla HL) oraz Pro 2012 (dla sALCL). Nie jest możliwe przewidzenie, jakie wartości przyjmą te parametry w rzeczywistej praktyce klinicznej, w związku z czym należy uznać podejście wnioskodawcy za właściwe (w tym momencie). Jednocześnie oszacowania populacyjne podlegają kilku istotnym ograniczeniom (pominięcie chorych, oszacowania ekspertów) co potencjalnie może mieć duży wpływ na wyniki analizy.

7.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

7.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów					
	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	■	■	■	■	■	■
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■	■	■	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	■	■	■	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	■	■	■	■	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	■	■	■	■	■	■

* w ramach uzupełnień podano informację, iż w chwili obecnej lek stosuje 3 pacjentów

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: parametry kosztowe

Kategoria	HL	sALCL
Średnia liczba cykli leczenia Adcetris na pacjenta	■	■
Średnia liczba fiolek Adcetris na cykl	■	■
Cena zbytu brutto 1 fiołki Adcetris	■	
Koszt podania (hospitalizacji jednodniowej)	■	
Koszt monitorowania leczenia (roczny)	■	

Wyniki w tabeli poniżej zostały przedstawione jedynie dla scenariusza nowego, który w opinii wnioskodawcy przedstawia jednocześnie wydatki inkrementalne płatnika publicznego (patrz również Kluczowe założenia w 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy).

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet, perspektywa NFZ [mln zł]

Kategoria kosztów	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Scenariusz nowy / Wyniki inkrementalne						
Koszty brentuksymabu	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
ŁĄCZNIE	■	■	■	■	■	■

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu brentuksymabu (Adcetris) ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych, dodatkowe koszty ponoszone przez płatnika publicznego wyniosą odpowiednio w ■

Warianty skrajne analizy wpływu na budżet

W analizie wnioskodawcy przedstawiono również oszacowania wydatków płatnika publicznego w wariacie minimalnym i maksymalnym, które zostały określone w oparciu o warianty skrajne oszacowania populacji pacjentów leczonych w programie.

Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości, perspektywa NFZ, koszty inkrementalne (mln zł)

Wariant	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Scenariusz nowy / Wyniki inkrementalne						
Minimalny	■	■	■	■	■	■
Maksymalny	■	■	■	■	■	■

Przedstawione warianty skrajne wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu brentuksymabu (Adcetris) ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych, dodatkowe wydatki płatnika publicznego będą wynosiły w przybliżeniu odpowiednio ■

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Tabela 40. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków rocznie [mln zł]	
	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Wprowadzenie odpowiednika dla: ■	■	■

Wprowadzenie odpowiednika dla: [redacted]	[redacted]	[redacted]
Wprowadzenie odpowiednika dla: [redacted]	[redacted]	[redacted]
ŁĄCZNIE	[redacted]	[redacted]

Wnioskodawca przedstawił następujące rozwiązanie:

- wprowadzenie odpowiedników dla [redacted]

Założenia:

[redacted]

9. Uwagi do zapisów Programu Lekowego

[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



12. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych – HL

Tabela 42. Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych

Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	
	Chorzy ci nie mają innej opcji leczniczej o potwierdzonej skuteczności.
	<p>Wysoka aktywność brentuksymabu (BV) stosowanego w monoterapii w obu wymienionych sytuacjach klinicznych: częstość obiektywnych odpowiedzi 60-75%, w tym całkowitych – ok. 30%. Tak wysokiej aktywności nie wykazuje żaden inny lek stosowany pojedynczo w terapii chłoniaka Hodgkina. Tolerancja leku ze strony pacjentów zazwyczaj jest zadowalająca.</p> <p>Zastosowanie brentuksymabu u chorych ze stwierdzoną opornością choroby na chemioterapię może, w przypadku uzyskania częściowej lub całkowitej remisji, zmienić cel postępowania leczniczego z paliatywnego na radykalny, o ile chory zostanie zakwalifikowany do allotransplantacji komórek krwiotwórczych, która daje szansę długotrwałego przebiegu bez objawów choroby w 20-40% przypadków przy ok. 15-30% ryzyku śmiertelności zależnej od procedury przeszczepowej.</p>

Tabela 43. Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych

Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	
	Leczenie nie ma zdolności wyleczenia choroby, a jedynie może spowodować remisję u części tak leczonych chorych
	Nie znajdują takich argumentów

Tabela 44. Stanowiska własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu

Stanowiska własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu	
	Lek powinien być dostępny dla chorych kwalifikujących się do przeszczepienia alogenicznych komórek krwiotwórczych jako leczenie przed przeszczepowe. Tak zastosowany może umożliwić części tych chorych trwałe wyleczenie.
	Objęcie leku brentuksymab vedotin refundacją ze środków publicznych jest niezwykle pilną i całkowicie niezaspokojoną potrzebą zdrowotną w Polsce ze względu na wyjątkowo wysoką aktywność tego leku w docelowej populacji pacjentów, którzy są zazwyczaj młodymi ludźmi i dla których ten lek oznacza szansę powrotu z leczenia paliatywnego do podejścia radykalnego

Opinie ekspertów klinicznych – sALCL

Tabela 45. Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych

Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	
	Chorzy ci nie mają innej opcji leczniczej o potwierdzonej skuteczności
	Aktywność brentuksymabu w przypadkach nawrotowego systemowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (zarówno ALK+, jak i ALK-) jest jeszcze większa niż w chłoniaku Hodgkina; częstość obiektywnych odpowiedzi wynosi 86%, całkowitych – 59%. Mediana czasu trwania remisji przekracza rok. Jednocześnie, w

	sytuacji nawrotu tego chłoniaka, skuteczność chemioterapii 2-giej linii jest wyjątkowo ograniczona (wysoka agresywność i oporność choroby).
--	---

Tabela 46. Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych

Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	
	Leczenie nie ma zdolności wyleczenia choroby, a jedynie może spowodować remisję u części tak leczonych chorych
	Nie znajduję takich argumentów

Tabela 47. Stanowiska własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu

Stanowiska własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu	
	Lek powinien być dostępny dla chorych kwalifikujących się do przeszczepienia alogenicznych komórek krwiotwórczych jako leczenie przed przeszczepowe. Tak zastosowany może umożliwić części tych chorych trwałe wyleczenie.
	Objęcie leku brentuksymab vedotin refundacją ze środków publicznych jest niezwykle pilną i całkowicie niezaspokojoną potrzebą zdrowotną w Polsce ze względu na wyjątkowo wysoką aktywność tego leku w docelowej populacji pacjentów, dla których nie ma obecnie alternatywnego leczenia o znaczącej skuteczności

Opinie organizacji pacjentów**Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych**

Koszty jednej ampułki zawierającej 50 mg leku, przy stosowaniu 1.8 mg/k.c./dawkę, co 21 dni od 2-4 ampułek na kurs może generować około 35-68 tysięcy złotych/kurs. Przy występowaniu polineuropatii do 2 stopnia dawka na kurs to 1.2 mg /kmc, co generuje na kurs koszty od 17- 35 tysięcy złotych. Dawka na pacjenta jest do maksymalnej wagi 100 kg (przy wadze powyżej ta granica wagi musi być respektowana). Koszty 1 ampułki to około 17 tysięcy (w ostatnich tygodniach pacjenci opłacający sami lek mieli przyznawany rabat, stąd koszty ampułki wynosiły około 15 tysięcy złotych). Koszty ampułki należałoby, zatem negocjować z producentem i dystrybutorem leku na Polskę.

Efekt działania należałoby oceniać, co 3 miesiące, czyli po 3 kursach i kontynuować leczenie do przynajmniej 8 kursów. Nie powinno się prowadzić oceny po każdym kursie – powoduje to zarówno dodatkowe koszty za badania obrazowe, jak i pogłębia toksyczność leczenia. Przy każdym podaniu leku dodatkowo muszą być wykonane badania laboratoryjne pełne – morfologia i biochemia, a przy ocenie baseline kwalifikacji także badanie neurologiczne (pamiętać należy, iż pacjenci kwalifikowani to tegoż leczenia mają w wywiadzie leczenie onkologiczne łącznie z przeszczepem szpiku oraz w trakcie leczenia występuje polineuropatia). Pacjenta ani szpitala prowadzącego leczenie nie można obciążać finansowaniem leku i badań.

Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych

Finansowanie tylko ze środków publicznych

Stanowiska własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu

Finansowanie procedur związanych z leczeniem w ramach programu a w przyszłości w ramach katalogu leków w tych schorzeniach onkologicznych w połączeniu z lekiem cytostatycznym zgodne z doświadczeniem ośrodka leczącego u niektórych pacjentów po decyzji zespołu interdyscyplinarnego.

13. Kluczowe informacje i wnioski**Przedmiot wniosku**

Pismem z dnia 6 maja 2013 r. Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, fiolka a 50mg, kod EAN: 5909991004545, w ramach Programu Lekowego „Leczenie chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i

nieokreślone chłoniaki T)". Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego, lek ma być stosowany w dwóch wskazaniach:

- nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak ziarniczny (HL – ang. Hodgkin's lymphoma) CD30+:
 - o po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku lub
 - o po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy autologiczny przeszczep komórek macierzystych lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia.
- nawrotowy lub oporny na leczenie układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (sALCL – ang. systemic anaplastic large cell lymphoma).

Problem zdrowotny

Chłoniak Hodgkina (HL) obejmuje grupę chorób nowotworowych tkanki limfoidalnej z charakterystycznymi komórkami Reed i Sternberga, oraz Hodgkina. Wymienione komórki wywołują masywny odczyn normalnych limfocytów w węzłach chłonnych, co dominuje w obrazie mikroskopowym ziarniczo zmienionego węzła. Choroba rozwija się głównie w obrębie węzłów chłonnych, ale wykazuje tendencję do szerzenia się początkowo na inne węzły chłonne przez ciągłość, a w bardziej zaawansowanych stadiach także drogą naczyń krwionośnych do odległych struktur limfatycznych i narządów wewnętrznych np. śledziony, wątroby, szpiku, kości.

HL należy do względnie rzadko występujących w Europie nowotworów i cechuje się wysoką wyleczalnością. W Polsce każdego roku rejestrowanych jest około 800-1000 nowych zachorowań i ok. 300 – 200 zgonów.

Układowy anaplastyczny chłoniak z dużych komórek (sALCL) należy do chłoniaków niezziarnicznych T-komórkowych i z komórek NK, grupy chorób nowotworowych z charakterystycznym klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadium zróżnicowania komórek prawidłowych.

Roczna zapadalność na sALCL w Polsce w latach 2000-2010 mogła wynosić od ok. 16 osób w 2000 roku do ok. 36 osób w roku 2010. Należy zaznaczyć, że szacowana zachorowalność na sALCL jest wartością przybliżoną.

Wnioskowana technologia

Brentuksymab vedotin (BV) jest koniugatem przeciwciała i leku przeciwnowotworowego (ang. antibody drug conjugate, ADC). Przeciwciało transportuje lek (monometyl aurystatyny) powodujący wybiórczo apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30. W klasycznym HL i sALCL ekspresja CD30 stanowi antygen na powierzchni komórek nowotworowych. Ekspresja ta jest niezależna od stadium choroby, rodzaju terapii bądź ewentualnego przeszczepu. Cechy te czynią CD30 celem interwencji terapeutycznej. Nie wyklucza się, że do mechanizmu działania mogą przyczyniać się inne funkcje związane z przeciwciałem.

Produkt leczniczy Adcetris zawierający brentuksymab vedotin uzyskał **warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie EU** w procedurze centralnej w październiku 2012 roku. Nadano mu status sierociego produktu leczniczego. Warunki pozwolenia dotyczą m.in. konieczności dostarczania kolejnych danych z badań klinicznych ocenionych w ramach procedury rejestracyjnej i przeprowadzenia badań dodatkowych.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie rekomendacji klinicznych można wywnioskować, że w przypadku nawrotowego/opornego na leczenie **HL** po ASCT rozważane mogą być różnego rodzaju schematy chemioterapeutyczne +/- RT, sama RT, allo-SCT u pacjentów dość młodych i będących w stanie znieść obciążające skutki takiej interwencji, a także opieka paliatywna w przypadku odstąpienia od leczenia. Z kolei, w odniesieniu do nawrotowego/opornego na leczenie HL po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy:

- ASCT nie stanowi opcji leczenia, kolejną możliwością leczenia wydają się być różnego rodzaju schematy chemioterapeutyczne +/- RT, sama RT, allo-SCT u pacjentów dość młodych i będących w stanie znieść obciążające skutki takiej interwencji, a także opieka paliatywna w przypadku odstąpienia od leczenia.

- wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia, kolejną możliwością leczenia wydają się być różnego rodzaju schematy chemioterapeutyczne +/- RT, sama RT, ASCT, allo-SCT, a także opieka paliatywna w przypadku odstąpienia od leczenia.

Na podstawie rekomendacji klinicznych można wywnioskować, że w przypadku nawrotowego/opornego na leczenie **sALCL** rozważane mogą być różnego rodzaju schematy chemioterapeutyczne, RT, ASCT oraz allo-SCT u pacjentów dość młodych i będących w stanie znieść obciążające skutki takiej interwencji, a także opieka paliatywna w przypadku odstąpienia od leczenia.

Skuteczność kliniczna

Badania nad HL

Głównym badaniem klinicznym oceniającym zastosowanie BV w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie HL jest jednoramienne badanie Younes 2012. Badanie to było równocześnie głównym badaniem rejestracyjnym leku w populacji chorych po niepowodzeniu ASCT.

Ostatecznie do badania włączono 102 pacjentów, prawie 90% osób było rasy białej. **Mediana wieku wynosiła 31 lat (zakres 15 – 77)**, stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 u 41% i 1 u 59%. Symptomy B występowały u 34%, a zajęcie szpiku kostnego – u 8% pacjentów. Radioterapię wcześniej przeszło 66% osób, mediana wcześniejszych chemioterapii wyniosła 3,5 (zakres 1 – 13). 58% osób miało nawrót, a 42% było opornych na ostatnie leczenie. **89% osób przeszło wcześniej jedno, a 11% dwa ASCT**. Mediana czasu od ASCT do pierwszego nawrotu po przeszczepie wyniosła 6,7 miesięcy (zakres 0 – 131). 56% pacjentów po nawrocie po ASCT, a przed otrzymaniem BV w ramach badania, przeszło chemioterapię. Mediana czasu od diagnozy HL do wejścia do badania wyniosła 39,90 miesiąca (zakres 11,8 – 219,7). Wszyscy pacjenci włączeni do badania otrzymali min. 1 dawkę leku. Mediana i średnia długość trwania leczenia wyniosła odpowiednio 9 i 10 cykli BV. 18 pacjentów otrzymało wszystkie planowane 16 cykli leczenia.

W badaniu tym uzyskano następujące wyniki:

- ORR wyniósł 75% (95% CI: 64,9% – 82,6%), w tym CR – 34% (95% CI: 25,2% – 44,4%). 22% osób wykazało chorobę stabilną, a 3% progresję.
- OS po 1 roku wyniosło 89% (95% CI: 83% – 95%), po 2 roku – 72% (95% CI: bd)
- mediana OS nie osiągnięto (95% CI: 27 mieś. – -), mediana PFS wyniosła 5,6 miesiąca (95% CI: 5,0 – 9,0) (zakres: 1,2 – 27,3)
- mediana czasu do OR wyniosła 5,7 tygodnia (zakres: 5,1 – 56), mediana czasu trwania OR – 6,7 miesięcy (95% CI: 3,6 – 14,8) (zakres: 1,2 – 26,1)
- mediana czasu do CR wyniosła 12 tygodni (zakres: 5,1 – 56), mediana czasu trwania CR nie została osiągnięta (95% CI: 10,8 mieś. – -) (zakres: 1,4 – 26,1), mediana PFS dla pacjentów z CR wyniosła 21,7 miesięcy

Trudno stwierdzić, czy pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie HL po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia, znajdowali się wśród tych zakwalifikowanych do badania Younes 2012 czy pozostałych – publikacje źródłowe nie dostarczają takich danych.

Badania nad sALCL

Głównym badaniem klinicznym oceniającym zastosowanie BV w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie sALCL jest jednoramienne badanie Pro 2012. Badanie to było równocześnie głównym badaniem rejestracyjnym leku w rozważanej populacji chorych.

Ostatecznie do badania włączono 58 pacjentów. 72% osób miało sALCL-, 28% – sALCL+, a złośliwe zmiany skórne – 26%. 83% osób było rasy białej. **Mediana wieku wynosiła 52 lata (zakres 14 – 76)**, stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 u 33%, 1 u 66% i 2 u 2%. Symptomy B występowały u 29%, a zajęcie szpiku kostnego – u 14% pacjentów. Radioterapię wcześniej przeszło 45% osób, mediana wcześniejszych chemioterapii wyniosła 2 (zakres 1 – 6), a 26% osób przeszło wcześniej ASCT. 50% osób miało nawrót, a 50% było opornych na ostatnie leczenie. 62% osób było opornych na leczenie pierwotne, a 22% nie odpowiedziało na jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie. Najczęstsza terapią przed wejściem do badania była chemioterapia wielolekowa oraz ASCT (91%). Wszyscy pacjenci włączeni do badania otrzymali min. 1 dawkę leku. Mediana trwania leczenia wyniosła 7 (zakres 1 – 16), a wśród pacjentów z OR – 8 cykli BV.

W badaniu tym uzyskano następujące wyniki:

- ORR wyniósł 86% (95% CI: 74,6% – 93,9%), w tym CR – 59% (95% CI: 43,2% – 69,8%), 3% osób miało chorobę stabilną, 5% wykazało progresję
- OS po 1 roku wyniosło 71% (95% CI: 59% – 82%)
- mediana OS nie osiągnięto (95% CI: 21,3 mieś. – -), mediana PFS wyniosła 14,3 miesiąca (95% CI: 6,9 – -) (zakres: 0,8 – 23,6)
- mediana czasu do OR wyniosła 5,9 tygodnia (zakres: 4,3 – 14), mediana czasu trwania OR – 13,2 miesiąca (95% CI: 5,7 – -) (zakres: 0,1 – 21,7)
- mediana czasu do CR wyniosła 11,9 tygodnia (zakres: 5,1 – 50,3), mediana czasu trwania CR nie została osiągnięta (95% CI: 13,0 mieś. – -) (zakres: 0,7 – 21,7), mediana PFS dla pacjentów z CR wyniosła 14,6 miesiąca.

Bezpieczeństwo stosowania

Badania nad HL

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym w badaniu Younes 2012 była neuropatia obwodowa, która wystąpiła u ok. 55% pacjentów i najczęściej była czuciowa (w publikacji podano, że 23% pacjentów miało

obwodową neuropatią już na wejściu do badania). Mediana czasu do wystąpienia tego zdarzenia w jakimkolwiek stopniu wyniosła 12,4 tyg., do wystąpienia w stopniu 2 – 27,3 tyg., a do wystąpienia w stopniu 3 – 38,0 tyg. Całkowite ustąpienie wszystkich objawów wystąpiło u 50% pacjentów, a mediana czasu do polepszenia lub wyzdrowienia wyniosła 13,2 tyg.

Ogółem, 55% pacjentów doświadczyło AE w stopniu 3 lub większym. Oprócz obwodowej neuropatii czuciowej, najczęstszymi AE w stopniu 3 lub większym były zaburzenia laboratoryjne: neutropenia (20%), trombocytopenia (8%) i anemia (6%). Nie stwierdzono gorączek z neutropenią.

Prawie 20% pacjentów przerwało leczenie z powodu AE. Spośród AE prowadzących do przerwania leczenia najczęstszymi była obwodowa neuropatia czuciowa (6%) oraz ruchowa (3%). Podanie leku zostało opóźnione z powodu AE u 47% pacjentów i wśród zdarzeń najczęściej opóźniających podanie BV były neutropenia (16%) oraz obwodowa neuropatia czuciowa (13%). Redukcja dawki BV z 1,8 do 1,2 mg/kg wystąpiła u 11% pacjentów i wśród AE najczęściej do tego prowadzących była obwodowa neuropatia czuciowa (10 pacjentów). 1 pacjent miał zredukowaną dawkę BV z powodu trombocytopenii w stopniu 4. Nie stwierdzono zgonów związanych z podaniem BV.

Badania nad sALCL

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym w badaniu była neuropatia obwodowa wszystkich typów – wystąpiła u ok. 53% pacjentów. Raportowano obwodową neuropatię czuciową (41%), parestezje (70%), neuralgie (5%), obwodowe neuropatie ruchowe (5%), odczuwanie palenia (2%) i polineuropatie (2%). 14% osób miało obwodową neuropatię głównie czuciową stopnia 3, nikt nie zgłosił neuropatii stopnia 4. Mediana czasu do wystąpienia neuropatii obwodowej w jakimkolwiek stopniu wyniosła 13,3 tyg., do wystąpienia w stopniu 2 – 16,9 tyg., a do wystąpienia w stopniu 3 – 28,4 tyg. Całkowite ustąpienie wszystkich objawów wystąpiło u 48% pacjentów, a mediana czasu do polepszenia lub wyzdrowienia wyniosła 9,9 tyg. (zakres 0,3 – 32,9). Nie stwierdzono czynników predysponujących do rozwoju tego zaburzenia na wejściu pacjentów do badania.

Ogółem, 60% pacjentów doświadczyło AE w stopniu 3 lub większym. Oprócz obwodowej neuropatii czuciowej, najczęstszymi AE w stopniu 3 lub większym były zaburzenia laboratoryjne: neutropenia (21%), trombocytopenia (14%) i anemia (7%).

24% pacjentów przerwało leczenie z powodu AE. Spośród AE prowadzących do przerwania leczenia najczęstszymi była obwodowa neuropatia czuciowa, pozostałe występowały u nie więcej niż 1 pacjenta. Podanie leku zostało opóźnione z powodu AE u 40% pacjentów i wśród zdarzeń najczęściej opóźniających podanie BV były obwodowa neuropatia czuciowa (14%) oraz neutropenia (12%). Redukcja dawki BV z 1,8 do 1,2 mg/kg wystąpiła u 12% pacjentów i wśród AE najczęściej do tego prowadzących była obwodowa neuropatia czuciowa (4 pacjentów). 2 pacjentów po redukcji dawki ostatecznie przerwało leczenie z powodu tego zdarzenia. Nie stwierdzono zgonów związanych z podaniem BV.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza ekonomiczna dla HL

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektów zdrowotnych oraz efektywności kosztowej leczenia HL za pomocą Adcetris. Zastosowano analizę kosztów-użyteczności. Porównywane interwencje to BV vs chemioterapia +/- radioterapia (CHT +/- RT) i BV vs chemioterapia +/- radioterapia z allogenicznym przeszczepem szpiku (CHT +/- RT + RICalloSCT). Analizę wykonano w perspektywie płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent) w 40-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne.

Model ekonomiczny został zbudowany w oparciu o wyniki badania Younes 2012. W modelu porównywane technologie oceniano w dwóch populacjach: pacjentów kwalifikujących się do allogenicznego przeszczepu szpiku oraz pacjentów niekwalifikujących się do allogenicznego przeszczepu szpiku. W pierwszej populacji porównywano trzy interwencje: BV, CHT +/- RT oraz CHT +/- RT + RICalloSCT. W drugiej populacji porównywano: BV oraz CHT +/- RT.

Wśród głównych ograniczeń analizy ekonomicznej można wskazać fakt, że wnioskodawca w ramach przeglądu systematycznego w analizie klinicznej nie odnosił się do komparatorów przedstawionych w analizie ekonomicznej. Z powyższego wynika, iż nie można zweryfikować poprawności przedstawionych przez wnioskodawcę danych dotyczących ich efektywności klinicznej. Ponadto, wnioskodawca w swoich analizach nie przyjmuje identycznych komparatorów, stąd nie można stwierdzić, iż dokonano porównania z właściwym. Analiza wytycznych klinicznych pokazuje, iż we wnioskowanej populacji pacjentów można stosować m.in. CHT +/- RT, RT, alloSCT, leczenie paliatywne. Wnioskodawca przedstawił w analizie ekonomiczne komparatory łączone (z trzech pierwszych), natomiast pominął leczenie paliatywne. Jednocześnie analizę ekonomiczną jest niespójna z analizą wpływu na budżet, w której wskazano, iż brentuksymab nie będzie zastępował żadnej technologii.

Dodatkowo, w związku z faktem, że wnioskodawca nie przedstawił w analizie klinicznej wyników dla pacjentów z HL po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia, wnioskowanie o efektywności kosztowej BV w tej kohorcie jest obciążone dużą niepewnością, związaną z ekstrapolacją skuteczności BV z kohorty pacjentów z HL po ASCT na wyżej wymienioną.

Wg modelu wnioskodawcy stosowanie BV w miejsce CHT +/- RT wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 1,24 QALY, przy koszcie stosowania wyższym o [redacted] w perspektywie wspólnej. Przekłada się to na ICUR = [redacted]. Wg modelu wnioskodawcy stosowanie BV w miejsce CHT +/- RT + RICalloSCT wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 0,50 QALY, przy koszcie stosowania wyższym o [redacted] w perspektywie wspólnej (NFZ + pacjent). Przekłada się to na ICUR = [redacted].

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej i proggu opłacalności wynoszącym 105 801 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Adcetris wynosi z perspektywy wspólnej [redacted].

Dodatkowo, wnioskodawca przedstawił oszacowania CZN wynikającej z porównania wartości CUR stosowanych technologii. Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Adcetris wynosi z perspektywy wspólnej [redacted].

W związku z ograniczeniami odnośnie wyboru komparatorów analitycy Agencji przeprowadzili, na podstawie modelu wnioskodawcy, porównanie BV vs RICalloSCT. [redacted]

Ponadto, w związku z zachowaniem art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji oraz faktem nieprzedstawienia przez wnioskodawcę wycień na podstawie w/w artykułu, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne. [redacted]

Analiza ekonomiczna dla HL

Wnioskodawca nie przedstawił analizy ekonomicznej dla zastosowania BV u pacjentów z sALCL.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy była ocena obciążeń budżetowych NFZ związanych z finansowaniem ze środków publicznych preparatu Adcetris. Wielkość populacji docelowej wyznaczono w trzech subpopulacjach:

- z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina po ASCT,
- z nawrotowym lub opornym na leczenie HL, po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia,
- z nawrotowym lub opornym na leczenie sALCL.

Przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólną (NFZ + pacjent) w 6-letnim horyzoncie czasowym (od 2014 roku do 2019 roku). W analizie uwzględniono koszt nabycia leków (brentuksymab), koszty podania leków i monitorowania terapii oraz koszty leczenia działań niepożądanych. Rozważono dwa scenariusze: istniejący: aktualnie realizowany, bez refundacji Adcetris i nowy – po wprowadzeniu Adcetris do programu lekowego. W ramach analizy kosztów liczbę cykli i zużycie brentuksymabu na cykl, oszacowano na podstawie danych z badań Younes 2012 (dla HL) oraz Pro 2012 (dla sALCL).

Jednym z głównych ograniczeń przedstawionej analizy był brak w analizie wnioskodawcy szczegółowego (możliwego do zweryfikowania) opisu sposobu wyznaczenia populacji pacjentów (na podstawie chorobowości) na podstawie badań, nieuwzględnienie technologii opcjonalnych w związku z założeniem iż brentuksymab nie zastąpi żadnej z nich, oszacowania przeprowadzane na podstawie opinii jedynie 2 ekspertów czy założenie, iż w pierwszym roku do programu wejdzie 50% chorych oszacowanych na bazie zapadalności – o ile to założenie nie budzi wątpliwości analityków Agencji, o tyle właściwym wydaje się włączenie pozostałych 50% chorych w kolejnych latach analizy, czego wnioskodawca nie robi, zaniżając tym samym oszacowaną populację.

Jednymi z najistotniejszych czynników wpływających na wyniki analizy wpływu na budżet jest liczba leczonych pacjentów oraz koszt brentuksymabu. W przypadku kosztów brentuksymabu liczbę cykli i zużycie brentuksymabu na cykl, oszacowano na podstawie danych z badań Younes 2012 (dla HL) oraz Pro 2012 (dla sALCL). Nie jest możliwe przewidzenie, jakie wartości przyjmą te parametry w rzeczywistej praktyce klinicznej, w związku z czym należy uznać podejście wnioskodawcy za właściwe (w tym momencie).

Jednocześnie oszacowania populacyjne podlegają kilku istotnym ograniczeniom (pominięcie chorych, oszacowania ekspertów), co potencjalnie może mieć duży wpływ na wyniki analizy.

Wg analizy wnioskodawcy, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu Adcetris ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych, dodatkowe koszty ponoszone przez płatnika publicznego w wariantcie prawdopodobnym wyniosą odpowiednio w [REDACTED]

Przedstawiona warianty skrajne wskazują natomiast, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu Adcetris ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych, dodatkowe wydatki płatnika publicznego będą wynosiły w przybliżeniu odpowiednio w [REDACTED]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych w odniesieniu do zastosowania BV w rozpatrywanych populacjach chorych.

Uwagi dodatkowe

[REDACTED]

14. Źródła

Piśmiennictwo

- ChPL Adcetris** http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121025124324/anx_124324_pl.pdf
- EPAR Adcetris** http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002455/WC500135054.pdf
- Decyzja EC** http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121025124324/dec_124324_pl.pdf
- Labelling Adcetris** http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125388s000,125399s000lbl.pdf
- FDA Adcetris Approval 2011** http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/125388Orig1s000Approv.pdf
- Problem zdrowotny**
- Szczeklik 2012** Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012. Wyd. Medycyna Praktyczna. Kraków 2012. 1656-1667, 1670-1675
- PTOK 2011 HL** http://onkologia.zalecenia.med.pl/tom2/ptok_1_2011_11_Chloniak_hodgkina.pdf
- PTOK 2011 sALCL** http://onkologia.zalecenia.med.pl/tom2/ptok_1_2011_12_Zalecenia_postepowania_w_nowotworach_z_komorkami_T_i_NK.pdf
- Kordek 2007** Kordek R. Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy. Wyd. Via Medica. Gdańsk 2007. 292-297
- Kurczab 2011** Kurczab P. Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek – trzy różne jednostki chorobowe. Onkol. Prakt. Klin. 2011, 7(3), 146-151
- ESMO 2011** http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/suppl_6/vi55.full.pdf+html
- NCCN 2013 HL** http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf
- BCSH 2010** <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2011.08651.x/full>
- ISH 2009** <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2663619/>
- IHIT 2011** <http://www.ihit.waw.pl/chloniak-anaplastyczny-z-duzych-limfocytow.html>
- ITLP 2008** International Peripheral T-Cell and Natural Killer/T-Cell Lymphoma Study: Pathology Findings and Clinical Outcomes, International T-Cell Lymphoma Project, J Clin Oncol 2008; 26:4124-4130
- Rekomendacje kliniczne – HL**
- PTOK 2011 HL** http://onkologia.zalecenia.med.pl/tom2/ptok_1_2011_11_Chloniak_hodgkina.pdf (dostęp 10.07.2013)
- NCCN 2013 HL** http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf (dostęp 10.07.2013)
- ESMO 2011** http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/suppl_6/vi55.full.pdf+html (dostęp 10.07.2013)
- ISH 2009** <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2663619/> (dostęp 10.07.2013)
- AHRQ 2012** http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/tasks/sites/ehc/assets/File/CrossCutting_Hi_Impact.pdf (dostęp 05.07.2013)
- Rekomendacje kliniczne – sALCL**
- PTOK 2011 sALCL** http://onkologia.zalecenia.med.pl/tom2/ptok_1_2011_12_Zalecenia_postepowania_w_nowotworach_z_komorkami_T_i_NK.pdf (dostęp 10.07.2013)
- NCCN 2013 sALCL** http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf (dostęp 10.07.2013)
- BCSH 2010** <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2011.08651.x/full> (dostęp 10.07.2013)
- Badania pierwotne – HL**
- Younes 2012** 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
- Rothe 2012** 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.
- Gopal 2012** 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
- Younes 2010** 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
- Fanale 2012** 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
- Badania pierwotne – sALCL**
- Pro 2012** 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

Inne

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

Rekomendacje refundacyjne

SMC 2012 http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/845_12_brentuximab_vedotin_Adcetris/brentuximab_vedotin_Adcetris (dostęp 23.07.2013)

AWMSG 2013 <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1255> (dostęp 23.07.2013)

15. Załączniki

Zał. 1. Brentuksymab vedotin (Adcetris®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek, Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa, Marzec 2013, [REDACTED]

Zał. 2. Brentuksymab vedotin (Adcetris®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek, Analiza kliniczna, Warszawa, Marzec 2013, [REDACTED]

Zał. 3. Brentuksymab vedotin (Adcetris®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek, Analiza ekonomiczna, [REDACTED] Warszawa, Marzec 2013

Zał. 4. Brentuksymab vedotin (Adcetris®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek, Analiza wpływu na budżet, [REDACTED], Warszawa, Marzec 2013

Zał. 5. Uzupełnienia przekazane zbiorczo do w/w dokumentów: Brentuksymab vedotin (Adcetris®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek, UZUPEŁNIENIE [REDACTED] Warszawa, czerwiec 2013.