



IGNORANTIA NOCET

Adcetris<sup>®</sup> (brentuksymab vedotin) w leczeniu dorosłych oraz dzieci od 12 r.ż. chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina CD30+ oraz układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek

ANALIZA KLINICZNA

Wersja 1.1

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 22 542 41 54  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
Takeda Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 22 września 2015

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Kontrola jakości;</li> <li>⊗ Kontrola merytoryczna;</li> </ul>
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>⊗ Kontrola obliczeń;</li> </ul>
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>⊗ Opracowywanie wyników, podsumowania i wniosków końcowych;</li> <li>⊗ Opis ograniczeń i dyskusji;</li> </ul>
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ Opracowywanie wyników;</li> </ul>
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ Opracowywanie wyników;</li> </ul>
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Kontrola obliczeń.</li> </ul>

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Takeda Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>11</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>14</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>24</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>24</b>
<b>I. CHŁONIAK HODGKINA .....</b>	<b>27</b>
<b>3. Przegląd systematyczny .....</b>	<b>27</b>
3.1. Źródła danych .....	27
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	27
3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne .....	28
3.3.1. Strategia wyszukiwania .....	28
3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	29
3.3.3. Badania włączone .....	30
3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	32
3.4.1. Strategia wyszukiwania .....	32
3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	33
3.4.3. Badania włączone .....	37
3.5. III etap przeglądu – badania pierwotne.....	41
3.5.1. Strategia wyszukiwania .....	41
3.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	42
3.5.3. Badania włączone .....	45

---

---

3.6. Ocena jakości badań.....	47
3.7. Analiza statystyczna.....	47
3.8. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych.....	50
3.9. Włączone badania pierwotne .....	53
3.9.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych .....	53
3.9.2. Punkty końcowe .....	72
3.9.3. Ocena homogeniczności .....	92
<b>4. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin u chorych na HL .</b>	<b>92</b>
4.1. Ocena skuteczności brentuksymabu vedotin w populacji dorosłych .....	92
4.1.1. Zgony.....	93
4.1.2. Czas przeżycia całkowitego .....	95
4.1.3. Czas przeżycia wolny od progresji choroby.....	97
4.1.4. Odpowiedź na leczenie .....	100
4.1.5. Allo-SCT po leczeniu (BV lub BEN).....	108
4.2. Podsumowanie oceny skuteczności brentuksymabu vedotin w populacji dorosłych	109
4.3. Ocena bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w populacji dorosłych .....	111
4.3.1. Zgony związane z leczeniem.....	112
4.3.2. Działania niepożądane .....	112
4.3.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	115
4.3.4. Zdarzenia niepożądane.....	116

---

---

4.4. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w populacji dorosłych.....	140
4.5. Ocena skuteczności brentuksymabu vedotin w populacji mieszanej (dorośli oraz dzieci) .....	142
4.5.1. Zgony.....	143
4.5.2. Czas przeżycia całkowitego .....	144
4.5.3. Czas przeżycia wolny od progresji choroby.....	148
4.5.4. Odpowiedź na leczenie .....	151
4.5.5. Allo-SCT po leczeniu (BV).....	160
4.6. Podsumowanie oceny skuteczności brentuksymabu vedotin w populacji mieszanej (dorośli oraz dzieci) .....	163
4.7. Ocena bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w populacji mieszanej (dorośli i dzieci) .....	166
4.7.1. Zgony związane z leczeniem.....	166
4.7.2. Ciężkie działania niepożądane oraz działania niepożądane .....	167
4.7.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane .....	172
4.8. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w populacji mieszanej (dorośli i dzieci) .....	184
<b>5. Dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin u chorych na HL .....</b>	<b>186</b>
5.1. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w populacji dorosłych na podstawie badania I fazy (eskalacji dawki) .....	187
5.1.1. Ocena skuteczności .....	187
5.1.2. Ocena bezpieczeństwa .....	188

---

---

5.2. Podsumowanie oceny brentuksymabu vedotin skuteczności i bezpieczeństwa w populacji dorosłych na podstawie badania I fazy (eskalacji dawki) .....	191
5.3. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w populacji dorosłych na podstawie badania randomizowanego .....	192
5.3.1. Ocena skuteczności .....	193
5.3.2. Ocena bezpieczeństwa .....	198
5.4. Podsumowanie skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w populacji dorosłych na podstawie badania randomizowanego.....	208
5.5. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin jako terapii ratunkowej zastosowanej przed allo-SCT w populacji dorosłych .....	210
5.5.1. Ocena skuteczności .....	211
5.5.2. Ocena bezpieczeństwa .....	218
5.6. Podsumowanie oceny skuteczności i bezpieczeństwa .....	222
<b>II. CHŁONIAK ANAPLASTYCZNY Z DUŻYCH KOMÓREK (ALCL) .....</b>	<b>226</b>
<b>6. Przegląd systematyczny .....</b>	<b>226</b>
6.1. Źródła danych .....	226
6.2. Selekcja odnalezionych badań.....	226
6.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne .....	227
6.3.1. Strategia wyszukiwania .....	227
6.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	228
6.3.3. Badania włączone .....	229
6.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	231
6.4.1. Strategia wyszukiwania .....	231

---

---

6.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	232
6.4.3. Badania włączone .....	235
6.5. III etap przeglądu – badania pierwotne.....	238
6.5.1. Strategia wyszukiwania .....	238
6.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	239
6.5.3. Badania włączone .....	241
6.6. Ocena jakości badań.....	243
6.7. Analiza statystyczna.....	243
6.8. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych.....	244
6.9. Włączone badania pierwotne .....	247
6.9.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych .....	247
6.9.2. Punkty końcowe .....	253
6.9.3. Ocena homogeniczności .....	260
<b>7. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w populacji mieszanej (dorośli i dzieci) .....</b>	<b>260</b>
7.1. Ocena skuteczności brentuksymabu vedotin w populacji mieszanej (dorośli i dzieci) .....	260
7.1.1. Zgony.....	261
7.1.2. Czas przeżycia całkowitego .....	262
7.1.3. Progresa choroby lub zgon.....	263
7.1.4. Odpowiedź na leczenie .....	264
7.1.5. Allo-SCT po leczeniu (BV).....	268

---

---

7.2. Podsumowanie oceny skuteczności brentuksymabu vedotin w populacji mieszanej (dorośli i dzieci) .....	269
7.3. Ocena bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w populacji mieszanej (dorośli i dzieci) .....	270
7.3.1. Zgony związane z leczeniem.....	271
7.3.2. Ciężkie działania niepożądane .....	271
7.3.3. Działania niepożądane .....	273
7.3.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	273
7.3.5. Zdarzenia niepożądane .....	277
7.4. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w populacji mieszanej (dorośli i dzieci) .....	282
<b>8. Dodatkowa ocena skuteczności brentuksymabu vedotin w populacji mieszanej (dorośli i dzieci) .....</b>	<b>283</b>
8.1. Zgony.....	283
8.2. Czas przeżycia całkowitego .....	283
8.3. Czas przeżycia wolny od progresji choroby .....	285
<b>9. Podsumowanie skuteczności brentuksymabu vedotin w populacji mieszanej (dorośli i dzieci) .....</b>	<b>287</b>
<b>10. Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin (HL oraz ALCL) ..</b>	<b>287</b>
10.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL .....	287
10.1.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności .....	287
10.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych.....	291
10.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie wydanym przez FDA .....	293
<b>11. Ograniczenia.....</b>	<b>294</b>

---



---

<b>12. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>298</b>
12.1. HL .....	298
12.2. ALCL.....	309
<b>13. Dyskusja .....</b>	<b>313</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>322</b>
14.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne .....	322
14.2. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań .....	326
14.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....	328
14.3.1. I etap (HL oraz ALCL) .....	328
14.3.2. II i III etap (HL) .....	329
14.3.3. II i III etap (ALCL) .....	338
14.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	348
14.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy bezpieczeństwa i skuteczności u chorych na HL.....	349
14.5.1. Badania włączone do głównej oceny skuteczności i bezpieczeństwa BV .....	349
14.5.2. Badania włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa i skuteczności BV .....	370
14.5.3. Badania włączone do głównej oceny bezpieczeństwa i skuteczności komparatorów.....	380
14.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy bezpieczeństwa i skuteczności u chorych na sALCL.....	417
14.6.1. Badania włączone do głównej oceny skuteczności i bezpieczeństwa BV .....	417
14.6.2. Badania włączone do głównej oceny skuteczności i bezpieczeństwa ASCT .....	420

---

---

14.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów (HL).....	428
14.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów (ALCL) .....	434
14.9. Skale oceny jakości badań.....	437
<b>15. Spis tabel .....</b>	<b>441</b>
<b>16. Spis rysunków .....</b>	<b>451</b>
<b>17. Bibliografia.....</b>	<b>452</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ABVD	ang. <i>adriamycin (A), bleomycin (B), vinblastine (V), decarbazine (D)</i> – schemat chemioterapii składający się z doksorubicyny, bleomycyny, winblastyny, dekarbazyny
ALAT	aminotransferaza alaninowa
ALCL	ang. <i>anaplastic large cell lymphoma</i> – chłoniak anaplastyczny z dużych komórek
ALK	ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i> – kinaza chłoniaka anaplastycznego
allo-SCT	ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i> – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ASCT	ang. <i>autologous stem cell transplant</i> – autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
AspAT	aminotransferaza asparaginowa
ATG	ang. <i>anti-thymocyte globulin</i> – globulina antytymocytowa
BEAC	ang. <i>carmustine (B), etoposide (E), cytarabine (A), cyclophosphamide (C)</i> – schemat chemioterapii składający się z karmustyny, etopozydu, cytarabiny, cyklofosfamidu
BEAM	ang. <i>carmustine (B), etoposide (E), cytarabine (A), melphala (M)</i> – schemat chemioterapii składający się z karmustyny, etopozydu, cytarabiny, melfalanu
BEN	bendamustyna
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
BV	brentuksymab vedotin
CD	ang. <i>cluster of differentiation</i> – antygen różnicowania komórkowego
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CHEM	chemioterapia
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CR	ang. <i>complete response/remission</i> – całkowita odpowiedź na leczenie
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CRu	ang. <i>unconfirmed complete response</i> – niepotwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – kryteria stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych
DHAP	ang. <i>dexamethasone (DH), cytarabine (A), cisplatin (P)</i> – schemat chemioterapii składający się z deksametazonu, cytarabiny oraz cisplatyny
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group performance status</i> – skala sprawności według Wschodniej Kooperatywnej Grupy Onkologicznej pozwalająca określić stan ogólny oraz jakość życia chorego na chorobę nowotworową
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Skrót	Rozwinięcie
FDG-PET	ang. <i>fludeoxyglucose positron emission tomograph</i> – pozytonowa tomografia emisyjna z wykorzystaniem deoksyglukozy
G-CSF	ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i> – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
GEM	gemcytabina
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
GVD	ang. <i>gemcitabine (G), vinorelbine (V), pegylated liposomal formulation of doxorubicin (D)</i> – schemat chemioterapii składający się z gemcytabiny, winorelbiny, liposomalnej pegylowanej doksorubicyny
GVHD	ang. <i>graft-versus-host disease</i> – choroba-przeszczep przeciwko gospodarzowi
HDC	ang. <i>high-dose chemotherapy</i> – chemioterapia wysokodawkowa
HDT	ang. <i>high-dose therapy</i> – terapia wysokodawkowa
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HL	ang. <i>Hodgkin's lymphoma</i> – chłoniak Hodgkina
HLA	ang. <i>human leukocyte antigen</i> – ludzki antygen leukocytarny
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	ang. <i>intravenous</i> – infuzja dożylna
ICE	ang. <i>ifosfamide (I), carboplatin (C), etoposide (E)</i> – schemat chemioterapii składający się z ifosfamidu, karboplatyny, etopozydu
IGEV	ang. <i>ifosfamide (I), gemcitabine (G), prednisone (E), vinorelbine (V)</i> – schemat chemioterapii składający się z ifosfamidu, gemcytabiny, winorelbiny, prednizonu
IPI	ang. <i>International Prognostic Index</i> – Międzynarodowy Indeks Prognostyczny
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
LSZP	Leczenie Szpitalne
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
mies.	miesiąc
MMAE	ang. <i>monomethyl auristatin E</i> – aurystatyna E jednometylowana
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/o	wynik nieosiągnięty
NHL	ang. <i>Non-Hodgkin's Lymphoma</i> – chłoniak innego typu niż chłoniak Hodgkina
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Skrót	Rozwinięcie
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
NPP	ang. <i>Named Patient Programme</i> - Program Indywidualnego Leczenia Pacjentów
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ORR	ang. <i>objective response rate</i> – obiektywna odpowiedź na leczenie
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PD	ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby
PET	ang. <i>positron emission tomography</i> – pozytonowa tomografia emisyjna
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PML	ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i> – postępująca wielogniskowa leukoencefalopatii
PR	ang. <i>partial response</i> – częściowa odpowiedź na leczenie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
PTCL	ang. <i>peripheral T-cell lymphoma</i> – chłoniak z obwodowych komórek T
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RIC	ang. <i>reduced-intensity conditioning</i> – kondycjonowanie o zredukowanej intensywności
RT	radioterapia
sALCL	ang. <i>systemic anaplastic large cell lymphoma</i> – układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek
SD	ang. <i>stable disease</i> – stabilizacja choroby
TBI	ang. <i>total body irradiation</i> – radioterapia całego ciała
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
TK	tomografia komputerowa
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VIN	winorelbina
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

---

## Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Adcetris® (brentuksymab vedotin, BV) stosowanego w leczeniu dorosłych oraz dzieci od 12 r.ż. chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina CD30+ oraz układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

### METODYKA

W ramach analizy klinicznej wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

### WYBÓR KOMPparatorów I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania brentuksymabu vedotin oceniono względem chemioterapii paliatywnej lub chemioterapii ratunkowej ± radioterapia (RT) ± przeszczepienie allogeniczne w populacji chorych na chłoniaka Hodgkina oraz chemioterapii paliatywnej lub chemioterapii ratunkowej ± RT ± przeszczepienie autologiczne w populacji chorych na układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek.

W obu populacjach docelowych wskazywana chemioterapia ratunkowa oraz przeszczepienie należy postrzegać jako proces nie zaś jako osobne terapie. Proces ten, którego ostatecznym celem jest odbudowa zdrowego szpiku i wyleczenie chorego, składa się na zastosowanie chemioterapii ratunkowej ± RT, następnie zastosowanie leczenia kondycjonującego z następującym po nim przeszczepieniem.

---

Wybór i opis komparatorów (technologii opcjonalnych), z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych oraz określeniem sposobu i poziomu ich finansowania przedstawiono w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*.

Odnaleziono 2 przeglądy systematyczne spełniające kryteria interwencji i obu analizowanych populacji (HL oraz sALCL). Włączone do analizy przeglądy to: *Hintringer 2012* oraz *Minich 2012*. Pomimo tego, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji, zdecydowano o wyszukaniu badań pierwotnych, gdyż zakres czasowy wyszukiwania włączonych przeglądów obejmował badania opublikowane nie później niż w styczniu 2012 roku, w związku z czym mogą być one nieaktualne. Dodatkowo przeglądy te opierały się wyłącznie na danych z pojedynczych badań oraz abstraktów z badań. Ponadto, ze względu na fakt, iż brentuksymabu vedotin jest innowacyjną technologią medyczną spodziewano się nowych, bardziej aktualnych danych.

## HL

Do analizy klinicznej włączono 10 badań jednoramiennych (eksperymentalnych lub obserwacyjnych) dla brentuksymabu vedotin: w tym 5 badań dla populacji dorosłych: *Garciaz 2013*, *Gibb 2013*, *Han 2013*, *Sasse 2013* oraz *Rothe 2012*, a także 5 badań dla populacji mieszanej (dzieci i dorośli): *Kahraman 2014*, *Salihoglu 2014*, *Yang 2014*, *Zinzani 2013* oraz *Younes 2012* (wraz z publikacją *Gopal 2015*). Spośród włączonych publikacji, zidentyfikowano 6 publikacji z Programów Indywidualnego Leczenia Pacjentów (ang. *Named Patient Programme*) z Włoch (badanie *Zinzani 2013*), Wielkiej Brytanii (badanie *Gibb 2013*), Niemiec (badanie *Rothe 2012* oraz badanie *Sasse 2013*), z Turcji (badanie *Salihoglu 2014*), a także krajów azjatyckich (badanie *Yang 2014*).

Ponadto, do analizy włączono 1 publikację zawierającą dodatkowe wyniki dla włączonego badania niezakończonego *Younes 2012*: publikację *EMA 2012*.

Tymczasem, do dodatkowej oceny bezpieczeństwa i skuteczności włączono 1 badanie I fazy (eskalacji dawki) – badanie *Younes 2010*, 1 badanie randomizowane *AETHERA* (publikacja *Moskowitz 2015*) porównujące BV z placebo w populacji chorych na HL z ryzykiem nawrotu lub progresji choroby po ASCT oraz 2 badania dotyczące oceny leczenia BV jako terapii ratunkowej z następującym po nim przeszczepieniem allogenicznym – badania *Chen 2014* oraz *Chen 2012*.

Uznano że badanie obserwacyjne z historyczną grupą kontrolną, dotyczące terapii BV + allo-SCT oraz badanie *AETHERA* będące badaniem w toku, przeprowadzonym w populacji niezgodnej z populacją docelową nie mogą samodzielnie stanowić podstawy porównania pośredniego. Nie odnaleziono jednocześnie innych badań z grupą kontrolną dla BV, w związku z czym zdecydowano o wykonaniu zestawienia odnalezionych wyników badań z odpowiednimi danymi dla komparatorów.

Dla wybranych komparatorów włączono publikacje z 15 badań jednoramiennych lub z pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną (eksperymentalnych lub obserwacyjnych), w tym 11 badań dla populacji dorosłych: *Corazzelli 2013*, *Ghesquieres 2013*, *Martinez 2013*, *Moskowitz 2013*, *Sarina 2010*, *Robinson 2009*, *Oki 2008*, *Thomson 2008*, *Validire 2008*, *Bartlett 2007* i *Venkatesh 2004* oraz 4 dla populacji mieszanej (dzieci i dorośli): *Marcais 2013*, *Cole 2009*, *Devetten 2009* i *Sureda 2008*.

W powyżej włączonych badaniach oceniano skuteczność i bezpieczeństwo następujących komparatorów: chemioterapia ± RT – 10 badań (*Bartlett 2007*, *Cole 2009*, *Validire 2008*, *Oki 2008*, *Venkatesh 2004*, *Corazzelli 2013*, *Ghesquieres 2013*, *Moskowitz 2013*, *Martinez 2013* oraz *Thomson 2008*) oraz allo-SCT – 5 badań (*Marcais 2013*, *Sarina 2010*, *Devetten 2009*, *Robinson 2009*, *Sureda 2008*).

Dodatkowo, w wyniku przeszukania publikacji na stronach FDA, EMA i URPLWMIPB odnaleziono 2 publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, tj. *Charakterystykę Produktu Leczniczego Adcetris®* oraz dokument wydany przez FDA w 2014 roku.

## **ALCL**

Do analizy włączono 1 badanie eksperymentalne jednoramienne *Pro 2012* (badanie niezakończone) dla brentuksymabu vedotin.

Ponadto do analizy włączono również 1 publikację zawierającą dodatkowe wyniki dla włączonego niezakończonego badania *Pro 2012* – publikacja *EMA 2012*, a także 2 abstrakty konferencyjne przedstawiające wyniki dla dłuższego okresu obserwacji dla badania *Pro 2012* – abstrakty konferencyjne *Pro 2014a* i *Pro 2014b*.

Podobnie jak w przypadku HL, ze względu na brak odpowiednich badań z grupą kontrolną, w celu porównania z komparatorami zdecydowano o wykonaniu zestawienia badań jednoramiennych.



Dla wybranych komparatorów włączono 4 jednoramienne badania retrospektywne: *Fukano 2014*, *Smith 2007*, *Jantunen 2004*, *Zamkoff 2004*, oceniające ASCT w populacji chorych na ALCL.

Zgodnie z założeniami niniejszego opracowania w ramach komparatorów uwzględniono również chemioterapię ± RT, jednakże w trakcie selekcji badania dotyczące tego komparatora zostały wykluczone z powodu niespełnienia kryteriów włączenia do niniejszej analizy.

Ze względu na rozbieżności w okresach obserwacji (leczenia) odnalezionych publikacji wykonanie porównania wyników dla brentuksymabu vedotin względem komparatorów cechującego się wysoką wiarygodnością w obu populacjach docelowych było ograniczone. Dlatego w niniejszym raporcie przygotowano zestawienie odnalezionych wyników dla analizowanej technologii oraz komparatorów, przy czym miało ono charakter w dużej mierze poglądowy, a jego celem było wykazanie ogólnego efektu działania ocenianych interwencji.

## **SKUTECZNOŚĆ**

### **HL**

#### **Populacja dorosłych**

W ramach przeprowadzonej analizy wykazano, iż u chorych przyjmujących BV prawdopodobieństwo rocznego przeżycia całkowitego (OS) było wyższe w porównaniu do komparatorów i wyniosło 69%-83%. U chorych, u których przeprowadzono allo-SCT wyniosło 67%-69%, natomiast u chorych poddanych chemioterapii było najniższe – 59%-65%.

Analiza w podgrupach BV wykazała, iż prawdopodobieństwo rocznego OS było wysokie zarówno w grupie po uprzednim przeszczepieniu, jak i u chorych, u których nie przeprowadzono przeszczepienia – 85% i 71%.

U chorych przyjmujących BV prawdopodobieństwo rocznego przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) było również wyższe w porównaniu do komparatorów i wyniosło 43%-67%, u chorych leczonych z wykorzystaniem allo-SCT wyniosło 39%- 41%, tymczasem u chorych poddanych chemioterapii było najniższe –11%-24%.

Analiza w podgrupach BV wykazała, iż prawdopodobieństwo rocznego PFS było wysokie w grupie po uprzednim przeszczepieniu oraz u chorych, u których nie przeprowadzono przeszczepienia – 78% i 50%.

W odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby jego mediana u chorych leczonych BV wyniosła od 5,1 do 8 mies., tymczasem u chorych leczonych chemioterapią 6,4 mies. (wyniki dla zbliżonych okresów obserwacji wynoszących około 12 miesięcy). W przypadku allo-SCT mediana PFS była dostępna jedynie dla 24-miesięcznego okresu obserwacji i wynosiła 7 miesięcy.

W populacji dorosłych chorych przyjmujących brentuksymab vedotin w najdłuższym okresie obserwacji obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) odnotowano u 60-72%. W populacji chorych leczonych chemioterapią odsetek chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie wyniósł 20%. W ramach analizowanych badań dla allo-SCT nie oceniono ORR.

Ocena w podgrupach wykazała, iż u chorych stosujących BV po uprzednim ASCT, ORR odnotowano u 70% chorych, a u chorych, u których nie przeprowadzono ASCT u 50-58%. Tymczasem u chorych leczonych chemioterapią w grupie po uprzednim ASCT odsetek chorych z ORR wyniósł 57,7%.

Dodatkowo w części analizowanych badań dla BV wskazano, iż po zakończeniu terapii chorzy mogli zostać poddani przeszczepieniu (w tym allogenicznemu). Większość przeszczepień podejmowano u chorych z CR lub PR. Wykazano, iż terapia BV może być skuteczną terapią stosowaną przed konsolidującym przeszczepieniem allogenicznym. Tymczasem na podstawie jednego badania dla bendamustyny wykazano, iż BEN również może służyć jako terapia przed przeszczepieniem, przy czym autorzy badania wskazali, iż liczba chorych, u których przystąpiono do allo-SCT była niezadowolająca. Za główną przyczynę takiego rezultatu uznano brak trwałej odpowiedzi na terapię bendamustyną.

### **Populacja mieszana (dorośli i dzieci)**

Wykazano, iż u chorych przyjmujących BV prawdopodobieństwo rocznego OS było wyższe w porównaniu do komparatorów i wyniosło 67,2%-89%, u chorych leczonych chemioterapią prawdopodobieństwo rocznego OS wyniosło 86%, natomiast u chorych poddanych allo-SCT było najniższe – 56%. W przypadku prawdopodobieństwa trzyletniego OS u chorych stosujących BV, którzy osiągnęli CR było ono stosunkowo wysokie – 73% i 71%. Z kolei

prawdopodobieństwo trzyletniego OS ogółem u chorych, u których przeprowadzono allo-SCT wynosiło 63%.

Wykazano również, iż u chorych przyjmujących BV prawdopodobieństwo rocznego PFS było wyższe w porównaniu do komparatorów i wyniosło 32,8-58%, u chorych, u których przeprowadzono allo-SCT – 30%. W badaniach oceniających chemioterapię nie przedstawiono odpowiednich wyników umożliwiających dokonanie porównania. W przypadku prawdopodobieństwa trzyletniego PFS u chorych leczonych BV, którzy osiągnęli CR lub CR bez konsolidującej terapii allo-SCT, wyniosło ono odpowiednio 58% oraz 53%. Natomiast u chorych, u których przeprowadzono allo-SCT, w podgrupie chorych z CR prawdopodobieństwo trzyletniego PFS było nieco niższe i wyniosło 51%.

W odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby jego mediana u chorych leczonych BV wyniosła 5,6-12,5 miesięcy. Mediana PFS u chorych leczonych allo-SCT wyniosła 13 miesięcy. W badaniach oceniających chemioterapię nie przedstawiono odpowiednich wyników umożliwiających dokonanie porównania.

W badaniu *Younes 2012*, dla dłuższego okresu obserwacji wynoszącego niemal 3 lata (mediana 33,3 miesiące) wykazano także, iż w grupie około 25% chorych z ORR, w tym u 47% chorych z CR oraz 5% z PR odnotowano długookresową remisję choroby.

W populacji chorych przyjmujących brentuksymab vedotin odsetek chorych, u których odnotowano obiektywną odpowiedź wyniósł 32,4%-76,2%. Dla porównania w populacji chorych leczonych chemioterapią ORR raportowano ogółem u 76% chorych. W analizowanych badaniach dla allo-SCT w populacji mieszanej nie przedstawiono wyników dla odpowiedzi na leczenie.

Dodatkowo w części analizowanych badań dla BV wskazano, iż po zakończeniu terapii chorzy mogli zostać poddani przeszczepieniu (w tym allogenicznemu). Większość przeszczepień podejmowano u chorych z CR lub PR. Wykazano, iż terapia BV może być skuteczną terapią stosowaną przed konsolidującym przeszczepieniem allogenicznym, również z uwagi na utrzymującą się u części chorych długookresową remisję (dane na podstawie wyników z badania *Younes 2012* w dłuższym okresie obserwacji wynoszącym 33,3 miesiące).

## **ALCL**

Wykazano, iż u chorych przyjmujących BV prawdopodobieństwo rocznego OS wyniosło 70%, tymczasem prawdopodobieństwo OS u chorych, u których przeprowadzono ASCT od 34% do 85%. W odniesieniu do mediany PFS wykazano, iż u chorych przyjmujących BV mediana PFS wyniosła 13,3 miesięcy. Natomiast u chorych leczonych, u których przeprowadzono ASCT – 2,8 miesięcy.

W populacji chorych przyjmujących brentuksymab vedotin obiektywna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 86%, przy czym całkowita odpowiedź na leczenie u 60%. W populacji chorych, u których przeprowadzono ASCT odsetek chorych z CR wyniósł 50% (brak danych odnośnie ORR).

Warto podkreślić, iż w populacji chorych przyjmujących brentuksymab vedotin wykazano redukcję wielkości guza u 96% chorych, ustąpienie wszystkich objawów B u 82% z grupy chorych, u których ich obecność stwierdzono na początku badania oraz całkowite ustąpienie wszystkich zmian nowotworowych u 93% chorych, u których ich obecność stwierdzono na początku badania.

Dodatkowa ocena skuteczności dla dłuższego okresu obserwacji (46 miesięcy) dla badania oceniającego brentuksymab vedotin przeprowadzona na podstawie 2 abstraktów konferencyjnych potwierdziła skuteczność leczenia z zastosowaniem ocenianej interwencji. U chorych odnotowano wysokie prawdopodobieństwo czteroletniego OS ogółem – 64%.

Ponadto po zakończeniu terapii BV chorzy mogli zostać poddani przeszczepieniu (w tym allogenicznemu). Przeszczepienia przeprowadzono u chorych z CR. Mediany czasu odpowiedzi na leczenie u chorych poddanych allo-SCT oraz niepoddanych przeszczepieniu były zbliżone. Natomiast w dłuższym okresie obserwacji (mediana 46,3 miesięcy) wskazano, iż u chorych pozostających w długookresowej remisji po BV, u których przeprowadzono allo-SCT przeżycie całkowite wynosiło co najmniej 45 miesięcy.

## **BEZPIECZEŃSTWO**

Ze względu na rozbieżności w okresach raportowania punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa odstąpiono od przedstawiania w streszczeniu porównań BV względem wybranych komparatorów ponieważ mogą być one obciążone niepewnością. Poniżej przedstawiono jedynie profil bezpieczeństwa BV.

## **HL**

## Populacja dorosłych

Analiza wykazała, iż znaczna część zdarzeń niepożądanych<sup>1</sup> odnotowanych u chorych stosujących BV to zdarzenia o nasileniu 1. lub 2. stopnia. Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły odpowiednio u wszystkich chorych oraz u 36% chorych na HL (wyniki na podstawie 1 badania). Zdarzenia niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia odnotowano u 37,5% chorych (wyniki na podstawie 1 badania).

Zdarzeniem niepożądanym specyficznym dla BV względem komparatorów jest neuropatia obwodowa. Mimo że była często występującym zdarzeniem niepożądanym, należy pamiętać, że jest ona powszechna w przypadku leków hamujących podział mikrotubul.

## Populacja mieszana (dorosłych i dzieci)

W analizie wykazano, iż ciężkie działania niepożądane odnotowano u 14% chorych leczonych z wykorzystaniem BV, a działania niepożądane ogółem odnotowano u 92% chorych. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych (niezależnie od stopnia nasilenia) należały zmęczenie, obwodowa neuropatia czuciowa oraz nudności (wyniki na podstawie 1 badania). Ciężkie zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia nasilenia) wystąpiły u 25% chorych, przy czym ciężkie zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia odnotowano jedynie u pojedynczych chorych. W odniesieniu do oceny zdarzeń niepożądanych, wykazano iż zdarzenia niepożądane w 1. i 2., stopniu nasilenia odnotowano 44% chorych, natomiast w co najmniej 3. stopniu nasilenia u 56%. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych (niezależnie od stopnia nasilenia) zaliczono neuropatie obwodowe, obwodową neuropatię czuciową, ból głowy, zmęczenie, nudności.

## ALCL

Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona głównie na podstawie wyników z badania oceniającego BV w populacji 58 chorych. W ramach wyników z badań dla komparatorów włączonych do analizy przedstawiono jedynie wyniki dla 2 punktów końcowych (częstość występowania zgonów związanych z leczeniem oraz częstość występowania wtórnych nowotworów złośliwych), których brak w ocenie BV, stąd poniższe streszczenie dotyczy jedynie wyników bezpieczeństwa w odniesieniu do terapii brentuksymabem vedotin.

---

<sup>1</sup> Jako zdarzenie niepożądane definiowano każde zdarzenie, które nie jest definitywnie związane z leczeniem (czyli zdarzenia prawdopodobnie, możliwe lub mało prawdopodobnie związane z leczeniem a także zdarzenia w oczywisty sposób niezwiązane z leczeniem).

Analiza wykazała, iż ciężkie działania niepożądane ogółem odnotowano u 17% chorych, przy czym występowały one u pojedynczych chorych. Działania niepożądane odnotowano ogółem u około 91% chorych. U ponad 40% chorych stosujących BV odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane, przy czym żadne z raportowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych nie wystąpiło u więcej niż 3 chorych. Zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia nasilenia) wystąpiły u wszystkich chorych. Wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (niezależnie od stopnia nasilenia) raportowano neuropatię obwodową, obwodową neuropatię czuciową, nudności, zmęczenie oraz gorączkę.

### **DODATKOWA OCENA SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA (HL)**

W ramach dodatkowej analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii brentuksymabem vedotin w ramach badania I fazy (eskalacji dawki), badania randomizowanego *AETHERA* oceniającego brentuksymab vedotin względem placebo, a także 2 badań dotyczących oceny leczenia BV jako terapii ratunkowej z następującym po nim przeszczepieniem allogenicznym.

Dodatkowa analiza kliniczna potwierdziła wyniki skuteczności oraz bezpieczeństwa analizy głównej (wyniki z badania I fazy oraz badania *AETHERA*). Ponadto wykazano, iż terapia BV może być skuteczną terapią stosowaną przed konsolidującym przeszczepieniem allogenicznym. Zastosowanie BV + przeszczepienie allogeniczne wpływa na poprawę wyników w zakresie prawdopodobieństwa dwuletniego nawrotu lub progresji choroby oraz prawdopodobieństwa dwuletniego przeżycia wolnego od progresji choroby względem samego przeszczepienia. Wskazano również na brak negatywnego wpływu zastosowania BV na parametry przeszczepienia (brak wpływu na czas odzyskania poziomu płytek krwi, neutrofilii oraz odsetek chorych z chimeryzmem) oraz na częstość występowania ostrej oraz przewlekłej GVDH.

Należy zaznaczyć, że autorzy jednego z analizowanych badań (badanie *Chen 2012*) wskazali, że odpowiedź całkowitą u leczonych BV można uznać za długotrwałą, w związku z tym przypuszcza się, że w tej grupie chorych allo-SCT może nie przynieść dodatkowej istotnej korzyści związanej z przeszczepieniem. Większą korzyść z przeszczepienia mogą uzyskać chorzy z PR, u których czas trwania odpowiedzi jest krótszy i wymaga szybszej konsolidacji.

---

## **UZUPEŁNIAJĄCA OCENA BEZPIECZEŃSTWA (HL I ALCL)**

Na podstawie analizy specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności przedstawionych w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Adcetris®* oraz dokumentu FDA z 2014 roku dla brentuksymabu vedotin stwierdzono, że przy stosowaniu leku należy zachować ostrożność z powodu występowania m.in.: ciężkich zakażeń i zakażeń oportunistycznych, neuropatii obwodowej, toksyczności hematologicznej. Informacje te potwierdzają wyniki oceny profilu bezpieczeństwa przeprowadzonej w ramach niniejszej analizy w obu populacjach docelowych.

### **WNIOSKI**

W niniejszej analizie wykazano, iż zasadnym jest stosowanie brentuksymabu vedotin w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną technologię medyczną stosowaną w terapii dorosłych i dzieci od 12. r.ż. chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina CD30+ oraz nawrotowego lub opornego na leczenie układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek.

Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania brentuksymabu vedotin i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można również wnioskować, że profil bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin jest akceptowalny.

Ponadto wykazano, iż u chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie HL lub ALCL, którzy potencjalnie kwalifikują się do przeszczepienia allogenicznego, BV może stanowić „pomost” do konsolidacji allo-SCT bez negatywnego wpływu na bezpieczeństwo zabiegu w populacji chorych uprzednio intensywnie leczonych.

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* celem analizy klinicznej dla leku Adcetris® (brentuksymab vedotin) stosowanego w leczeniu dorosłych oraz dzieci od 12 r.ż. chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina CD<sup>2</sup>30+ oraz na nawrotowego lub opornego na leczenie układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

## 2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* w ramach analizy klinicznej zostaną wykonane następujące prace:

- ⊗ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
  - ⊗ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
  - ⊗ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
  - ⊗ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
  - ⊗ metodyki badań;
- ⊗ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

---

<sup>2</sup> ang. *cluster of differentiation* – antygen różnicowania komórkowego



i Taryfikacji z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań przegląd systematyczny zawiera:

- ⊗ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊗ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊗ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊗ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- ⊗ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
  - ⊗ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
  - ⊗ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
  - ⊗ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
  - ⊗ charakterystyki grupy osób badanych;
  - ⊗ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
  - ⊗ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
  - ⊗ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
  - ⊗ wskazania źródeł finansowania badania;
- ⊗ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊗ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLWMIpB (Urząd Rejestracji Produktów

---

Lecznicych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. Food and Drug Administration – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

---

---

# I. CHŁONIAK HODGKINA

## 3. Przegląd systematyczny

### 3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [1] w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊗ Medline (przez Pubmed),
- ⊗ Embase (przez Ovid),
- ⊗ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrze badań klinicznych: *National Institutes of Health*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB).

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

### 3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków

---

W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziałach 3.3.2, 3.4.2 i 3.5.2.

### 3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

#### 3.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej (brentuksymab vedotin). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już ograniczone pod względem metodyki. W bazach Medline oraz The Cochrane Library zastosowane deskryptory to: odpowiednio *All fields* i *All text*, czyli nieograniczające zakresu wyszukiwania. Z kolei w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: *ab* (ang. *abstract*, streszczenie), *ti* (ang. *title*, tytuł), *ot* (ang. *original title*), *kw* (ang. *key word*, słowa kluczowe). Ponadto, dla zapytania odnoszącego się do nazwy handlowej opiniowanego leku zastosowano dodatkowo deskryptor *tn* (ang. *trade name*, nazwa handlowa), natomiast dla zapytania odnoszącego się do metodyki wykorzystano dodatkowo deskryptor *pt* (ang. *publication type*, typ publikacji). Zastosowanie tych deskryptorów umożliwiło doprecyzowanie zakresu wyszukiwania. W bazie The Cochrane Library w I etapie przeglądu nie uwzględniono danych z bazy CENTRAL, gdyż zawiera ona wyłącznie badania pierwotne.

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazwy substancji czynnej interwencji badanej (brentuksymab vedotin) oraz populacji (chłoniak), w celu zapewnienia jego swoistości.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez nich dla brentuksymabu vedotin w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 14.3.1. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 14.4.

### 3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane opracowania wtórne (przeglądy systematyczne<sup>3</sup> z metaanalizami lub bez nich) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [16]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

#### Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli oraz dzieci od 12 r.ż.<sup>4</sup> chorzy na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina (HL):
  - ⊕ po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ASCT, ang. *autologous stem cell transplant*) lub
  - ⊕ po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia (CHEM) nie stanowią opcji leczenia;
- ⊕ **interwencja:** brentuksymab 1,8 mg/kg podawany we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie;
- ⊕ **metodyka:** opracowania wtórne (z metaanalizami lub bez nich), publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

#### Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy na HL uprzednio nieleczeni;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;

---

<sup>3</sup> Przeglądy spełniające kryteria Cook [4]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań.

<sup>4</sup> W ramach całej analizy założono, iż mediana lub średnia wieku chorych w ocenianej populacji nie mogła być niższa niż 12 lat.

⊕ **metodyka:** opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne.

### 3.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 32 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 7 publikacji.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 przeglądy systematyczne (*Hintringer 2012* [19] oraz *Minich 2012* [20]) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.3.2. (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziale 3.8. Pomimo, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż zakres czasowy wyszukiwania włączonych przeglądów obejmował badania opublikowane nie później niż w styczniu 2012 roku, w związku z czym mogą być one nieaktualne. Dodatkowo przeglądy te opierały się wyłącznie na danych z pojedynczych badań oraz abstraktów z badań.

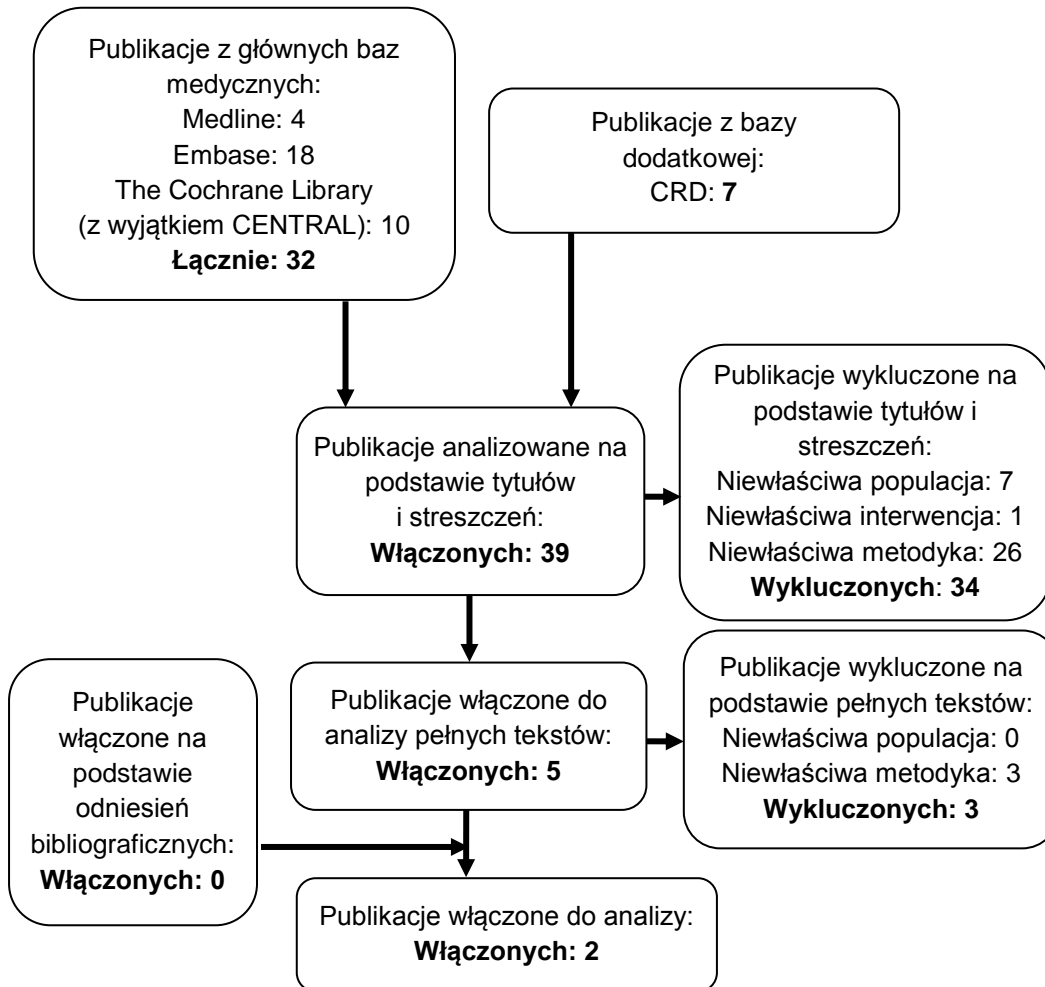
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA<sup>5</sup> (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 14.7. (Tabela 115.).

---

<sup>5</sup> ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

**Rysunek 1.**

**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [14]

## 3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

### 3.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie przeglądu zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej (brentuksymab vedotin) oraz do populacji docelowej (nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak Hodgkina). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już ograniczone pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań z grupą kontrolną, jak również badań jednoramiennych. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe, dotyczące oceny zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa terapii. W bazach Medline oraz The Cochrane Library zastosowane deskryptory to: odpowiednio *All fields* i *All text*, czyli nieograniczające zakresu wyszukiwania. Z kolei w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: *ab* (ang. *abstract*, streszczenie), *ti* (ang. *title*, tytuł), *ot* (ang. *original title*), *kw* (ang. *key word*, słowa kluczowe). Ponadto, dla zapytania odnoszącego się do nazwy handlowej opiniowanego leku zastosowano dodatkowo deskryptor *tn* (ang. *trade name*, nazwa handlowa), natomiast dla zapytania odnoszącego się do metodyki wykorzystano dodatkowo deskryptor *pt* (ang. *publication type*, typ publikacji). Zastosowanie tych deskryptorów umożliwiło doprecyzowanie zakresu wyszukiwania. W bazie The Cochrane Library w II etapie przeglądu uwzględniono dane jedynie z bazy CENTRAL, gdyż zawiera ona wyłącznie badania pierwotne.

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA oraz URPLW MiPB zastosowano strategię wykorzystującą nazwę nazwy substancji czynnej interwencji badanej oraz słowo kluczowe odnoszące się do populacji (ang. *lymphoma*), aby zwiększyć swoistość strategii oraz ograniczyć liczbę trafień.

W rejestrze badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla brentuksymabu vedotin w leczeniu chorych



na nawrotowego lub opornego na leczenie HL, stąd zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku oraz do populacji docelowej (ang. *lymphoma*).

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami oraz badań pierwotnych umożliwiających pośrednie porównanie ocenianej interwencji z pozostałymi komparatorami, dla których nie odnaleziono badań do porównań bezpośrednich.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 14.3.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 14.4.

### 3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

#### Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja**<sup>6</sup>: dorośli oraz dzieci od 12 r.ż. chorzy na nawrotowego lub opornego na leczenie HL:
  - ⊙ po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku lub
  - ⊙ po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowią opcji leczenia;

---

<sup>6</sup> Zgodnie z ustaleniami w *Analizie problemu decyzyjnego* należy pamiętać, że populację tę rozumie się jako chorych obecnie będących w nawrocie choroby lub wykazujących oporność na leczenie, nie zaś chorych u których nawrót/oporność wystąpiły w przeszłości, np. po I linii leczenia.

- ⊕ **interwencja:** brentuksymab 1,8 mg/kg podawany we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie;
- ⊕ **komparator:**
  - ⊕ allo-SCT<sup>7</sup>;
  - ⊕ bendamustyna (BEN) w monoterapii oraz w dowolnym schemacie chemioterapii wielolekowej ± radioterapia (RT);
  - ⊕ gemcytabina (GEM) w monoterapii oraz w dowolnym schemacie chemioterapii wielolekowej ± RT;
  - ⊕ chemioterapia w schematach:
    - ⊕ ICE<sup>8</sup> ± RT;
    - ⊕ IGEV<sup>9</sup> ± RT;
    - ⊕ DHAP<sup>10</sup> ± RT;
    - ⊕ GVD<sup>11</sup> ± RT;
  - ⊕ dowolny w przypadku pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną;
  - ⊕ nie dotyczy w przypadku badań jednoramiennych;

Zgodnie z zapisami w *Analizie problemu decyzyjnego* komparatory należy rozumieć jako proces CHEM ± RT ± allo-SCT, nie zaś jako osobne terapie. W przypadku braku odpowiednich badań przedstawiających wyniki dla całego procesu włączone zostaną badania dla poszczególnych składowych – np. wyłącznie po chemioterapii ratunkowej lub po przeszczepieniu.

---

<sup>7</sup> ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation* – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

<sup>8</sup> ang. *ifosfamide (I), carboplatin (C), etoposide (E)* – schemat chemioterapii składający się z ifosfamid, karboplatyny, etopozydu

<sup>9</sup> ang. *ifosfamide (I), gemcitabine (G), prednisone (E), vinorelbine (V)* – schemat chemioterapii składający się z ifosfamid, gemcytabiny, winorelbiny, prednizonu

<sup>10</sup> ang. *dexamethasone (DH), cytarabine (A), cisplatin (P)* – schemat chemioterapii składający się z deksametazonu, cytarabiny oraz cisplatyny

<sup>11</sup> ang. *gemcitabine (G), vinorelbine (V), pegylated liposomal formulation of doxorubicin (D)* – schemat chemioterapii składający się z gemcytabiny, winorelbiny, liposomalnej pegylowanej doksorubicyny

- ⊗ **punkty końcowe:** podczas selekcji badań na podstawie abstraktów nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa; natomiast podczas selekcji badań na podstawie pełnych tekstów zastosowano ograniczenia, które opisano w rozdziale 3.9.2.;
- ⊗ **metodyka:** badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne w których uczestniczyło co najmniej 10 chorych (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji), publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim, publikacje od roku 1990 włącznie.

Dodatkowo włączone zostaną również inne publikacje zawierające dodatkowe dane do włączonych do analizy, trwających badań pierwotnych. Na podstawie wstępnego przeglądu, przeprowadzonego na etapie analizy problemu decyzyjnego odnaleziono abstrakt konferencyjny dotyczący badania z grupą kontrolną (badanie *AETHERA*), badanie to zdecydowano włączyć do dodatkowej analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa, pomimo braku pełnej zgodności z kryterium włączenia dla populacji.

#### **Kryteria wykluczenia badań:**

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. nieleczeni uprzednio chorzy na HL;
- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **komparator:** inny niż wyżej wymieniony, nie dotyczy w przypadku badań jednoramiennych;
- ⊗ **punkty końcowe:** niezgodne z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊗ **metodyka:** przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski, publikacje wydane przed rokiem 1990.

Powyższe kryteria są zgodne z zapisami *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* dotyczącymi wyszukiwania publikacji w bazach głównych, natomiast zgodnie

z Wytycznymi AOTMiT, w celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa należy przeszukać bazy dodatkowe.

W celu identyfikacji publikacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa, z uwagi na założony cel wyszukiwania nie definiowano kryteriów włączenia/ wykluczenia dla komparatorów. Poszukiwano bowiem publikacji dotyczących oceny bezpieczeństwa stosowania brentuksymabu vedotin, a komparatory na tym etapie analizy nie stanowiły przedmiotu oceny. Kryteria zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

### **Kryteria włączenia publikacji odnalezionych w bazach dodatkowych, uwzględnianych w uzupełniającej ocenie bezpieczeństwa:**

- ⊕ **populacja:** dorośli oraz dzieci od 12 r.ż. chorzy na nawrotowego lub opornego na leczenie HL:
  - ⊗ po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku lub
  - ⊗ po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowią opcji leczenia;
- ⊕ **interwencja:** brentuksymab 1,8 mg/kg podawany we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie;
- ⊕ **punkty końcowe:** profil bezpieczeństwa;
- ⊕ **metodyka:** publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim, opracowania opublikowane w postaci pełnotekstowej.

### **Kryteria wykluczenia publikacji odnalezionych w bazach dodatkowych:**

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. nieleczeni chorzy na HL;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **punkty końcowe:** punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.;
- ⊕ **metodyka:** inne niż wyżej wymienione.

### 3.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 371 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ stronę internetową FDA, w której odnaleziono 13 publikacji;
- ⊕ stronę internetową EMA, w której odnaleziono 133 publikacji;
- ⊕ stronę internetową URPLWMIpB, w której nie odnaleziono żadnych publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 11 publikacji z 10 badań jednoramiennych (eksperymentalnych lub obserwacyjnych), w tym 5 badań dla populacji dorosłych: *Garciaz 2013* [21], *Gibb 2013* [23], *Han 2013* [25], *Sasse 2013* [29] oraz *Rothe 2012* [27], a także 5 badań dla populacji mieszanej (dzieci i dorośli): *Kahraman 2014* [26], *Salihoglu 2014* [28], *Yang 2014* [30], *Zinzani 2013* [32] oraz *Younes 2012* [31] (wraz z publikacją *Gopal 2015* [24] dla dłuższego okresu obserwacji).

Przy czym 6 z wyżej wymienionych publikacji przedstawia dane dotyczące praktyki klinicznej w ramach 6 Programów Indywidualnego Leczenia Pacjentów: z Włoch (badanie *Zinzani 2013*), Wielkiej Brytanii (badanie *Gibb 2013*), Niemiec (badanie *Rothe 2012* oraz badanie *Sasse 2013*), z Turcji (badanie *Salihoglu 2014*) oraz krajów azjatyckich (badanie *Yang 2014*).

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa i skuteczność BV włączono 1 badanie I fazy (eskalacji dawki) – badanie *Younes 2010* [58] oraz 2 badania oceniające BV jako terapię ratunkową zastosowaną przed przeszczepieniem allogenicznym: badanie *Chen 2014* [54], w którym porównano BV + allo-SCT względem allo-SCT oraz jednoramienne badanie *Chen 2012* [53], w którym oceniono leczenie BV + allo-SCT.

Ponadto do analizy włączono również:

- ⊕ 1 publikację zawierającą dodatkowe wyniki dla włączonego badania niezakończonego *Younes 2012*: publikację *EMA 2012* [21];
- ⊕ 1 badanie randomizowane *AETHERA*: (publikacja *Moskowitz 2015*) [55].

Publikacja *EMA 2012* została włączona wtórnie względem badania *Younes 2012* w celu uzupełnienia analizy o dane, których nie przedstawiono w tym badaniu (w pierwszej kolejności przeprowadzono analizę danych z niezakończonego badania pierwotnego *Younes 2012*, a następnie uzupełniono je o dodatkowe dane zawarte we wspomnianej publikacji). Publikację tą włączono, ponieważ dostarcza ona dodatkowych danych, które nie zostały zamieszczone w publikacjach *Younes 2012* oraz *Gopal 2015*.

Natomiast badanie *AETHERA* zostało włączone ze względu na fakt, iż przedstawiono w nim wyniki z jedyne, niezakończonego badania ocenianej technologii z grupą kontrolną, w którym porównano leczenie z wykorzystaniem BV w skojarzeniu z najlepszą terapią wspomagającą (ang. *best supportive care*, BSC) względem placebo w skojarzeniu z najlepszą terapią wspomagającą. Jednakże badanie to dotyczyło populacji chorych na HL z ryzykiem nawrotu lub progresji choroby po ASCT tj. chorzy z co najmniej 1 z następujących czynników ryzyka: pierwotnie oporna postać HL (brak całkowitej remisji w ocenie badacza), nawrót choroby w czasie krótszym niż 12 miesięcy po odpowiedzi na leczenie I linii, pozawęzłowe umiejscowienie zmian w czasie nawrotu choroby przed przeprowadzeniem chemioterapii ratunkowej przed przeszczepieniem, nie zaś chorych będących w czasie nawrotu/ progresji choroby. Zatem badanie to nie spełniło kryterium włączenia dla populacji. Ponadto w badaniu tym BV podany został jako wczesna konsolidacja po ASCT, co w założeniu miało poprawić PFS chorych, nie zaś jako leczenie podawane w czasie nawrotu/ progresji choroby. Stąd wyniki z tego badania zostały przedstawione w niniejszej analizie w osobnym rozdziale, dotyczącym dodatkowej oceny bezpieczeństwa i skuteczności BV.

Publikacja *Moskowitz 2015* do badania *AETHERA* została dostarczona przez Zamawiającego, stąd zostanie ona dołączona do dokumentacji wniosku refundacyjnego przez Zamawiającego.

Dodatkowo, w wyniku przeszukania publikacji na stronach FDA, EMA i URPLWMIPB odnaleziono 2 publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego oraz dodatkowych danych dotyczących profili bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej, tj. *Charakterystykę Produktu Leczniczego Adcetris®* [59] oraz dokument wydany przez FDA w 2014 roku (*FDA 2014* [60]).

Ponadto przeszukano rejestry badań klinicznych, w których odnaleziono publikacje opisujące badania kliniczne zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane. Zidentyfikowano

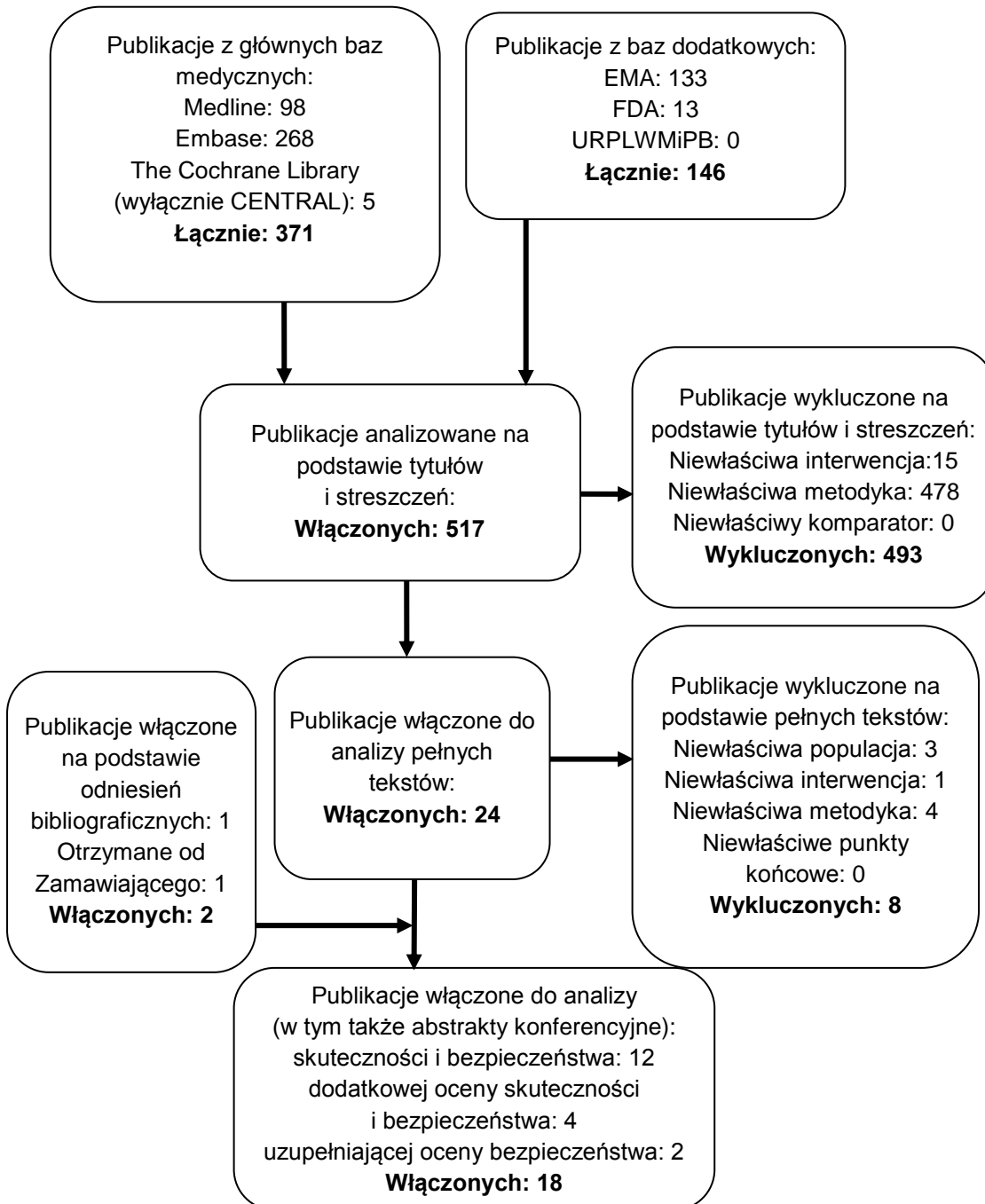
---

8 badań (5 badań dla populacji chorych na ALCL i HL łącznie oraz 3 badania wyłącznie dla chorych na HL), spośród których 2 to badania trwające, po zakończonej rekrutacji, włączone do niniejszego opracowania (badanie *Younes 2012* oraz badanie *AETHERA*), 4 znajdują się w fazie rekrutacji chorych, 1 w fazie przed rekrutacją uczestników, 1 badanie oznaczone statusem „leczenie dopuszczono do sprzedaży”. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 14.1.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 14.7. (Tabela 116.).

---

**Rysunek 2.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [14]



---

## 3.5. III etap przeglądu – badania pierwotne

### 3.5.1. Strategia wyszukiwania

Ze względu na fakt, iż w II etapie przeglądu włączono głównie badania jednoramienne, a jedynymi badaniami z grupą kontrolną były badanie obserwacyjne z historyczną grupą kontrolną *Chen 2014* dotyczące porównania terapii BV + allo-SCT z allo-SCT oraz badanie randomizowane *AETHERA*, w którym porównano leczenie z wykorzystaniem BV w skojarzeniu z najlepszą terapią wspomagającą względem placebo w skojarzeniu z najlepszą terapią wspomagającą w populacji chorych na HL z ryzykiem nawrotu lub progresji choroby po ASCT. Uznano, iż badanie *Chen 2014* ze względu na metodykę (badanie nierandomizowane z grupą kontrolną) oraz badanie *AETHERA* ze względu na populację nie mogą stanowić podstawy dla wykonania porównania pośredniego. Dlatego też, zdecydowano o przeprowadzeniu III etapu przeglądu, którego celem było odnalezienie badań jednoramiennych lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną dla komparatorów. Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak Hodgkina) oraz do wybranych komparatorów (chemioterapia oraz allo-SCT). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już ograniczone pod względem metodyki. W bazie The Cochrane Library zastosowano deskryptory *ab* (ang. *abstract*, streszczenie), *ti* (ang. *title*, tytuł) i *kw* (ang. *key word*, słowa kluczowe). Z kolei w bazie Medline oraz Embase zastosowane deskryptory to odpowiednio: *ab* (ang. *abstract*, streszczenie), *ti* (ang. *title*, tytuł) i słownik haseł przedmiotowych MeSH w bazie Medline oraz *ab* (ang. *abstract*, streszczenie), *ti* (ang. *title*, tytuł), *ot* (ang. *original title*), *kw* (ang. *key word*, słowa kluczowe) w bazie Embase. Ponadto, w bazie Embase dla zapytania odnoszącego się do nazwy handlowej opiniowanego leku zastosowano dodatkowo deskryptor *tn* (ang. *trade name*, nazwa handlowa), natomiast dla zapytania odnoszącego się do metodyki wykorzystano dodatkowo deskryptor *pt* (ang. *publication type*, typ publikacji). Zastosowanie tych deskryptorów umożliwiło doprecyzowanie zakresu wyszukiwania. W bazie The Cochrane Library w III etapie przeglądu uwzględniono dane jedynie z bazy CENTRAL, gdyż zawiera ona wyłącznie badania pierwotne.

---

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań jednoramiennych lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną, umożliwiającą wykonanie zestawienia punktów końcowych zbieżnych z punktami końcowymi pochodzącymi z jednoramiennych badań dla brentuksymabu vedotin.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo komparatorów.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 14.3.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 14.4.

### 3.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

#### Kryteria włączenia badań:

- **populacja**<sup>12</sup>:: dorośli oraz dzieci od 12 r.ż. chorzy na nawrotowego lub opornego na leczenie HL:
- po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku lub
- po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowią opcji leczenia;
- **interwencja:**

---

<sup>12</sup> Zgodnie z ustaleniami w *Analizie problemu decyzyjnego* należy pamiętać, że populację tę rozumie się jako chorych obecnie będących w nawrocie choroby lub wykazujących oporność na leczenie, nie zaś chorych u których nawrót/oporność wystąpiły w przeszłości, np. po I linii leczenia.

- allo-SCT;
- bendamustyna w monoterapii oraz w dowolnym schemacie chemioterapii wielolekowej ± radioterapia (RT);
- gemcytabina w monoterapii oraz w dowolnym schemacie chemioterapii wielolekowej ± RT;
- chemioterapia w schematach:
  - ICE ± RT;
  - IGEV ± RT;
  - DHAP ± RT;
  - GVD ± RT;

Zgodnie z zapisami w *Analizie problemu decyzyjnego* wskazane interwencje należy rozumieć jako proces CHEM ± RT ± allo-SCT, nie zaś jako osobne terapie. W przypadku braku odpowiednich badań przedstawiających wyniki dla całego procesu włączone zostaną badania dla poszczególnych składowych – np. po wyłączeniu chemioterapii ratunkowej lub po przeszczepieniu.

- **komparator:**
  - dowolny w przypadku badań z grupą kontrolną<sup>13</sup>;
  - nie dotyczy w przypadku badań jednoramiennych;
- **punkty końcowe:** podczas selekcji badań na podstawie abstraktów nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, natomiast w czasie selekcji pełnych tekstów uwzględniano jedynie punkty końcowe zbieżne z punktami końcowymi z badań oceniających

---

<sup>13</sup> Jeśli terapia zastosowana w grupie kontrolnej spełniała kryterium włączenia do analizy dotyczące interwencji, to w analizie uwzględniano wyniki z obu ramion (zarówno grupy badanej jak i kontrolnej) osobno. W innych przypadkach wyniki dla grupy kontrolnej nie były uwzględniane w niniejszej analizie.

brentuksymab vedotin (BV) oraz spełniające kryteria, które opisano w rozdziale 3.9.2.<sup>14</sup>;

- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne z co najmniej 25 chorymi w przypadku badań dotyczących chemioterapii oraz 100 w odniesieniu do allo-SCT (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)<sup>15</sup>, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim, publikacje od roku 1990 włącznie.

#### Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. nieleczeni uprzednio chorzy na HL;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **komparator:** inny niż wymieniony w kryteriach włączenia, nie dotyczy w przypadku badań jednoramiennych;
- ⊕ **punkty końcowe:** inne niż wymienione w kryteriach włączenia;
- ⊕ **metodyka:** przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski, publikacje wydane przed rokiem 1990.

---

<sup>14</sup> Uwzględnione punkty końcowe nie musiały być identyczne pod względem definicji oraz okresu obserwacji.

<sup>15</sup> Przyjęte kryteria ograniczające liczebność populacji badań dla chemioterapii oraz allo-SCT opierają się na wynikach wstępnego przeszukania baz informacji medycznej dla komparatorów, przeprowadzonego w ramach analizy problemu decyzyjnego, w którym wykazano dużą liczbę publikacji potencjalnie spełniających kryteria włączenia do analizy (w szczególności dla allo-SCT). Publikacje te cechowało duże zróżnicowanie pod względem charakterystyki i liczebności populacji w nich uczestniczących. W związku z tym, w celu zachowania przejrzystości analizy klinicznej ustanowiono *a priori*, na etapie selekcji publikacji, w/w kryterium zawężające wyszukiwanie, pozwalając tym samym na dobór najbardziej wiarygodnych publikacji.

### 3.5.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 10 951 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

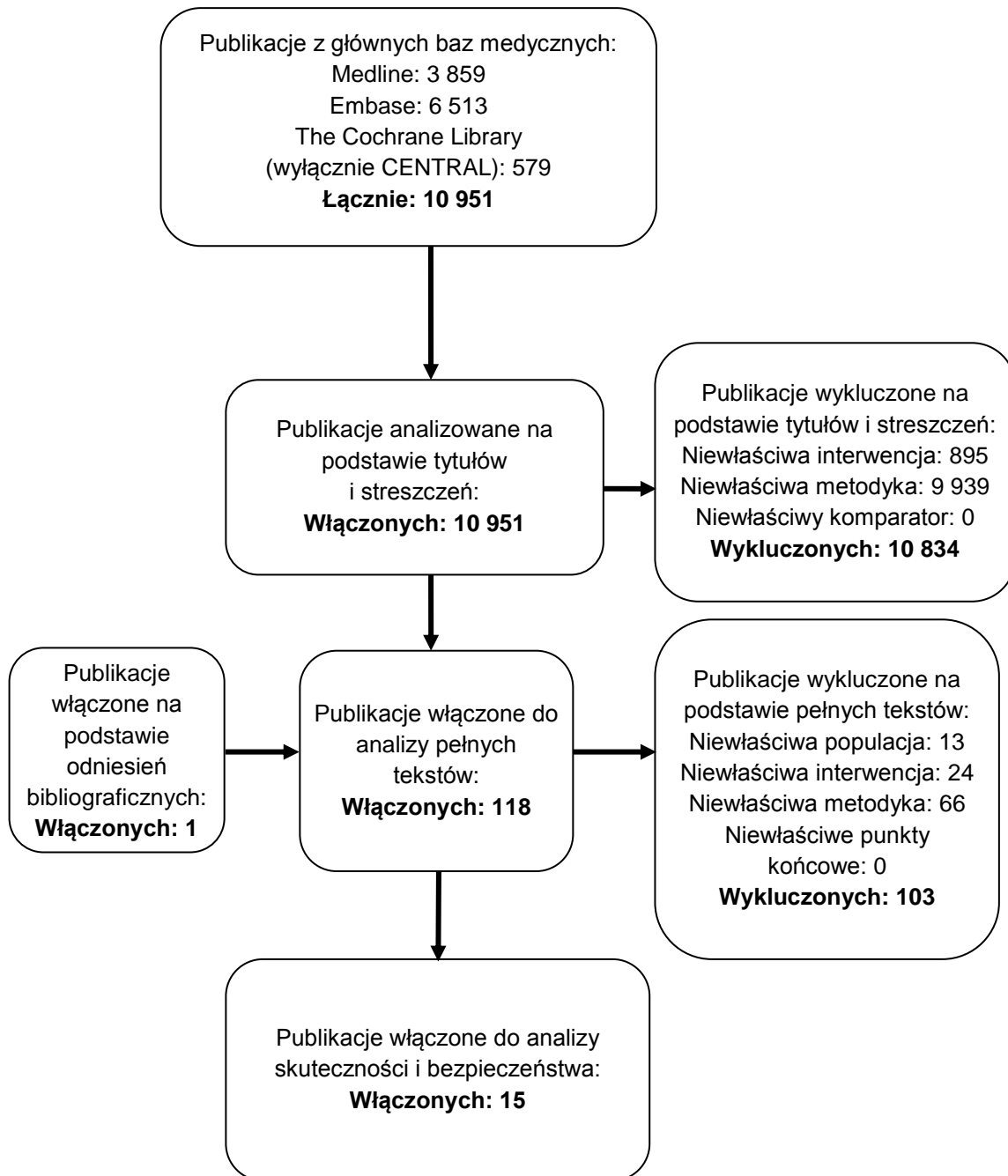
Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono publikacje dotyczące 15 badań jednoramiennych lub z pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną (eksperymentalnych lub obserwacyjnych), w tym 11 badań dla populacji dorosłych: *Corazzelli 2013* [35], *Ghesquieres 2013* [37], *Martinez 2013* [39], *Moskowitz 2013* [40], *Sarina 2010* [43], *Robinson 2009* [42], *Oki 2008* [41], *Thomson 2008* [45], *Validire 2008* [46], *Bartlett 2007* [33] i *Venkatesh 2004* [47] oraz 4 dla populacji mieszanej (dzieci i dorośli): *Marcais 2013* [38], *Cole 2009* [34], *Devetten 2009* [36] i *Sureda 2008* [44].

W powyżej włączonych badaniach oceniano skuteczność i bezpieczeństwo następujących komparatorów:

- ⊕ GVD (badanie *Bartlett 2007*);
- ⊕ GEM w monoterapii oraz w schematach (badania *Cole 2009*, *Validire 2008*, *Oki 2008*, *Venkatesh 2004*);
- ⊕ BEN w monoterapii (badania *Corazzelli 2013*, *Ghesquieres 2013*, *Moskowitz 2013*);
- ⊕ chemioterapia ± RT (badania *Martinez 2013*, *Thomson 2008*);
- ⊕ allo-SCT (*Marcais 2013*, *Sarina 2010*, *Devetten 2009*, *Robinson 2009*, *Sureda 2008*).

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 3). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 14.7. (Tabela 117.).

**Rysunek 3.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – III etap**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [14]

### 3.6. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [4]. W załączniku 14.9 (Tabela 121) przedstawiono opis kryteriów.

Badania jednoramienne oraz pojedyncze ramiona z badań z grupą kontrolną oceniono w skali NOS<sup>16</sup> [18] oraz w skali NICE<sup>17</sup> [15]. Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną (badanie *Chen 2014*) oceniono w skali NOS, natomiast badania eksperymentalne z grupą kontrolną (badanie *AETHERA*) oceniono w skali Jadad [12].

W załączniku 14.9 przedstawiono wzory wykorzystanych skal (Tabela 122, Tabela 123, Tabela 124).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE<sup>18</sup> [8] (załącznik 14.9, Tabela 125).

### 3.7. Analiza statystyczna

W ramach analizy porównawczej wyników z badań jednoramiennych wyniki o charakterze dychotomicznym (np. częstość występowania odpowiedzi na leczenie) przedstawiano jako liczby chorych, u których wystąpiło zdarzenie wraz z odpowiednimi odsetkami. Dla zmiennych o charakterze ciągłym dane przedstawiono, jako medianę wraz z przedziałem ufności (CI, ang. *confidence interval*) bądź zakresem.

W analizie wyniki przedstawiono również jako szacowane skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia danego zdarzenia (np. odpowiedzi na leczenie lub zdarzenia niepożądanego) oraz prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego lub przeżycia wolnego od progresji choroby dla estymowanych okresów obserwacji w przypadku, gdy tego rodzaju dane zostały podane w badaniach.

Parametry statystyczne obliczono jedynie przy prezentacji wyników dotyczących porównania skuteczności i bezpieczeństwa terapii BV + allo-SCT względem allo-SCT pochodzących

---

<sup>16</sup> ang. *The Newcastle-Ottawa Scale* – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych

<sup>17</sup> ang. *The National Institute for Health and Clinical Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii)

<sup>18</sup> ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń

z badania *Chen 2014*, a także wyników dotyczących porównania skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania BV względem placebo (PLC) pochodzących z badania *AETHERA* (publikacja *Moskowitz 2015*).

W trakcie analizy korzystano z programów RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2010. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak zgonów) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (**HR**, ang. *hazard ratio*)<sup>19</sup> oraz prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji choroby dla estymowanych okresów obserwacji w przypadku, gdy zostały one przedstawione w badaniu.

Parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

---

<sup>19</sup> Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).



**Tabela 1.**  
**Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje**

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Źródło: opracowanie własne

---

### 3.8. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 2 przeglądy systematyczne (*Hintringer 2012* oraz *Minich 2012*), które poddano szczegółowej analizie. Jeden z nich obejmuje swym wyszukiwaniem okres do stycznia 2012 roku, natomiast w przypadku drugiego autorzy nie wskazali okresu objętego wyszukiwaniem.

Poniżej przedstawiono wnioski autorów przeglądów. Należy zwrócić uwagę na fakt, że ocena BV w odnalezionych przeglądach opierała się na pojedynczych badaniach oraz doniesieniach w formie abstraktu. W raporcie wykorzystano przede wszystkim informacje dotyczące BV w analizowanej dawce, czyli 1,8 mg/kg.

W przeglądach systematycznych, do których włączano badania dotyczące chorych na postać nawrotową lub oporną na leczenie chłoniaka Hodgkina wskazano, że **brentuksymab vedotin** charakteryzuje się skutecznością kliniczną oraz korzystnym profilem bezpieczeństwa. Jednocześnie w przeglądzie *Hintringer 2012* wskazano na ograniczenie możliwości wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie omawianej terapii na podstawie dostępnych badań.

Wyniki z przeglądów systematycznych przedstawione przez ich autorów wraz ze wskazaniem przeszukanych baz oraz informacją o okresie objętym wyszukiwaniem badań przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

---

**Tabela 2.**  
**Wnioski z przeglądów systematycznych włączonych do analizy**

Publikacje	Przeszukane bazy i okres objęty wyszukiwaniem	Włączone badania	Wyniki i wnioski autorów
<p><i>Hintringer 2012</i> [19]</p>	<p>Embase, Ovid, The Cochrane Library, CRD Database, strony internetowe EMA oraz FDA, okres objęty wyszukiwaniem: b/d (wskazano jedynie, iż przeszukiwanie baz przeprowadzono 3 stycznia 2012 roku)</p>	<p>Do analizy włączono 1 prospektywne badanie jednoramienne dla BV (publikacja <i>Younes 2012</i>)</p>	<p><b>SKUTECZNOŚĆ:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ na podstawie włączonego badania stwierdzono, iż u 75% chorych odnotowano obiektywną odpowiedź na leczenie, której mediana czasu trwania wyniosła 6,7 mies., wynik ORR<sup>20</sup> uznano za klinicznie istotny;</li> <li>⊗ 34% chorych osiągnęło całkowitą odpowiedź na leczenie (CR, ang. <i>complete response/remission</i>), której mediana czasu trwania wyniosła 20,5 mies.</li> <li>⊗ mediana PFS<sup>21</sup> wyniosła 5,6 mies. natomiast OS 22,4 mies.</li> </ul> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki BV nie odnotowano żadnego przypadku zgonu;</li> <li>⊗ u 25% chorych odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane, u 55% odnotowano zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia, u 55% wystąpiła neuropatia obwodowa.</li> </ul> <p><b>WNIOSKI AUTORÓW:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wstępne wyniki wskazują na obiecujące wskaźniki skuteczności w ramach omawianego wskazania, w którym brak określonych standardów opieki;</li> <li>⊗ wskazano na brak dowodów dotyczących przeżywalności oraz jakości życia;</li> <li>⊗ długookresowy profil bezpieczeństwa oraz możliwe korzyści z terapii skojarzonej BV i chemioterapii wymagają dowodów, dlatego zaleca się przeprowadzenie kolejnych badań klinicznych;</li> <li>⊗ z powodu metodyki badania uznano, iż wnioskowanie na podstawie jego wyników jest ograniczone.</li> </ul>

<sup>20</sup> ang. *objective response rate* – obiektywna odpowiedź na leczenie

<sup>21</sup> ang. *progression free survival* – czas przeżycia wolny od progresji choroby

Publikacje	Przeszukane bazy i okres objęty wyszukiwaniem	Włączone badania	Wyniki i wnioski autorów
<p><i>Minich 2012 [20]</i></p>	<p>Medline, PubMed – okres od 1966 do października 2011 roku oraz abstrakty Amerykańskiego Towarzystwa Hematologów – okres od 2000 do stycznia 2012 roku</p>	<p>Do analizy włączono 1 prospektywne badanie eskalacji dawki (publikacja <i>Younes 2010</i>) oraz 1 abstrakt z badania jednoramiennego <i>Younes 2012</i> (publikacja <i>Chen 2010</i>)*</p>	<p><b>SKUTECZNOŚĆ:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ na podstawie badania <i>Younes 2010</i> uznano, iż BV wykazuje dobre wstępne wyniki w grupie uprzednio intensywnie leczonych chorych;</li> <li>⊗ w grupie stosującej BV w analizowanej dawce (1,8 mg/kg) u 50% chorych odnotowano obiektywną odpowiedź na leczenie, której mediana czasu trwania wyniosła 9,7 mies.;</li> <li>⊗ zgodnie z danymi przedstawionymi w abstrakcie <i>Chen 2010</i> stwierdzono, iż u 73% chorych odnotowano obiektywną odpowiedź na leczenie, przy czym 32% chorych osiągnęło całkowitą odpowiedź na leczenie, natomiast u 83% chorych, u których wyjściowo obserwowano objawy typu B, odnotowano ich ustąpienie.</li> </ul> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w badaniu <i>Younes 2010</i> większość zdarzeń niepożądanych zakwalifikowano jako zdarzenia 1. i 2. stopnia, najczęściej występującymi zdarzeniami były (niezależnie od zastosowanej dawki): zmęczenie, gorączka, biegunka, nudności, neutropenia oraz neuropatia obwodowa;</li> <li>⊗ zgodnie z danymi przedstawionymi w abstrakcie <i>Chen 2010</i> chorych najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były (niezależnie od stopnia ciężkości): obwodowa neuropatia czuciowa, zmęczenie, nudności, neutropenia, biegunka i gorączka, natomiast wśród zdarzeń niepożądanych 3. stopnia: neutropenia, anemia, czuciowa neuropatia obwodowa oraz trombocytopenia; ciężkie działania niepożądane odnotowano u 31% chorych.</li> </ul> <p><b>WNIOSKI AUTORÓW:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ uznano, iż BV jest istotną opcją terapeutyczną u chorych na nawrotowy/ oporny na leczenie HL po niepowodzeniu ASCT lub gdy ASCT nie jest możliwe do przeprowadzenia;</li> <li>⊗ BV wykazuje korzystny profil bezpieczeństwa oraz zadowalającą skuteczność.</li> </ul>

\*w przeglądzie przedstawiono dodatkowo 1 badanie dotyczące BV w dawkach 0,4-1,4 mg/kg, jednakże nie zostało ono uwzględnione w niniejszym raporcie, ponieważ jego zakres nie obejmował analizy BV w takim przedziale dawkowania, nie uwzględniono również przedstawionych w przeglądzie wstępnych wyników randomizowanego badania *AETHERA*, ponieważ jako źródło wspomnianych wyników podano doniesienia prasowe zamieszczone na stronie internetowej sponsora badania

Źródło: opracowanie własne

## 3.9. Włączone badania pierwotne

### 3.9.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Do analizy BV włączono badania jednoramienne, w których uczestniczyli chorzy na nawrotowego lub opornego na leczenie HL. Do głównej oceny skuteczności i bezpieczeństwa włączono 5 badań oceniających BV w populacji dorosłych oraz 5 badań w populacji mieszanej (tj. dorośli i dzieci). Ponadto włączono 2 publikacje stanowiące uzupełnienie do badania *Younes 2012: Gopal 2015* oraz *EMA 2012*. Do dodatkowej oceny BV włączono 4 badania w populacji dorosłych: 1 badanie I fazy (eskalacji dawki), 1 badanie dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa BV względem PLC (badanie *AETHERA*) oraz 2 badania dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa BV jako terapii ratunkowej przed allo-SCT.

Natomiast do analizy komparatorów włączono 15 publikacji (badania jednoramienne lub pojedyncze ramiona z badań z grupą kontrolną), w tym 11 badań w populacji dorosłych i 4 badania w populacji mieszanej (dzieci i dorośli): We włączonych badaniach oceniano skuteczność i bezpieczeństwo następujących komparatorów:

- ⊗ chemioterapia w schemacie GVD (1 badanie);
- ⊗ gemcytabina w monoterapii oraz w schematach (4 badania);
- ⊗ bendamustyna w monoterapii (3 badania);
- ⊗ chemioterapia ± radioterapia (2 badania);
- ⊗ allo-SCT (5 badań).

Z powodu braku odpowiednich badań przedstawiających wyniki dla całego procesu: leczenie ratunkowe (chemioterapia ± radioterapia) + procedura przeszczepienia allogenicznego włączono badania dla poszczególnych składowych tj. po wyłącznie chemioterapii ratunkowej lub po przeszczepieniu.

Poniżej znajduje się szczegółowy opis poszczególnych grup badań.

#### **Badania włączone do głównej oceny bezpieczeństwa i skuteczności BV**

Do analizy włączono 10 badań jednoramiennych, w tym 8 badań retrospektywnych (*Kahraman 2014, Salihoglu 2014, Yang 2014, Garciaz 2013, Gibb 2013, Sasse 2013, Rothe 2012, Zinzani 2013*) oraz 2 badania prospektywne (*Han 2013 i Younes 2012*). Badania

retrospektywnie zakwalifikowano do kategorii IVC wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii (klasyfikacja wg AOTMiT), natomiast w przypadku badań prospektywnych kwalifikacja ta nie była możliwa ze względu na brak odpowiedniej kategorii. Wiarygodność publikacji oceniono również w skali NOS (ocenie poddano kategorie „dobór próby” oraz „punkt końcowy”). Analizowane badania otrzymały maksymalną liczbę gwiazdek w obu kategoriach, z wyłączeniem badań *Kahraman 2014*, *Garciaz 2013*, *Sasse 2013* i *Rothe 2012*, które w kategorii „punkt końcowy” uzyskały 2 gwiazdki. W skali NICE badaniom *Salihoglu 2014*, *Garciaz 2013*, *Han 2013*, *Sasse 2013*, *Zinzani 2013*, *Rothe 2012* i *Younes 2012* przyznano 7 punktów (na 8 możliwych), natomiast badaniom *Gibb 2013*, *Kahraman 2014* i *Yang 2014* po 6 punktów.

W badaniach włączonych do analizy podawano informacje na temat okresu obserwacji, czasu leczenia bądź okresu trwania badania. Mediana okresu obserwacji wynosiła od 12,9 miesiąca w badaniu *Gibb 2013* do 18,5 miesiąca w badaniu *Younes 2012* oraz jego kontynuacji do 33,3 miesiąca (publikacja *Gopal 2015*). Okres obserwacji w badaniu *Rothe 2012* wynosił 12 miesięcy, z kolei czas trwania badania *Salihoglu 2014* oraz *Yang 2014* wynosił odpowiednio 28 i 20 miesięcy. W badaniu *Han 2013* podano natomiast informację, że mediana czasu trwania leczenia wynosiła około 6 miesięcy (25 tygodni). W badaniu *Sasse 2013* podano jedynie informację na temat liczby cykli leczenia (mediana – 4,5 cykli, po 3 tygodnie każdy).

W większości badań uczestnikami byli chorzy na opornego na leczenie lub nawrotowego HL. Natomiast w badaniach *Han 2013* oraz *Gibb 2013* chorzy na opornego na leczenie lub nawrotowego chłoniaka Hodgkina stanowili odpowiednio 94,2% oraz 75,0% populacji badanej.

W przypadku badań *Garciaz 2013*, *Gibb 2013*, *Han 2013*, *Sasse 2013* oraz *Rothe 2012* populację badaną stanowili wyłącznie dorośli, natomiast do badań *Kahraman 2014*, *Salihoglu 2014*, *Yang 2014*, *Zinzani 2013* i *Younes 2012* włączano zarówno dorosłych, jak i dzieci.

Badane grupy chorych nie były liczne. W badaniach *Kahraman 2014*, *Yang 2014*, *Garciaz 2013*, *Gibb 2013*, *Sasse 2013* liczebność grup nie przekraczała 30 chorych. Najliczniejszą grupę analizowano w badaniu *Younes 2012* – 102 chorych. W pozostałych badaniach liczebność analizowanych grup wynosiła od 45 do 65 chorych.

Chorzy włączeni do analizowanych badań byli po uprzednim leczeniu co najmniej 2 terapiami (różnymi schematami CHEM lub ASCT). W 9 badaniach (oprócz *Garciaz 2013*) mediana uprzednich terapii była wyższa lub równa 3. Ponadto, w przypadku większości badań 77-100% uczestników było uprzednio poddanych ASCT (dla badań *Salihoglu 2014* i *Yang 2014* wyniki podano łącznie dla ASCT i allo-SCT). Załedwie w dwóch badaniach (*Garciaz 2013* i *Gibb 2013*) odsetek chorych po ASCT wahał się od 33 do 42%. Jedynym badaniem, w którym kryterium włączenia był brak możliwości zastosowania u chorych ASCT (z różnych przyczyn) było badanie *Sasse 2013*.

We wszystkich badaniach podawano BV w monoterapii w dawce 1,8 mg/kg raz co 3 tygodnie we wlewie dożylnym trwającym 30 min. W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych badacz mógł zmniejszyć dawkę leku. Dodatkowo, w części badań (*Garciaz 2013*, *Gibb 2013*, *Han 2013*, *Zinzani 2013*) podano informacje na temat zastosowania leczenia wspomagającego, które stosowano w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości.

### **Badania włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa i skuteczności BV**

Do oceny dodatkowej włączono 1 prospektywne otwarte badanie jednoramienne – badanie *Younes 2010* (badanie eskalacji dawki). Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii (klasyfikacja wg AOTMiT) nie była możliwa ze względu na brak odpowiedniej kategorii. Tymczasem w skali NOS oceniono kategorie „dobór próby” oraz „punkt końcowy”, przyznając maksymalną liczbę gwiazdek. W skali NICE badanie *Younes 2010* otrzymało 7 punktów (na 8 możliwych).

Mediana okresu leczenia w badaniu *Younes 2010* była stosunkowo długa i wynosiła 33 miesiące.

Do badania *Younes 2010* włączani byli chorzy dorośli. Chorzy na opornego na leczenie lub nawrotowego HL stanowili 93,3% uczestników badania. W badaniu *Younes 2010* liczebność grupy wyniosła 45 chorych. Do badania *Younes 2010* włączono chorych po leczeniu co najmniej 1 uprzednim schematem CHEM lub ASCT. Mediana uprzednich terapii była równa 3. Dodatkowo w badaniu 73,3% chorych poddano wcześniej ASCT.

W badaniu *Younes 2010* BV podawano w monoterapii w dawce 1,8 mg/kg co 3 tygodnie we wlewie dożylnym trwającym 30 min. Badacz mógł zmniejszać dawkę, jeśli występowały zdarzenia niepożądane. W badaniu *Younes 2010* dodatkowo badano inne dawki, jednak nie uwzględniono ich w niniejszej analizie.

Do dodatkowej oceny włączono także badanie randomizowane *AETHERA* (publikacja *Moskowitz 2015*) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo BV względem PLC. Badanie zaklasyfikowano do kategorii IIA wg AOTMiT. W skali Jadad przyznano 5 na 5 punktów.

Do badania *AETHERA* włączani byli chorzy dorośli, wykazujący duże prawdopodobieństwo oporności na ASCT. Liczebność grupy badanej wyniosła 165 chorych, a kontrolnej 164 chorych. Mediana okresu obserwacji wyniosła 30 miesięcy.

Wszyscy uczestnicy badania byli uprzednio poddani ASCT, dodatkowo co najmniej 2 uprzednie terapie ratunkowe otrzymało 43% chorych w grupie badanej i 48% chorych w grupie kontrolnej.

W badaniu tym BV podawano w monoterapii w dawce 1,8 mg/kg co 3 tygodnie we wlewie dożylnym. Placebo podawano analogicznie jak interwencję badaną. Wszyscy chorzy dodatkowo otrzymywali najlepszą terapię wspomagającą.

W ramach dodatkowej analizy zdecydowano również o przedstawieniu wyników z 2 badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia BV jako terapii ratunkowej z następującym po nim przeszczepieniem allogenicznym, były to badania *Chen 2014* oraz *Chen 2012*. Pierwsze z nich to badanie retrospektywne z historyczną grupą kontrolną, stąd zakwalifikowano je do kategorii IIID wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii (klasyfikacja wg AOTMiT), natomiast badanie retrospektywne jednoramienne *Chen 2012* zakwalifikowano do kategorii IVC. Wiarygodność obu publikacji oceniono również w skali NOS (w obu ocenie poddano kategorie „dobór próby” oraz „punkt końcowy”, natomiast badanie *Chen 2014* oceniono również w trzeciej kategorii - „porównywalność”). Omawiane badania otrzymały maksymalną liczbę gwiazdek we wszystkich kategoriach, w których zostały ocenione. Badanie *Chen 2012* poddano również ocenie w skali NICE, przyznano mu 7 na 8 możliwych punktów.

Mediana okresu obserwacji w badaniu *Chen 2014* wyniosła 29,9 miesięcy dla grupy badanej oraz 85,3 miesięcy dla grupy kontrolnej. Tymczasem w badaniu *Chen 2012* okres obserwacji był krótszy, z medianą 14,0 miesięcy.

Badane grupy chorych nie były liczne. W badaniu *Chen 2014* uczestniczyło 44 chorych (21 osób w grupie badanej oraz 23 w grupie kontrolnej), natomiast w badaniu *Chen 2012* obserwacji poddano 18 chorych.



W obu badaniach uczestnikami byli dorośli, chorzy na HL CD30+, u których nastąpił nawrót po uprzednim ASCT lub nie mogli być kandydatami do przeszczepienia.

U chorych włączonych do omawianych badań mediana uprzednich terapii wynosiła co najmniej 4, ponadto w obu badaniach co najmniej 80% uczestników było uprzednio poddanych ASCT.

W obu badaniach mediana podanych dawek BV wyniosła 7, jednakże w publikacjach nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat zastosowanej terapii BV. Następnie chorzy poddani byli przeszczepieniu allogenicznemu, które poprzedzono leczeniem kondycjonującym (w badaniu *Chen 2014*, w grupie kontrolnej chorych poddano wyłącznie allo-SCT, bez uprzedniej terapii BV).

### **Badania włączone do głównej oceny bezpieczeństwa i skuteczności komparatorów**

Do analizy włączono 13 badań jednoramiennych, 1 badanie z historyczną grupą kontrolną oraz 1 badanie dwuramiennie, w tym 5 badań prospektywnych (*Moskowitz 2013, Cole 2009, Oki 2008, Bartlett 2007* oraz *Venkatesh 2004*) oraz 10 badań obserwacyjnych (*Corazzelli 2013, Ghesquieres 2013, Marcais 2013, Martinez 2013, Sarina 2010, Devetten 2009, Robinson 2009, Sureda 2008, Thomson 2008, Validire 2008*).

Badania retrospektywne jednoramiennie zakwalifikowano do kategorii IVC wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii (klasyfikacja wg AOTMiT), badanie z historyczną grupą kontrolną zakwalifikowano do kategorii IIIC, natomiast badanie dwuramiennie do kategorii IIID wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii (klasyfikacja wg AOTMiT). W przypadku jednoramiennych badań eksperymentalnych kwalifikacja ta nie była możliwa. Omawiane badania oceniono również w odniesieniu do kategorii „dobór próby oraz „punkt końcowy” w skali NOS. Maksymalnej liczby gwiazdek nie uzyskały jedynie badania *Ghesquieres 2013* oraz *Venkatesh 2004* w kategorii „punkt końcowy”, za który w/w badania otrzymały po 2 gwiazdki. W kategorii „porównywalność” oceniano jedynie badania *Thomson 2008* i *Sureda 2008*, którym w tej kategorii przyznano po jednej gwiazdce. W skali NICE badania *Robinson 2009* i *Sureda 2008* otrzymały po 8 punktów, badania *Corazzelli 2013, Martinez 2013, Sarina 2010, Devetten 2009, Oki 2008, Validire 2008, Bartlett 2007* i *Venkatesh 2004* po 7 punktów, natomiast pozostałe badania po 6 punktów.

W badaniach *Ghesquieres 2013*, *Marcais 2013*, *Moskowitz 2013*, *Sarina 2010*, *Robinson 2009* i *Validire 2008* mediana okresu obserwacji wyniosła od 14 do 47,9 miesięcy. Natomiast w badaniu *Corazzelli 2013* okres obserwacji trwał 20 miesięcy. W pozostałych badaniach podano czas trwania badania, który wynosił od 23 do 128 miesięcy.

We wszystkich badaniach uczestniczyli wyłącznie chorzy na opornego na leczenie lub nawrotowego HL. Liczebność grup wynosiła od 28 (*Ghesquieres 2013*) do 462 chorych (*Martinez 2013*). Do badań włączano jedynie dorosłych chorych bądź zarówno dzieci, jak i dorosłych (*Cole 2009*, *Marcais 2013*, *Devetten 2009*, *Sureda 2008*).

Mediana uprzednich terapii zastosowanych w przypadku chorych w większości włączonych badań była wyższa lub równa 3, przy czym w badaniach *Sarina 2010* oraz *Venkatesh 2004* nie zawarto informacji odnośnie liczby wcześniej zastosowanych terapii. Ponadto w 6 badaniach (*Corazzelli 2013*, *Ghesquieres 2013*, *Marcais 2013*, *Martinez 2013*, *Sarina 2010*, *Devetten 2009*) 73-100% chorych zostało poddanych ASCT, w 3 badaniach (*Cole 2009*, *Oki 2008*, *Sureda 2008*) odsetek ten wahał się w zakresie 52-57%, natomiast w badaniu *Validire 2008* wskazano, iż u 61,8% wykonano uprzednio ASCT i/lub allo-SCT. W ramach 4 badań (*Robinson 2009*, *Thomson 2008*, *Bartlett 2007*, *Venkatesh 2004*) nie podano informacji odnośnie wcześniejszego leczenia ASCT.

W badaniach stosowano następujące rodzaje leczenia:

- ⊕ gemcytabina + winorelbina (VIN) + pegylowana liposomalna doksorubicyna (badanie *Bartlett 2007*);
- ⊕ gemcytabina w monoterapii oraz w schematach (badania *Cole 2009*, *Oki 2008*, *Validire 2008*, *Venkatesh 2004*);
- ⊕ bendamustyna w monoterapii (badania *Corazzelli 2013*, *Ghesquieres 2013*, *Moskowitz 2013*);
- ⊕ chemioterapia ± radioterapia (badania *Martinez 2013*, *Thomson 2008*);
- ⊕ allo-SCT (*Marcais 2013*, *Sarina 2010*, *Devetten 2009*, *Robinson 2009*, *Sureda 2008*).

Wstępną charakterystykę badań włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej, natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załącznikach (rozdziały 14.5.1, 14.5.2, 14.5.3).

**Tabela 3.**  
**Charakterystyka badań włączonych do analizy**

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Zastosowane leczenie	Opis interwencji
<b>BADANIA WŁĄCZONE DO GŁÓWNEJ OCENY SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA BV</b>							
<b>Populacja dorosłych</b>							
<i>Garciaz 2013</i>	Jednoramienne, retrospektywne; Klasyfikacja AOTMiT: IVC	Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ** Skala NICE: 7/8	Mediana okresu obserwacji (zakres) wyniosła 13 mies. (5,4; 43,2)	Chorzy na HL CD30+, pierwotnie oporny lub nawrotowy po przeprowadzeniu ASCT i/lub allo-SCT	Grupa badana N=24	BV	BV dożylnie (i.v., ang. <i>intravenous</i> ) w dawce 1,8 mg/kg podawany w 250 ml 0,9% roztworu soli fizjologicznej przez 30 min w monoterapii 1. dnia 3-tygodniowego cyklu.  Redukcja pojedynczej dawki do 1,2 mg/kg była zalecana, jeśli wystąpiły zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia.  <b>Leczenie wspomagające:</b> nie podawano leczenia przygotowującego przed infuzją, ale w przypadku reakcji nadwrażliwości w czasie infuzji podawano paracetamol doustnie i hydrokortyzon i.v.
<i>Gibb 2013</i>	Jednoramienne, retrospektywne; Klasyfikacja AOTMiT: IVC	Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 6/8	Mediana okresu obserwacji (zakres) wyniosła 12,9 mies. (5,4; 43,2)	Chorzy na HL, ALCL CD30+ lub chłoniaka z komórek T oporni na co najmniej 2 schematy chemioterapii lub ASCT	Grupa badana N=24	BV	BV i.v. w dawce 1,8 mg/kg (dawkowanie dla chorych ważących do 100 kg) podawany w 250 ml 0,9% roztworu soli fizjologicznej przez 30 min w monoterapii 1. dnia 3-tygodniowego cyklu.  Redukcja pojedynczej dawki do 1,2 mg/kg dozwolona była, jeśli zdarzenia niepożądane nie ustępowały mimo zastosowania leczenia wspomagającego. Opóźnienia w podaniu dawki były dopuszczalne do czasu pełnego ustąpienia mielosupresji spowodowanej leczeniem.  <b>Leczenie wspomagające:</b> w przypadku reakcji nadwrażliwości przed infuzją podawano paracetamol doustnie (p.o., łac. <i>per os</i> ) chlorfeniraminę i.v.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Zastosowane leczenie	Opis interwencji
							i hydrokortyzon i.v. W przypadku nudności lub wymiotów podawano leczenie zgodnie ze standardami leczenia. Jako wtórną profilaktykę powikłań neutropenicznych podawano czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów w postaci pegfilgrastymu.
<i>Han 2013</i>	Jednoramienne, prospektywne, eksperymentalne; Klasyfikacja AOTMiT: n/d <sup>^</sup>	Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 7/8	Mediana okresu leczenia (zakres) wyniosła ok. 6 mies. (25 tyg: 3; 63 tyg.)	Dorośli chorzy na nawrotowy lub oporny na leczenie nowotwór hematologiczny CD30+ z progresją choroby występującą po co najmniej 1 wcześniejszej terapii systemowej	Grupa badana N=52	BV	BV i.v. podawany w monoterapii 1. dnia 3-tygodniowego cyklu. Dawka początkowa BV wynosiła 1,8 mg/kg, ale w przypadku zdarzeń niepożądanych badacz mógł ją zredukować. Chorzy stosowali leczenie do wystąpienia progresji choroby lub do otrzymania maksymalnej liczby cykli leczenia, tj. 16 (około 12 miesięcy leczenia), zależnie od tego, co nastąpiło wcześniej. <b>Leczenie wspomagające:</b> w ramach leczenia wspomagającego stosowano m.in. paracetamol, acyklowir, lorazepam.
<i>Sasse 2013</i>	Jednoramienne, retrospektywne; Klasyfikacja AOTMiT: IVC	Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ** Skala NICE: 7/8	b/d, mediana (zakres) cykli leczenia BV – 4,5 (2; 12) trwających 3 tygodnie każdy;	Chorzy na nawrotowy lub oporny na leczenie HL	Grupa badana N=14	BV	BV i.v. w dawce 1,8 mg/kg podawany przez 30 min. raz co 3 tygodnie. Redukcja pojedynczej dawki do 1,2 mg/kg była zalecana, jeśli wystąpiły zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia. Mediana (zakres) zastosowanych w czasie badania cykli BV wyniosła 4,5 (2; 12). <b>Leczenie wspomagające:</b> nie podawano leczenia przygotowującego przed infuzją.
<i>Rothe 2012</i>	Jednoramienne, retrospektywne; Klasyfikacja AOTMiT: IVC	Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ** Skala NICE: 7/8	12 mies.	Chorzy na nawrotowy lub oporny na leczenie HL CD30+	Grupa badana N=45	BV	BV i.v. w dawce 1,8 mg/kg podawany przez 30 min w monoterapii 1. dnia 3-tygodniowego cyklu. Redukcja pojedynczej dawki do 1,2 mg/kg była zalecana, jeśli wystąpiły zdarzenia niepożądane w 3. stopniu nasilenia. Leczenie podawano do chwili wystąpienia

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Zastosowane leczenie	Opis interwencji
							<p>progresji choroby.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> nie podawano leczenia przygotowującego przed infuzją.</p>
<b>Populacja mieszana (dzieci i dorośli)</b>							
<i>Kahraman 2014</i>	Jednoramienne, retrospektywne; Klasyfikacja AOTMiT: IVC	Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ** Skala NICE: 6/8	Mediana okresu obserwacji (zakres) wyniosła 16 mies. (5; 30)	Chorzy na nawrotowy lub oporny na leczenie HL	Grupa badana N=12	BV	<p>BV i.v. podawany w monoterapii 1. dnia 3-tygodniowego cyklu. Dawka początkowa BV wyniosła 1,8 mg/kg, ale w przypadku zdarzeń niepożądanych w 3. stopniu nasilenia badacz mógł ją zredukować. Leczenie przerywano w momencie wystąpienia zdarzeń niepożądanych o 4. stopniu nasilenia.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> b/d.</p>
<i>Salihoglu 2014</i>	Jednoramienne, retrospektywne; Klasyfikacja AOTMiT: IVC	Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 7/8	Okres trwania badania wynosił 28 mies;	Chorzy na nawrotowy lub oporny na leczenie HL	Grupa badana N=58	BV	<p>BV i.v. w dawce 1,8 mg/kg, podawany co 3 tygodnie w ramach leczenia ambulatoryjnego w postaci wlewu trwającego 30 minut. Redukcja dawki BV do 1,2 mg/kg była zalecana w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3. stopnia. Mediana (zakres) liczby cykli BV wyniosła 7 (2; 18).</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> b/d.</p>
<i>Yang 2014</i>	Jednoramienne, retrospektywne; Klasyfikacja AOTMiT: IVC	Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 6/8	Okres trwania badania wynosił 20 mies;	Chorzy na nawrotowy i/lub oporny na leczenie HL CD30+	Grupa badana N=22	BV	<p>BV i.v. w dawce 1,8 mg/kg m.c., podawany co 3 tygodnie w postaci wlewu trwającego 30 minut.</p> <p>Leczenie stosowano do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub odmowy przez chorego dalszego uczestnictwa w badaniu. Mediana (zakres) liczby zastosowanych cykli BV wyniosła 5 (1; 18).</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> b/d.</p>
<i>Zinzani 2013</i>	Jednoramienne, retrospektywne, obserwacyjne;	Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d	Mediana okresu obserwacji wyniosła 13,2	Chorzy na nawrotowy i/lub oporny na leczenie	Grupa badana N=65	BV	<p>BV i.v. podawany przez 30 min w monoterapii 1. dnia 3-tygodniowego cyklu. Dawka początkowa BV wyniosła 1,8 mg/kg,</p>

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Zastosowane leczenie	Opis interwencji
	Klasyfikacja AOTMiT: IVC	Punkt końcowy: *** Skala NICE: 7/8	mies.	HL CD30+ po niepowodzeniu ASCT lub po co najmniej dwóch wcześniejszych schematach chemioterapii, w przypadku gdy ASCT nie stanowi opcji leczenia			ale w przypadku zdarzeń niepożądanych o 3. lub 4. stopniu nasilenia badacz mógł ją zredukować do 1,2 mg/kg. Chorzy stosowali leczenie do wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych. Maksymalnie podano chorym 16 cykli leczenia. <b>Leczenie wspomagające:</b> u chorych, u których dochodziło do występowania reakcji nadwrażliwości związanych z wlewem, premedykacja składała się z paracetamolu (500 mg doustnie) oraz chlorfenaminy (10 mg dożylnie) lub innych leków zgodnych ze standardami.
Younes 2012	Jednoramienne, prospektywne, otwarte; Klasyfikacja AOTMiT: n/d <sup>†</sup>	Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 7/8	Mediana okresu obserwacji (zakres) wyniosła 18,5 mies. (1,8; 23,5) Mediana kontynuacji okresu obserwacji (zakres) wyniosła 33,3 mies. (1,8; 57,3) <sup>22</sup>	Chorzy na nawrotowy lub oporny na leczenie HL CD30+, po wcześniejszym leczeniu chemioterapią wysokodawkową (HDC) <sup>23</sup> i ASCT	Grupa badana N=102	BV	BV i.v. podawany przez 30 min w monoterapii 1. dnia 3-tygodniowego cyklu (maksymalnie 16 cykli) w warunkach ambulatoryjnych. Dawka mogła być zredukowana do 1,2 mg/kg oraz opóźniona (maksymalnie o 3 tygodnie) w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Chorzy stosowali leczenie do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub zakończenia badania. <b>Leczenie wspomagające:</b> b/d.
<b>BADANIA WŁĄCZONE DO DODATKOWEJ OCENY BEZPIECZEŃSTWA I SKUTECZNOŚCI BV</b>							
<b>Populacja dorosłych – badanie I fazy</b>							
Younes 2010	Jednoramienne, prospektywne, otwarte; Klasyfikacja AOTMiT: n/d <sup>†</sup>	Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Mediana okresu leczenia wynosiła 33 mies.	Chorzy na nawrotowy lub oporny na leczenie HL CD30+	Grupa badana N=45	BV	BV i.v. podawany przez 30 min w monoterapii 1. dnia 3-tygodniowego cyklu. Badacz mógł zredukować dawkę leku w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

<sup>22</sup> na podstawie publikacji Gopal 2015

<sup>23</sup> ang. *high-dose chemotherapy* – chemioterapia wysokodawkowa

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Zastosowane leczenie	Opis interwencji
		Skala NICE: 7/8					<b>Leczenie wspomagające:</b> nie było wymagane.
<b>Populacja dorosłych – badanie randomizowane</b>							
<b>AETHERA</b>	Randomizowane; Klasyfikacja AOTMiT: IIA, <i>superiority</i>	Skala Jadad: 5/5	Mediana okresu obserwacji (zakres) wynosiła 30 mies. (0; 50)	Chorzy na HL, którzy otrzymali ASCT w czasie 30-45 dni przed rozpoczęciem terapii BV (z wysokim ryzykiem oporności na leczenie)	Grupa badana N=165 Grupa kontrolna N=164	Grupa badana (BV) Grupa kontrolna (PLC)	<p><b>Interwencja badana:</b> BV w dawce 1,8mg/kg podawany dożylnie raz co 3 tygodnie (1 cykl). Maksymalnie 16 cykli, mediana 15 cykli.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> placebo podawane analogicznie do interwencji badanej. Maksymalnie 16 cykli, mediana 15 cykli. Chorzy przyjmujący placebo, u których wystąpiła progresja choroby mogli przejść na leczenie BV w ramach innego badania.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> wszyscy chorzy dodatkowo otrzymywali najlepszą terapię wspomagającą (czynnik wzrostu i produkty krwi).</p>
<b>Populacja dorosłych – badania BV jako terapii ratunkowej przed allo-SCT</b>							
<b>Chen 2014</b>	Obserwacyjne, retrospektywne z historyczną grupą kontrolną; Klasyfikacja AOTMiT: IIID	Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: ** Punkt końcowy: *** Skala NICE: n/d	Mediana (zakres) okresu obserwacji wyniosła 29,9 (12,4; 48,5) mies. w grupie badanej oraz 85,3 (51,5; 103,3) mies. w grupie kontrolnej	Chorzy na HL CD30+ po nawrocie po uprzednim ASCT lub nie będący kandydatami do ASCT, bez uprzedniego allo-SCT	Grupa badana N=21 Grupa kontrolna N=23	Grupa badana (BV + allo-SCT) Grupa kontrolna (allo-SCT)	<p><b>Interwencja badana:</b> brentuksymab vedotin, mediana (zakres) zastosowanych cykli BV wyniosła 7 (2; 16), następnie allo-SCT poprzedzone leczeniem kondycjonującym.</p> <p>Typ dawcy do przeszczepienia: spokrewniony zgodny lub niespokrewniony zgodny. Źródło komórek macierzystych: szpik kostny lub krew obwodowa.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> allo-SCT, poprzedzone leczeniem kondycjonującym</p> <p>Typ dawcy do przeszczepienia: spokrewniony zgodny lub niespokrewniony zgodny. Źródło komórek macierzystych:</p>

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Zastosowane leczenie	Opis interwencji
							szpik kostny lub krew obwodowa. <b>Leczenie wspomagające:</b> profilaktyka GVHD <sup>24</sup> .
<i>Chen 2012</i>	Jednoramienne, retrospektywne; Klasyfikacja AOTMiT: IVC	Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 7/8	Mediana (zakres) okresu obserwacji wyniosła 14,0 (1,7; 22,9) mies.	Chorzy na HL CD30+ po nawrocie po uprzednim ASCT lub nie będący kandydatami do ASCT, bez uprzedniego allo-SCT	Grupa badana N=18	BV + allo-SCT	<b>Interwencja badana:</b> brentuksymab vedotin, mediana (zakres) zastosowanych cykli BV wyniosła 7 (2; 16), następnie allo-SCT poprzedzone leczeniem kondycjonującym. Typ dawcy do przeszczepienia: spokrewniony zgodny lub niespokrewniony zgodny, haploidentyczny. <b>Leczenie wspomagające:</b> profilaktyka GVHD.
<b>BADANIA WŁĄCZONE DO GŁÓWNEJ OCENY BEZPIECZEŃSTWA I SKUTECZNOŚCI KOMPARATORÓW</b>							
<b>Populacja dorosłych</b>							
<i>Bartlett 2007</i>	Eksperymentalne jednoramienne; Klasyfikacja AOTMiT: n/d <sup>^</sup>	Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 7/8	Czas trwania badania wynosił 36 mies., mediana okresu obserwacji (zakres) wyniosła 43,2 mies. (22,8; 57,6);	Chorzy na nawrotowy lub oporny na leczenie HL	Grupa badana N=40	GVD	Schemat GVD podawany wg poziomu dawki -1: winorelbina i.v. w dawce 15 mg/m <sup>2</sup> przez pierwsze 6-10 min, następnie gemcytabina i.v. w dawce 800 mg/m <sup>2</sup> przez 30 min, następnie pegylowana liposomalna doksorubicyna i.v. w dawce 10 mg/m <sup>2</sup> przez 30-60 min. GVD przyjmowany 1. i 8. dnia 21-dniowego cyklu. Chorzy otrzymali od 2 do 6 cykli leczenia. GVD podawano do momentu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, nagłej progresji choroby lub decyzji badacza o zakończeniu leczenia. <b>Leczenie wspomagające:</b> środki przeciwwymiotne podawane były zgodnie ze wskazaniami badacza. Chorzy,

<sup>24</sup> ang. *graft-versus-host disease* – choroba-przeszczep przeciwko gospodarzowi



Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Zastosowane leczenie	Opis interwencji
							u których wystąpiła ostra reakcja alergiczna na dożylnie podanie pegylowanej liposomalnej doksorubicyny otrzymywali difenhydraminę i.v. 50 mg i hydrokortyzon i.v. 100 mg w kolejnych cyklach leczenia.
<i>Validire 2008</i>	Jednoramienne, retrospektywne; Klasyfikacja AOTMiT: IVC	Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 7/8	Mediana (zakres) okresu obserwacji wynosiła 14 mies. (2; 69)	Chorzy na nawrotowy lub oporny na leczenie HL	Grupa badana N=55	GEM w monoterapii lub w schemacie chemioterapii wielolekowej	GEM i.v. (w tym w monoterapii u 29 (52,7%) chorych lub w ramach schematu chemioterapii wielolekowej u 26 (47,3%) chorych): <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w 1. oraz 15. dniu każdego 4-tygodniowego cyklu (n=26 chorych);</li> <li>⊗ w 1. oraz 8. dniu każdego 3 lub 4-tygodniowego cyklu (n=16 chorych);</li> <li>⊗ w 1., 8. oraz 15. dniu każdego 4-tygodniowego cyklu (n=10 chorych).</li> </ul> W przypadku chorych, u których gemcytabinę podawano w monoterapii mediana (zakres) maksymalnej dawki stosowanej w ramach pojedynczej iniekcji wynosiła 900 mg/m <sup>2</sup> (300; 1 500), natomiast mediana (zakres) liczby wlewów wynosiła 6 (2; 27). Mediana (zakres) maksymalnej dawki GEM podawanej w skojarzeniu z winorelbina (n=10), oksaliplatyną (n=13), rytuksymabem (n=4) i innymi lekami (n=3) wynosiła 1 000 mg/m <sup>2</sup> (650; 1 250), natomiast mediana (zakres) liczby iniekcji wynosiła 6 (1; 18). <b>Leczenie wspomagające:</b> leczenie w ramach profilaktyki przeciwwymiotnej stosowano zgodnie ze standardową praktyką ośrodka badawczego.
<i>Oki 2008</i>	Eksperymentalne jednoramienne; Klasyfikacja AOTMiT: n/d <sup>4</sup>	Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***	Okres trwania badania wynosił 41 mies.	Chorzy na nawrotowy lub oporny na leczenie klasyczny HL	Grupa badana N=33	GEM	Rytuksymab i.v. w dawce 375 mg/m <sup>2</sup> podawano w warunkach ambulatoryjnych raz w tygodniu, przez 6 kolejnych tygodni. Nie zakładano możliwości modyfikacji dawki

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Zastosowane leczenie	Opis interwencji
		Skala NICE: 7/8					<p>rytuksymabu.</p> <p>GEM i.v. była podawana w dawce 1 250 mg/m<sup>2</sup> w 1., 8. i 15. dniu cyklu trwającego 21 dni.</p> <p>Chorzy którzy wykazali całkowitą odpowiedź na leczenie, niepotwierdzoną odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową (PR, ang. <i>partial response</i>) otrzymali maksymalnie 4 kolejne cykle GEM.</p> <p>Jeżeli całkowita liczba neutrofilów w pierwszym dniu kolejnego cyklu wynosiła ≤ 1 000, wówczas terapię GEM przzerwano do momentu osiągnięcia prawidłowej liczby neutrofilów. Jeżeli po tygodniu od podania leczenia wspomagającego całkowita liczba neutrofilów pozostawała na poziomie ≤ 1 000, wówczas stosowano redukcję dawki GEM do poziomu 1 000 mg/m<sup>2</sup> (redukcja 1. stopnia) do czasu podania następnego cyklu. Jeżeli liczba płytek krwi pierwszego dnia następnego cyklu wynosiła ≤ 50 000, wówczas podanie GEM zostało wstrzymane do czasu podwyższenia poziomu płytek krwi, a dawka GEM w następnym cyklu została zmniejszona o 1. stopień. Dawka GEM dla redukcji 2. stopnia wynosiła 750 mg/m<sup>2</sup>.</p> <p>Mediana (zakres) liczby podanych cykli GEM przypadających na 1 chorego wynosiła 2 (1; 6).</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> w ramach profilaktyki podawano czynniki wzrostu (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów lub czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów).</p>
Venkatesh 2004	Eksperymentalne jednoramienne; Klasyfikacja	Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d	Okres trwania badania wynosił 23 mies.	Chorzy na nawrotowy lub oporny na leczenie	Grupa badana N=29	GEM	GEM i.v. podawana pierwszym 10 chorym w dawce 1 250 mg/m <sup>2</sup> w 1., 8. i 15. dniu każdego 4-tyg. cyklu. GEM podawano w

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Zastosowane leczenie	Opis interwencji
	AOTMiT: n/d <sup>^</sup>	Punkt końcowy: ** Skala NICE: 7/8		HL			<p>postaci wlewu trwającego 30 minut.</p> <p>Leczenie stosowano do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych. Chorym z całkowitą odpowiedzią na leczenie podano dwa dodatkowe cykle terapii po potwierdzeniu wystąpienia odpowiedzi na leczenie.</p> <p>W przypadku chorych, u których osiągnięto całkowitą remisję choroby, zastosowano 2 dodatkowe cykle leczenia po potwierdzeniu wystąpienia odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Mediana (zakres) liczby ukończonych cykli leczenia wynosiła 4 (2; 13). Mediana (zakres) czasu trwania leczenia wynosiła 12 tyg. (6; 39).</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> przed podaniem gemcytabiny nie stosowano rutynowej premedykacji. Leczenie wspomagające takie jak czynniki wzrostu i transfuzje krwi były podawane według uznania lekarza prowadzącego.</p>
<i>Corazzelli 2013</i>	Jednoramienne, retrospektywne; Klasyfikacja AOTMiT: IVC	Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 7/8	20 mies.	Chorzy na nawrotowy HL	Grupa badana N=41	BEN	<p>BEN i.v. w dawkach od 90 do 120 mg/m<sup>2</sup> w 2 kolejnych dniach 3- lub 4-tygodniowego cyklu zgodnie z decyzją badacza z danego ośrodka. Dawka mogła być zredukowana z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> większość chorych otrzymało leczenie przygotowujące G-CSF<sup>25</sup> (lenograstym lub pegfilgrastym).</p>
<i>Ghesquière-s 2013</i>	Jednoramienne, retrospektywne; Klasyfikacja	Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d	Mediana okresu obserwacji wyniosła 16,5	Chorzy na HL oporny lub nawrotowy po	Grupa badana N=28	BEN	<p>BEN i.v. w dawkach początkowych od 90 do 120 mg/m<sup>2</sup> w dwóch kolejnych dniach 4-tygodniowego cyklu. Dawki mogły być</p>

<sup>25</sup> ang. *granulocyte colony-stimulating factor* – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Zastosowane leczenie	Opis interwencji
	AOTMiT: IVC	Punkt końcowy: ** Skala NICE: 6/8	mies.	przeprowadzeniu ASCT oraz po otrzymaniu co najmniej jednej dawki BEN			modyfikowane przez badacza. Niektórych chorych leczono BEN w skojarzeniu z rytuksymabem lub winorelbina. <b>Leczenie wspomagające:</b> nieliczna część chorych otrzymała G-CSF.
<i>Moskowitz 2013</i>	Jednoramienne, prospektywne, eksperymentalne Klasyfikacja AOTMiT: n/d <sup>^</sup>	Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 6/8	Mediana okresu obserwacji (zakres) wyniosła 19 mies. (1; 40)	Dorośli chorzy na nawrotowy lub oporny na leczenie HL po niepowodzeniu ASCT lub niekwalifikujący się do ASCT	Grupa badana N=36	BEN	BEN i.v. podawana przez 30 min w monoterapii 1. i 2. dnia 4-tygodniowego cyklu. Badacz mógł dostosować moment rozpoczęcia nowego cyklu w przypadku nieodpowiednich wyników morfologicznych. Dawka początkowa BEN wynosiła 120 mg/m <sup>2</sup> , ale w przypadku opóźnienia podania leczenia o powyżej 5 dni w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych badacz mógł dawkę BEN zredukować do 100 mg/m <sup>2</sup> . W przypadku opóźnienia podania leku o kolejne 5 dni, dawkę zmniejszono do 70 mg/m <sup>2</sup> . Maksymalnie planowano podać chorym 6 cykli leczenia. <b>Leczenie wspomagające:</b> w każdym cyklu leczenia dodatkowo podawano chorym czynnik wzrostu (filgrastym, pegfilgrastym). Chorzy otrzymywali także leczenie profilaktyczne zapobiegające wystąpieniu zapalenia płuc oraz leki przeciwwymiotne, zgodnie z wytycznymi instytucjonalnymi.
<i>Martinez 2013</i>	Jednoramienne, retrospektywne; Klasyfikacja AOTMiT: IVC	Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 7/8	Czas trwania badania – 118 mies.; dla chorych, u których nie wystąpił zgon	Chorzy na nawrotowy chłoniak Hodgkina po przeprowadzeniu pierwszego ASCT	Grupa badana N=462, w tym 294 leczonych CHEM±RT	CHEM±RT	Chorzy uczestniczący w badaniu leczenia byli różnymi terapiami: chemioterapia/ radioterapia (63,6%), powtórne ASCT (7,6%), allo-SCT (28,8%) <sup>26</sup> (spośród chorych stosujących allo-SCT większość stosowała RIC <sup>27</sup> ).

<sup>26</sup> Do badania włączono 133 chorych, u których zastosowano allo-SCT po niepowodzeniu ASCT, jednakże w badaniu analizowano wyniki jedynie dla podgrupy 49 chorych.

<sup>27</sup> ang. *reduced intensity conditioning* – leczenie kondycjonujące o obniżonej intensywności

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Zastosowane leczenie	Opis interwencji
			mediana okresu obserwacji (zakres) wyniosła 49 mies. (1; 150);				
<i>Thomson 2008</i>	Obserwacyjne, prospektywne z historyczną grupą kontrolną; Klasyfikacja AOTMiT: IIIC	Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: * Punkt końcowy: *** Skala NICE: 7/8	Okres trwania badania w grupie kontrolnej wynosił 72 mies.	Chorzy na nawrotowy HL po niepowodzeniu ASCT	Grupa badana N=34	CHEM±RT	Standardowy schemat leczenia ratującego polegający na podaniu chemioterapii ± radioterapii. Brak szczegółowych danych dotyczących rodzaju chemioterapii.
<i>Sarina 2010</i>	Jednoramienne, retrospektywne; Klasyfikacja AOTMiT: IVC	Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 7/8	Mediana okresu obserwacji (zakres) 47,9 mies. (0,1; 143);	Chorzy na nawrotowy chłoniak Hodgkina po przeprowadzeniu pierwszego ASCT	Grupa badana N=185	Allo-SCT	U chorych przeprowadzono allo-SCT. Komórki macierzyste przeszczepiono 90 (86,5%) chorym z komórek krwi obwodowej, 13 (12,5%) chorym ze szpiku kostnego, a 1 (1,0%) choremu z obu powyższych miejsc. U chorych zastosowano różne schematy leczenia kondycjonującego.
<i>Robinson 2009</i>	Jednoramienne, retrospektywne; Klasyfikacja AOTMiT: n/d <sup>^</sup>	Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 8/8	Mediana okresu obserwacji (zakres) 26 mies. (3; 94)	Chorzy na chłoniaka Hodgkina leczonego allo-SCT	Grupa badana N=285	Allo-SCT	RIC allo-SCT był zdefiniowany zgodnie z kryteriami Europejskiej Grupy ds. Przeszczepiania Krwi i Szpiku U chorych zastosowano różne schematy leczenia kondycjonującego o obniżonej intensywności.
<b>Populacja mieszana (dzieci i dorośli)</b>							
<i>Cole 2009</i>	Eksperymentalne jednoramienne; Klasyfikacja AOTMiT: n/d <sup>^</sup>	Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 6/8	Okres trwania badania wynosił 27 mies.; mediana okresu obserwacji (zakres) wynosiła 1,9 roku (0,6; 2,6) dla chorych, u których nie wystąpił zgon	Chorzy na opornego na leczenie lub nawrotowego HL po co najmniej 2 wcześniejszych schematach leczenia	Grupa badana N=30	GEM+VIN	Winorelbina i.v. w dawce 25 mg/m <sup>2</sup> / przez 6-10 min., następnie gemcytabina 1 000 mg/m <sup>2</sup> przez 100 min., podawane 1. i 8. dnia 21-dniowego cyklu. Całkowita liczba cykli GV wynosiła 130, mediana liczby cykli 5 (maksymalnie 15 cykli) <b>Leczenie wspomagające:</b> G-CSF w dawce 5 µg/kg począwszy od 9. dnia cyklu. Leczenie G-CSF było kontynuowane

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Zastosowane leczenie	Opis interwencji
							przez co najmniej 7 dni do momentu uzyskania całkowitej liczby neutrofilii > 1 500 komórek/ $\mu$ l.
<i>Marcais 2013</i>	Jednoramienne, retrospektywne; Klasyfikacja AOTMiT: IVC	Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 6/8	Okres trwania badania wynosił 128 mies., mediana okresu obserwacji wyniosła: 36 mies.	Chorzy na nawrotowy lub oporny na leczenie HL	Grupa badana N=191	Allo-SCT	RIC allo-SCT. Komórki macierzyste przeszczepiono 149 (78,0%) chorym z komórek krwi obwodowej, 24 (12,6%) chorym ze szpiku kostnego, a 17 (8,9%) chorym z krwi pępowinowej. U chorych zastosowano różne schematy leczenia kondycjonującego. <b>Leczenie wspomagające:</b> profilaktyka GVHD.
<i>Devetten 2009</i>	Jednoramienne, retrospektywne; Klasyfikacja AOTMiT: IVC	Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 7/8	Czas trwania badania wynosił 60 mies., mediana okresu obserwacji dla chorych, u których nie odnotowano zgonu wyniosła 25 mies.	Chorzy na nawrotowy lub oporny na leczenie HL	Grupa badana N=143	Allo-SCT	Allo-SCT poprzedzone leczeniem kondycjonującym niemieloablacyjnym lub leczeniem kondycjonującym o obniżonej intensywności. Komórki macierzyste przeszczepiono 104 (72,7%) chorym z komórek krwi obwodowej i 39 (27,3%) chorym ze szpiku kostnego.
<i>Sureda 2008</i>	Retrospektywne, dwuramienne; Klasyfikacja AOTMiT: IIID	Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: * Punkt końcowy: *** Skala NICE: 8/8	Czas trwania badania dla wszystkich chorych wynosił 59 mies.	Chorzy na nawrotowy lub oporny na leczenie HL	N=168 (obie grupy)	Allo-SCT	<b>Interwencja badana:</b> allo-SCT poprzedzone leczeniem kondycjonującym mieloablacyjnym. Komórki macierzyste przeszczepiono 46 (58,2%) chorym z komórek krwi obwodowej i 33 (41,8%) chorym ze szpiku kostnego <b>Interwencja kontrolna:</b> allo-SCT poprzedzone leczeniem kondycjonującym o obniżonej intensywności. Komórki macierzyste przeszczepiono 74 (83,1%) chorym z komórek krwi obwodowej i 15 (16,9%) chorym ze szpiku kostnego. <b>Leczenie wspomagające:</b> w obu grupach, przed leczeniem, u chorych obniżono poziom limfocytów T za pomocą globuliny

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Zastosowane leczenie	Opis interwencji
							antytmocytovej lub alemtuzumabu. W grupie badanej części stosowano eliminację T-komórkową <i>in vitro</i> oraz skojarzenie cyklosporyny i metotreksatu.

^ w klasyfikacji nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym dokonanie oceny jest niemożliwe

Źródło: opracowanie własne

### 3.9.2. Punkty końcowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy. Ponieważ w ramach opracowania korzystano z wyników badań jednoramiennych (lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną), wnioski pochodzące z analizy przedstawionych wyników mogą mieć charakter jedynie poglądowy.

W przypadku badań oceniających brentuksymab vedotin włączonych do głównej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w opracowaniu przedstawiono wszystkie punkty końcowe oceniane w badaniach, które mają znaczenie w leczeniu chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina.

Z kolei w przypadku oceny skuteczności komparatorów w ramach analizy oceniano jedynie punkty końcowe zbieżne z punktami końcowymi analizowanymi w badaniach dla brentuksymabu vedotin (ogółem oraz w podgrupach chorych jeśli były zbieżne z podgrupami wyodrębnionymi w badaniach dotyczących BV). Przy czym dla czasu przeżycia całkowitego oraz czasu wolnego od progresji choroby w badaniach oceniających komparatory przedstawiono wyniki dla wszystkich estymowanych okresów obserwacji, niezależnie od długości estymowanego okresu obserwacji dla OS i PFS w badaniach dla BV.

Ponadto należy zaznaczyć, że w niektórych z analizowanych badań oceniano również wyniki dla grup chorych, w których stosowano BV w dawkach innych niż 1,8 mg/kg, jednakże są to dawki odmienne niż zalecana w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Adcetris®* [2], dlatego też dane dla tych grup nie zostały uwzględnione w analizie.

Ze względu na fakt, iż analizowana technologia ma na celu wydłużenie przeżycia, punkty końcowe dotyczące zgonów ogółem (bez podanej w badaniu przyczyny) oraz zgonów z powodu progresji choroby uwzględniono w ocenie skuteczności, natomiast dane dotyczące zgonów z powodu działań niepożądanych (związanych z leczeniem) zamieszczono w ocenie bezpieczeństwa.

W większości włączonych do analizy badań okres obserwacji chorych nie został precyzyjnie określony, dlatego też w badaniach tych za okres obserwacji przyjmowano czas gromadzenia danych bądź okres leczenia, jak również liczbę cykli leczenia, po których została przeprowadzona ocena (o ile dane te przedstawiono w badaniu). Jeśli w badaniu nie



podano odrębnego okresu obserwacji dla oceny bezpieczeństwa przyjmowano, iż był analogiczny do okresu obserwacji przedstawionego w skuteczności.

Według Cochrane Handbook [10] terminologia stosowana do opisu działań/ zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje je zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Kwalifikacji działań/zdarzeń niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA<sup>28</sup>.

Ponadto w ramach niniejszej analizy przyjęto następujące założenia:

- ⊕ o ile w badaniu nie przedstawiono dokładnych danych odnośnie okresu obserwacji dla median OS i PFS, przedstawiano takie same estymowane okresy obserwacji, jak dla odpowiednich prawdopodobieństw dla tych samych punktów końcowych;
- ⊕ jeśli prawdopodobieństwo OS lub PFS przedstawiono dla kilku estymowanych okresów obserwacji, wówczas dla mediany OS lub PFS podawano najdłuższy z tych okresów;
- ⊕ nie uwzględniano wyników dla pogrup o liczebności poniżej 10 chorych;
- ⊕ w przypadku danych dotyczących skuteczności BV pochodzących z publikacji *EMA 2012* odnoszących się do badania Younes 2012 nie uwzględniano punktów końcowych, które były raportowane w publikacji głównej do wspomnianego badania<sup>29</sup>. W ramach analizy danych z publikacji *EMA 2012* uwzględniono natomiast dodatkowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa, przy czym nie przedstawiono zdarzeń, które nie wystąpiły w żadnym stopniu nasilenia;
- ⊕ w przypadku badań, w których populacja składała się z chorych na różne typy chłoniaków (w tym HL), tam gdzie było to możliwe uwzględniono wyniki wyłącznie dla podgrupy chorych na HL;

---

<sup>28</sup> ang. *The Medical Dictionary for Regulatory Activities* – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)

<sup>29</sup> W publikacji *EMA 2012* przedstawione dane dotyczące skuteczności różnią się od danych w badaniu Younes 2012. Przyczyna tych różnic nie jest znana, jednak przypuszcza się, że jest to spowodowane przedstawieniem danych dla innych okresów obserwacji. W związku z powyższym, w analizie skuteczności nie uwzględniono danych z publikacji *EMA 2012*.

- ⊕ nie uwzględniano wyników dotyczących leczenia zastosowanego po terapii BV innego niż allo-SCT (np. ASCT lub ogólnie przeszczepienie);
- ⊕ analitycy nie dodawali skumulowanych częstości bądź wartości estymowanych.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy oceniono według zaleceń GRADE [8]. W ramach opracowania analizowano wyniki pochodzące z badań jednoramiennych (lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną). Ponadto w większości badań okres obserwacji chorych nie został precyzyjnie określony, podobnie jak dane dotyczące utraty chorych. W związku z powyższym jakość danych z omawianych badań oceniono jako bardzo niską. Uwagi wymaga jednak fakt, że w analizowanej populacji nie istnieje wiele dowodów naukowych, dlatego należy przyjąć, iż wykorzystano najlepsze dostępne dane.

W przypadku oceny skuteczności waga następujących punktów końcowych została oceniona jako krytyczna: czas przeżycia całkowitego, czas przeżycia wolny od progresji choroby oraz częstość występowania zgonów. Punkty te są istotne klinicznie i mają kluczowe znaczenie dla wnioskowania o skuteczności ocenianej interwencji. Waga pozostałych punktów końcowych została oceniona jako wysoka.

Tymczasem waga wszystkich punktów końcowych dotyczących oceny bezpieczeństwa została określona jako krytyczna, ponieważ mają one kluczowe znaczenie we wnioskowaniu o profilu bezpieczeństwa analizowanego leku.

W tabelach poniżej przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa BV oraz komparatorów, a także w ramach dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa BV (Tabela 4, Tabela 5, Tabela 6, Tabela 7, Tabela 8, Tabela 9). Następnie przedstawiono definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej omawianych punktów końcowych (Tabela 10).

**Tabela 4.**  
**Kategorie punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do głównej analizy BV**

Punkt końcowy	BV									
	Garciaz 2013	Gibb 2013	Han 2013	Sasse 2013	Rothe 2012	Kahraman 2014	Salihoglu 2014	Yang 2014	Younes 2012	Zinzani 2013
	Populacja dorosłych					Populacja mieszana (dorosłych i dzieci)				
<b>Ocena skuteczności BV</b>										
Czas przeżycia całkowitego	Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier	Nie oceniono	Nie oceniono	Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier	Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier	Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier	Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier	Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier	Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier	Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier
Częstość występowania zgonów	Nie oceniono	Oceniono, mediana okresu obserwacji 12,9 mies.	Nie oceniono	Oceniono, mediana okresu obserwacji 4,5 mies.	Nie oceniono	Nie oceniono	Oceniono, mediana okresu obserwacji 28 mies.	Oceniono, mediana okresu obserwacji 20 mies.	Oceniono, mediana okresu obserwacji 18,5 mies.	Oceniono, mediana okresu obserwacji 13,2 mies.
Czas przeżycia wolny od progresji choroby	Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier	Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier	Nie oceniono	Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier	Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier	Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier	Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier	Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier	Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier	Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier
Odpowiedź na leczenie	Oceniono, mediana okresu obserwacji 13 mies.	Oceniono, mediana okresu obserwacji 12,9 mies.	Oceniono, mediana okresu obserwacji 6 mies.	Oceniono, mediana okresu obserwacji 4,5 mies.	Oceniono, okres obserwacji 12 mies.	Oceniono, mediana okresu obserwacji 16 mies.	Oceniono, mediana okresu obserwacji 28 mies.	Oceniono, mediana okresu obserwacji 20 mies.	Oceniono, mediana okresu obserwacji 18,5 mies.	Oceniono, mediana okresu obserwacji 13,2 mies.
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Oceniono, mediana okresu obserwacji 20 mies.	Oceniono, mediana okresu obserwacji 18,5 mies. i 33,3 mies.	Nie oceniono

Punkt końcowy	BV									
	Garciaz 2013	Gibb 2013	Han 2013	Sasse 2013	Rothe 2012	Kahraman 2014	Salihoglu 2014	Yang 2014	Younes 2012	Zinzani 2013
	Populacja dorosłych					Populacja mieszana (dorosłych i dzieci)				
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Oceniono, mediana okresu obserwacji 20 mies.	Oceniono, mediana okresu obserwacji 18,5 mies. i 33,3 mies.	Nie oceniono
Redukcja wielkości guza	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Oceniono, mediana okresu obserwacji 18,5 mies.	Nie oceniono
Częstość występowania długookresowej remisji	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Oceniono, mediana okresu obserwacji 33,3 mies.	Nie oceniono
Częstość występowania progresji choroby	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Oceniono, mediana okresu obserwacji 33,3 mies.	Nie oceniono
<b>Ocena bezpieczeństwa BV</b>										
Częstość występowania zgonów	Nie oceniono	Oceniono, mediana okresu obserwacji 12,9 mies.	Oceniono, mediana okresu leczenia 6 mies.	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono
Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Oceniono, mediana okresu obserwacji 18,5 mies.	Nie oceniono

Punkt końcowy	BV									
	Garciaz 2013	Gibb 2013	Han 2013	Sasse 2013	Rothe 2012	Kahraman 2014	Salihoglu 2014	Yang 2014	Younes 2012	Zinzani 2013
	Populacja dorosłych					Populacja mieszana (dorosłych i dzieci)				
Częstość występowania działań niepożądanych	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Oceniono, mediana okresu obserwacji 28 mies.	Oceniono, mediana okresu obserwacji 20 mies.	Oceniono, mediana okresu obserwacji 18,5 mies.	Nie oceniono
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	Nie oceniono	Nie oceniono	Oceniono, mediana okresu obserwacji 6 mies.	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Oceniono, mediana okresu obserwacji 18,5 mies. i 33,3 mies.	Nie oceniono
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	Oceniono, mediana okresu obserwacji 13 mies.	Oceniono, mediana okresu obserwacji 12,9 mies.	Oceniono, mediana okresu obserwacji 6 mies.	Oceniono, mediana okresu obserwacji 4,5 mies.	Oceniono, okres obserwacji 12 mies.	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Oceniono, mediana okresu obserwacji 18,5 mies. i 33,3 mies.	Oceniono, mediana okresu obserwacji 13,2 mies.

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań włączonych do analizy

**Tabela 5.**  
**Kategorie punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy BEN**

Punkt końcowy	BEN		
	<i>Corazzelli 2013</i>	<i>Ghesquieres 2013</i>	<i>Moskowitz 2013</i>
	Populacja dorosłych		
<b>Ocena skuteczności BEN</b>			
Czas przeżycia całkowitego	Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier	Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier	Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier
Częstość występowania zgonów	Oceniono, okres obserwacji 20 mies.	Nie oceniono	Nie oceniono
Czas przeżycia wolny od progresji choroby	Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier	Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier	Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier
Czas przeżycia wolny od objawów	Oceniono, okres obserwacji 20 mies.	Nie oceniono	Nie oceniono
Odpowiedź na leczenie	Oceniono, okres obserwacji 20 mies.	Oceniono, mediana okresu obserwacji 16,5 mies.	Oceniono, mediana okresu obserwacji 19 mies.
Czas odpowiedzi na leczenie	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono
<b>Ocena bezpieczeństwa BV</b>			
Częstość występowania zgonów	Nie oceniono	Oceniono, mediana okresu obserwacji 16,5 mies.	Nie oceniono
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	Oceniono, okres obserwacji 20 mies.	Oceniono, mediana okresu obserwacji 16,5 mies.	Oceniono, mediana okresu obserwacji 19 mies.

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań włączonych do analizy

**Tabela 6.**  
**Kategorie punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy allo-SCT**

Punkt końcowy	allo-SCT				
	<i>Sarina 2010</i>	<i>Robinson 2009</i>	<i>Marcais 2013</i>	<i>Devetten 2010</i>	<i>Sureda 2008</i>
	Populacja dorosłych			Populacja mieszana	
<b>Ocena skuteczności</b>					
Zgony	Oceniono, mediana okresu obserwacji 47,9 mies.	Oceniono, mediana okresu obserwacji 26 mies.	Oceniono, mediana okresu obserwacji 36 mies.	Oceniono, mediana okresu obserwacji 60 mies.	Oceniono, mediana okresu obserwacji 59 mies.
Czas przeżycia całkowitego	Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier	Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier	Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier	Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier	Nie oceniono
Czas przeżycia wolny od progresji choroby	Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier	Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier	Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier	Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier	Nie oceniono
Odpowiedź na leczenie	Oceniono, mediana okresu obserwacji 47,9 mies.	Oceniono, mediana okresu obserwacji 26 mies.	Oceniono, mediana okresu obserwacji 36 mies.	Nie oceniono	Oceniono, mediana okresu obserwacji 59 mies.
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono
Redukcja wielkości guza	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono
<b>Ocena bezpieczeństwa</b>					
Zgony związane z leczeniem	Nie oceniono	Oceniono, mediana okresu obserwacji 26 mies.	Oceniono, mediana okresu obserwacji 36 mies.	Oceniono, mediana okresu obserwacji 60 mies.	Oceniono, mediana okresu obserwacji 59 mies.
Ciężkie działania niepożądane	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono
Działania niepożądane	Oceniono, mediana okresu obserwacji 47,9 mies.	Oceniono, mediana okresu obserwacji 26 mies.	Oceniono, mediana okresu obserwacji 12 lub 36 mies.	Oceniono, mediana okresu obserwacji 12 lub 24 mies.	Oceniono, mediana okresu obserwacji 59 mies.

Punkt końcowy	allo-SCT				
	<i>Sarina 2010</i>	<i>Robinson 2009</i>	<i>Marcais 2013</i>	<i>Devetten 2010</i>	<i>Sureda 2008</i>
	Populacja dorosłych		Populacja mieszana		
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono
Zdarzenia niepożądane	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań włączonych do analizy

**Tabela 7.**  
**Kategorie punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy GEM**

Punkt końcowy	GEM		
	<i>Validire 2008</i>	<i>Oki 2008</i>	<i>Venkatesh 2004</i>
	Populacja dorosłych		
<b>Ocena skuteczności</b>			
Zgony	Oceniono, mediana okresu obserwacji 14 mies.	Nie oceniono	Oceniono, mediana okresu obserwacji 23 mies.
Czas przeżycia całkowitego	Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier	Nie oceniono	Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier
Czas przeżycia wolny od progresji choroby	Nie oceniono	Nie oceniono	Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier
Odpowiedź na leczenie	Oceniono, mediana okresu obserwacji 14 mies.	Oceniono, mediana okresu obserwacji 41 mies.	Oceniono, mediana okresu obserwacji 23 mies.
<b>Ocena bezpieczeństwa</b>			
Zgony związane z leczeniem	Oceniono, mediana okresu obserwacji 14 mies.	Nie oceniono	Oceniono, mediana okresu obserwacji 23 mies.
Działania niepożądane	Nie oceniono	Nie oceniono	Oceniono, mediana okresu obserwacji 23 mies.
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono
Zdarzenia niepożądane	Oceniono, mediana okresu obserwacji	Oceniono, mediana okresu obserwacji 41	Nie oceniono



Punkt końcowy	GEM		
	<i>Validire 2008</i>	<i>Oki 2008</i>	<i>Venkatesh 2004</i>
	Populacja dorosłych		
	14 mies.	mies.	

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań włączonych do analizy

**Tabela 8.**  
Kategorie punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy pozostałych komparatorów

Punkt końcowy	GVD	CHEM±RT	CHEM+RT	GEM+VIN
	<i>Bartlett 2007</i>	<i>Thomson 2008</i>	<i>Martinez 2013</i>	<i>Cole 2009</i>
	Populacja dorosłych			Populacja mieszana
<b>Ocena skuteczności</b>				
Zgony	Oceniono, mediana okresu obserwacji 36 mies.	Oceniono, mediana okresu obserwacji 72 mies.	Oceniono, mediana okresu obserwacji 118 mies.	Oceniono, mediana okresu obserwacji 27 mies.
Czas przeżycia całkowitego	Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier	Nie oceniono	Nie oceniono	Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier
Czas przeżycia wolny od progresji choroby	Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono
Odpowiedź na leczenie	Oceniono, mediana okresu obserwacji 36 mies.	Nie oceniono	Nie oceniono	Oceniono, mediana okresu obserwacji 27 mies.
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono
Redukcja wielkości guza	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono
<b>Ocena bezpieczeństwa</b>				

Punkt końcowy	GVD	CHEM±RT	CHEM+RT	GEM+VIN
	<i>Bartlett 2007</i>	<i>Thomson 2008</i>	<i>Martinez 2013</i>	<i>Cole 2009</i>
	Populacja dorosłych			Populacja mieszana
Zgony związane z leczeniem	Oceniono, mediana okresu obserwacji 36 mies.	Nie oceniono	Nie oceniono	Oceniono, mediana okresu obserwacji 27 mies
Ciężkie działania niepożądane	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono
Działania niepożądane	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono
Zdarzenia niepożądane	Oceniono, mediana okresu obserwacji 36 mies.	Nie oceniono	Nie oceniono	Oceniono, mediana okresu obserwacji 27 mies

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań włączonych do analizy

**Tabela 9.**

**Kategorie punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do dodatkowej analizy BV**

Punkt końcowy	BV		BV+ allo-SCT	
	<i>Younes 2010</i>	<i>AETHERA</i>	<i>Chen 2014</i>	<i>Chen 2012</i>
	Populacja dorosłych		Populacja dorosłych	
<b>Ocena skuteczności</b>				
Czas przeżycia całkowitego	Nie oceniono	Oceniono, dane estymowane metodą Kaplan-Meier	Oceniono, dane estymowane metodą Kaplan-Meier	Oceniono, dane estymowane metodą Kaplan-Meier
Częstość występowania zgonów	Nie oceniono	Oceniono, mediana okresu obserwacji 30 mies.	Nie oceniono	Oceniono, mediana okresu obserwacji 14 mies.
Częstość występowania zgonów przed PD	Nie oceniono	Oceniono, mediana okresu obserwacji 30 mies.	Oceniono, dane estymowane metodą Kaplan-Meier	Oceniono, dane estymowane metodą Kaplan-Meier
Czas przeżycia wolny od progresji choroby	Nie oceniono	Oceniono, dane estymowane metodą Kaplan-Meier	Nie oceniono	Nie oceniono

Punkt końcowy	BV		BV+ allo-SCT	
	<i>Younes 2010</i>	<i>AETHERA</i>	<i>Chen 2014</i>	<i>Chen 2012</i>
	Populacja dorosłych		Populacja dorosłych	
Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby	Nie oceniono	Oceniono, dane estymowane metodą Kaplan-Meier	Nie oceniono	Oceniono, dane estymowane metodą Kaplan-Meier
Prawdopodobieństwo nawrotu lub progresji choroby	Nie oceniono	Nie oceniono	Oceniono, dane estymowane metodą skumulowanego występowania	Oceniono, dane estymowane metodą skumulowanego występowania
Częstość występowania braku progresji choroby lub nawrotu choroby	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Oceniono, mediana okresu obserwacji 14 mies.
Odpowiedź na leczenie	Oceniono, mediana okresu obserwacji 33 mies.	Nie oceniono	Oceniono, mediana okresu obserwacji 29,9 mies. (grupa BV+allo-SCT) lub 85,3 mies. (grupa allo-SCT)	Oceniono, mediana okresu obserwacji 14mies.
<b>Ocena bezpieczeństwa</b>				
Częstość występowania zgonów	Nie oceniono	Oceniono, mediana okresu obserwacji 30 mies.	Nie oceniono	Nie oceniono
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	Oceniono, mediana okresu obserwacji 33 mies.	Oceniono, mediana okresu obserwacji 30 mies.	Nie oceniono	Nie oceniono
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	Nie oceniono	Oceniono, mediana okresu obserwacji 30 mies.	Nie oceniono	Nie oceniono
Prawdopodobieństwo wystąpienia zgonów niezwiązanych z nawrotem lub progresją choroby	Nie oceniono	Nie oceniono	Oceniono, dane estymowane metodą skumulowanego występowania	Oceniono, dane estymowane metodą skumulowanego występowania
Częstość występowania działań niepożądanych	Nie oceniono	Nie oceniono	Oceniono, mediana okresu obserwacji 29,9 mies. (grupa BV+allo-SCT) lub 85,3 mies. (grupa allo-SCT)	Oceniono, mediana okresu obserwacji 14mies.

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań włączonych do analizy

**Tabela 10.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy**

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Odpowiedź na leczenie</b>				
ORR	<i>Corazzelli 2013</i>	Obiektywna odpowiedź na leczenie to odsetek chorych z CR oraz PR	Im większy był odsetek chorych, u których wystąpiła CR lub PR, tym skuteczniejsze było leczenie	b/d
	<i>Moskowitz 2013</i>			Za istotną klinicznie zmianę uznawano ORR na poziomie 40% oraz nieakceptowalny wskaźnik odpowiedzi na poziomie 20%, a także współczynnik błędu typu I lub II na poziomie 10%.
Odpowiedź na leczenie	<i>Kahraman 2014</i>	Odpowiedź oceniana według zaktualizowanych kryteriów odpowiedzi na leczenie chłoniaków złośliwych.	b/d	b/d
	<i>Gibb 2013</i>			
	<i>Han 2013</i>			
	<i>Zinzani 2013</i>			
	<i>Rothe 2012</i>			
	<i>Younes 2012</i>			
	<i>Younes 2010</i>			
	<i>Salihoglu 2014</i>	Odpowiedź oceniana według zaktualizowanych kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej	b/d	b/d
	<i>Yang 2014</i>	Odpowiedź oceniana według zaktualizowanych kryteriów Chesona		
	<i>Garciaz 2013</i>			
<i>Corazzelli 2013</i>	Odpowiedź oceniana według zaktualizowanych kryteriów odpowiedzi na leczenie chłoniaków złośliwych z 2007 roku, jako odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa, stabilizacja choroby (SD <sup>30</sup> ) lub progresja choroby			

<sup>30</sup> ang. *stable disease* – stabilizacja choroby

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>Ghesquières 2013</i>	Odpowiedź oceniana według kryteriów Cheson'a lub Międzynarodowego Projektu Harmonizacji dot. chłoniaków (ang. <i>International Harmonization Project in Lymphoma</i> )		
	<i>Moskowitz 2013</i>	Odpowiedź oceniana według kryteriów Międzynarodowego Projektu Harmonizacji dot. chłoniaków z 2007 roku		
	<i>Sarina 2010</i>	Odpowiedź oceniana na podstawie badania klinicznego, badania krwi, biopsji szpiku kostnego oraz technik obrazowych (tomografia komputerowa (TK) całego ciała lub gdy było to możliwe pozytonowa tomografia emisyjna)		
	<i>Cole 2009</i>	Odpowiedź oceniana według kryteriów pochodzących z konferencji w Cotswold, międzynarodowych ustaleń w celu standaryzacji kryteriów odpowiedzi na leczenie NHL ( <i>International Workshop Response Criteria for NHL<sup>31</sup></i> ) oraz kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych		
	<i>Oki 2008</i>	Odpowiedź oceniana według kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej opublikowanych w 1999 roku		
	<i>Barlett 2007</i>	Odpowiedź oceniana zgodnie z międzynarodowymi ustaleniami w celu standaryzacji kryteriów odpowiedzi na leczenie w NHL ( <i>International Workshop Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphoma</i> )		
CR	<i>Garciaz 2013</i>	Całkowitą odpowiedź definiowano jako całkowite zniknięcie wykrywalnych dowodów choroby lub objawów związanych z chorobą, jeśli były obecne w czasie leczenia	Im większy był odsetek chorych, u których wystąpiła CR, tym skuteczniejsze było leczenie	b/d
	<i>Marcais 2013</i>	Całkowitą odpowiedź na leczenie definiowano jako całkowity brak klinicznych, patologicznych i radiograficznych dowodów na występowanie choroby, powiązanych z chorobą objawów oraz normalizację wszystkich biochemicznych nieprawidłowości		
	<i>Younes 2010</i>	Całkowitą odpowiedź definiowano jako całkowity brak wykrywalnych dowodów choroby		
	<i>Sureda 2008</i>	Całkowitą odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako przeżycie bez dowodów na występowanie guza przez ponad 90 dni po allo-SCT		

<sup>31</sup> ang. *non-hodgkin's lymphoma* – chłoniak innego typu niż chłoniak Hodgkina

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>Venkatesh 2004</i>	Całkowitą odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako brak choroby i powiązanych z nią objawów przez co najmniej 4 tygodnie. CR wymagało braku wyraźnej adenopatii w badaniu tomografii komputerowej, wykazującym co najmniej 75% redukcję zajętych węzłów chłonnych, które nie wykazały progresji przez co najmniej 2 miesiące oraz wynik skanu galowego w normie		
PR	<i>Garciaz 2013</i>	Częściową odpowiedź zdefiniowano jako co najmniej 50% zmniejszenie mierzalnej choroby oraz brak nowych miejsc rozwoju choroby	Im większy był odsetek chorych, u których wystąpiła PR, tym skuteczniejsze było leczenie	b/d
	<i>Younes 2010</i>			
	<i>Marcais 2013</i>	Częściową odpowiedź zdefiniowano jako co najmniej 50% zmniejszenie wszystkich mierzalnych zmian patologicznych		
	<i>Cole 2009</i>	Częściową odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako co najmniej 50% redukcję PPD (wymiarów prostopadłych średnic) wszystkich mierzalnych zmian chorobowych		
	<i>Sureda 2008</i>	Częściową odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako co najmniej 50% redukcję wszystkich objawów choroby obecnych przed przeszczepieniem, przez co najmniej 1 miesiąc		
	<i>Venkatesh 2004</i>	Częściową odpowiedź na leczenie definiowano jako 50% zmniejszenie sumy wymiarów prostopadłych średnic wszystkich mierzalnych zmian nowotworowych (lub pojedynczej zmiany patologicznej) trwające co najmniej 4 tygodnie oraz brak nowych zmian nowotworowych lub progresji choroby w innych miejscach. Zmiany musiały nastąpić w co najmniej 50% zajętych miejsc. Za prawdziwą częściową odpowiedź na leczenie uznawano brak zmian w kościach na obrazach radiograficznych. W przypadku zmian obecnych wyłącznie w kościach za PR uznawano stan stabilizacji zmian w badaniu scyntygrafii kości lub w badaniu radiograficznym przez co najmniej 8 tygodni jeśli odnotowano poprawę stanu sprawności chorego zgodnie ze skalą ECOG <sup>32</sup> i obniżenie potrzeby znieczulenia, które zostały potwierdzone w 2 obserwacjach następujących po sobie w odstępie czasu nie dłuższym niż 4 tygodnie		

<sup>32</sup> ang. *Eastern Cooperative Oncology Group performance status* – skala sprawności według Wschodniej Kooperatywnej Grupy Onkologicznej pozwalająca określić stan ogólny oraz jakość życia chorego na chorobę nowotworową

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
SD	<i>Garciaz 2013</i>	Stabilizacja choroby definiowana jest jako stan, gdy chory nie spełnia kryteriów zakwalifikowania odpowiedzi na leczenie zarówno jako odpowiedzi całkowitej lub częściowej, jak i progresji choroby	Im mniejszy był odsetek chorych, u których wystąpiła SD, tym skuteczniejsze było leczenie	b/d
	<i>Younes 2010</i>			
	<i>Marcais 2013</i>	Stabilizację choroby definiowano jako brak odpowiedzi na leczenie lub odpowiedź poniżej 50%		
	<i>Cole 2009</i>	Stabilizację choroby definiowano jako odpowiedź słabszą niż w przypadku częściowej odpowiedzi na leczenie, przy jednoczesnym braku spełnienia kryteriów dla progresji choroby.		
	<i>Venkatesh 2004</i>	Stabilizację choroby zdefiniowano jako mniejszy niż 50% spadek lub mniejszy niż 25% wzrost sumy wymiarów największych prostopadłych średnic wszystkich mierzalnych zmian patologicznych, ocenianych w 2 obserwacjach, następujących po sobie w odstępie czasu nie dłuższym niż 4 tygodnie		
PD <sup>33</sup>	<i>Garciaz 2013</i>	Progresja choroby definiowana jako wystąpienie nowej zmiany lub zwiększenie o $\geq 50\%$ od nadiru wcześniej zajętego miejsca	Im mniejszy był odsetek chorych, u których wystąpiła PD, tym skuteczniejsze było leczenie	b/d
	<i>Marcais 2013</i>	Progresję choroby definiowano jako co najmniej 50% wzrost którejkolwiek mierzalnej zmiany patologicznej lub pojawienie się nowej zmiany patologicznej podczas lub pod koniec leczenia.		
	<i>Younes 2010</i>	Progresja choroby zdefiniowana jako wystąpienie nowej zmiany lub zwiększenie o $\geq 50\%$ wcześniej zajętego miejsca		
	<i>Cole 2009</i>	Progresję choroby zdefiniowano jako co najmniej 50% wzrost PPD (wymiarów prostopadłych średnic) którejkolwiek ze zmian lub nową zmianę patologiczną		
	<i>Venkatesh 2004</i>	Progresję choroby zdefiniowano jako co najmniej 25% wzrost sumy wymiarów prostopadłych średnic wszystkich mierzalnych zmian patologicznych lub pojawienie się nowych zmian patologicznych		
Czas trwania odpowiedzi na	<i>Yang 2014</i>	Czas trwania odpowiedzi mierzono od daty osiągnięcia odpowiedzi do progresji choroby	Im dłużej trwała odpowiedź, tym	b/d
	<i>Venkatesh 2004</i>			

<sup>33</sup> ang. *progressive disease* – progresja choroby

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
leczenie	<i>Ghesquières 2013</i>	Czas trwania odpowiedzi mierzono u chorych, u których wystąpiła odpowiedź. Pomiaru dokonywano od daty oceny przeprowadzonej przez lekarza do nawrotu choroby	skuteczniejsze było leczenie	
	<i>Oki 2008</i>	Czas trwania odpowiedzi mierzono od daty pierwszej udokumentowanej odpowiedzi do czasu progresji choroby		
<b>Czas przeżycia całkowitego</b>				
OS	<i>Salihoglu 2014</i>	Czas przeżycia całkowitego mierzono od daty podania brentuksymabu vedotin do zgonu niezależnie od przyczyn	Im dłuższy czas przeżycia całkowitego, tym skuteczniejsze leczenie	Czas przeżycia całkowitego jest jednym z najbardziej znaczących punktów końcowych w badaniach, dotyczących chorób nowotworowych i jest on istotny klinicznie. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie w analizowanej populacji docelowej
	<i>Yang 2014</i>	Czas przeżycia całkowitego mierzono od daty podania brentuksymabu vedotin do zgonu		
	<i>Garciaz 2013</i>	Czas przeżycia całkowitego mierzono od pierwszego dnia leczenia do zgonu niezależnie od przyczyny		
	<i>Younes 2012</i>			
	<i>Barlett 2007</i>			
	<i>Corazzelli 2013</i>	Czas przeżycia całkowitego mierzono od pierwszego dnia leczenia do zgonu niezależnie od przyczyny bądź ostatniej oceny w czasie okresu obserwacji		
	<i>Ghesquières 2013</i>			
	<i>Zinzani 2013</i>			
	<i>Rothe 2012</i>			
	<i>Chen 2014</i>	Czas przeżycia całkowitego mierzono od podania komórek macierzystych do zgonu niezależnie od przyczyny		
	<i>Chen 2012</i>			
	<i>Sarina 2010</i>	Czas przeżycia całkowitego definiowano zgodnie z Kryteriami Europejskiej Grupy ds. Przeszczepiania Krwi i Szpiku dla analizy przeżycia		
	<i>Devetten 2009</i>	Czas przeżycia całkowitego definiowano jako czas od daty przeszczepienia do momentu zgonu lub ostatniego kontaktu z chorym		
<i>Validire 2008</i>	Czas przeżycia całkowitego mierzono od daty rozpoczęcia leczenia gemcytabiną do czasu zgonu chorego lub ostatnich informacji o jego stanie zdrowia			
<b>Czas przeżycia wolny od progresji choroby</b>				



Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
PFS	<i>AETHERA</i>	Czas przeżycia wolny od progresji choroby mierzono od randomizacji do pierwszego udokumentowania progresji lub zgonu	Im później wystąpiła progresja, tym skuteczniejsze było leczenie	b/d
	<i>Kahraman 2014</i>	Czas przeżycia wolny od progresji choroby mierzono od pierwszego dnia leczenia do progresji choroby, nawrotu, zgonu niezależnie od przyczyny bądź ostatniej oceny w czasie okresu obserwacji		
	<i>Ghesquières 2013</i>			
	<i>Zinzani 2013</i>			
	<i>Rothe 2012</i>			
	<i>Salihoglu 2014</i>			
	<i>Garciaz 2013</i>	Czas przeżycia wolny od progresji choroby mierzono od pierwszego dnia leczenia do progresji choroby, nawrotu lub zgonu niezależnie od przyczyny		
	<i>Yang 2014</i>			
	<i>Corazzelli 2013</i>			
	<i>Younes 2012</i>	Czas przeżycia wolny od progresji choroby mierzono od pierwszego dnia leczenia do progresji choroby lub zgonu niezależnie od przyczyny		
	<i>Chen 2014</i>			
	<i>Chen 2012</i>	Czas przeżycia wolny od progresji choroby mierzono od podania komórek macierzystych do progresji choroby, nawrotu lub zgonu niezależnie od przyczyny, cokolwiek nastąpiło pierwsze		
	<i>Sarina 2010</i>	Czas przeżycia wolny od progresji choroby zdefiniowano zgodnie z kryteriami Europejskiej Grupy ds. Przeszczepów Krwi i Szpiku dla analizy przeżycia		
<i>Robinson 2009</i>	Czas przeżycia wolny od progresji choroby był mierzony w miesiącach od daty przeszczepienia do czasu nawrotu/progresji choroby lub zgonu chorego niezależnie od przyczyny			
<b>Czas do nawrotu/ progresji choroby</b>				
Czas do nawrotu/ progresji choroby	<i>Chen 2014</i>	Czas do wystąpienia nawrotu/ progresji choroby mierzono od podania komórek macierzystych do nawrotu lub progresji choroby	Im później wystąpił nawrót lub progresja choroby, tym skuteczniejsze było leczenie	b/d
	<i>Chen 2012</i>			
<b>Ocena bezpieczeństwa</b>				
Profil	<i>Salihoglu 2014</i>	Stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych określano na podstawie	Wzrost liczby	b/d

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
bezpieczeństwa	Yang 2014	kryteriów CTCAE <sup>34</sup> (wersja 4.0) [3]	zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku	
	Ghesquières 2013	Stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych określano na podstawie kryteriów CTCAE (ostatnia dostępna wersja w czasie stosowania terapii)		
	Corazzelli 2013	Stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych określano na podstawie kryteriów CTCAE (wersja 3.0)		
	Gibb 2013			
	Han 2013			
	Moskowitz 2013			
	Rothe 2012			
	Zinzani 2013			
	Chen 2014	Działania niepożądane związane z przeprowadzeniem allo-SCT po zastosowaniu BV oceniono przy użyciu skali toksyczności Bearmana (ang. <i>the Bearman toxicity scale</i> )		
	Chen 2012			
	Younes 2012	Zdarzenia niepożądane klasyfikowano wg kategorii zaburzeń zgodnie z systemem MedDRA (wersja 13.0). Stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych określano natomiast na podstawie kryteriów CTCAE narodowego instytutu onkologicznego (wersja 3.0)		
Younes 2010	Zdarzenia niepożądane klasyfikowano wg kategorii zaburzeń zgodnie z systemem MedDRA (wersja 11.1). Stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych określano natomiast na podstawie kryteriów CTCAE narodowego instytutu onkologicznego (wersja 3.0).			
Neuropatia obwodowa w czasie leczenia	Han 2013	Działania niepożądane należące do kategorii neuropatia obwodowa zostały określone na podstawie szerokiego przeszukiwania systemu MedDRA (wersja 13.0) z zastosowaniem zapytania „neuropatia obwodowa”		
Zgony	Chen 2014	Prawdopodobieństwo wystąpienia zgonów niezwiązanych z nawrotem		b/d

<sup>34</sup> ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
niezwiązane z nawrotem lub progresją choroby	Chen 2012	lub progresją choroby (ang. <i>nonrelapse mortality</i> ) mierzono od momentu przeszczepienia do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny innej niż progresja choroby lub nawrót		

Źródło: opracowanie własne

### 3.9.3. Ocena homogeniczności

Do analizy włączono głównie badania jednoramienne lub pojedyncze ramiona z badań z grupą kontrolną oraz 1 badanie obserwacyjne z historyczną grupą kontrolną, z uwagi na to, iż do przeprowadzenia metaanalizy wymagane są badania randomizowane, odstąpiono od metaanalizowania wyników wspomnianych badań. Jedynym randomizowanym badaniem klinicznym włączonym do niniejszej analizy jest badanie *AETHERA*. Jednakże uznano, iż badanie *AETHERA* będące badaniem w toku, przeprowadzonym w populacji niezgodnej z populacją docelową (chorzy na HL z ryzykiem nawrotu lub progresji choroby po ASCT) nie może stanowić jedyne źródła dla wykonania porównania pośredniego.

Dodatkowo, ze względu na rozbieżności w okresach obserwacji (leczenia) odnalezionych publikacji wykonanie wiarygodnego porównania wyników dla brentuksymabu vedotin względem wybranych komparatorów nie było możliwe. Dlatego w ramach analizy przygotowano zestawienie wyników dla ocenianej technologii i komparatorów, które ma charakter wyłącznie poglądowy i jego celem jest wykazanie ogólnego efektu działania każdej interwencji, stąd wnioskowanie na jego podstawie o różnicach pomiędzy BV i CHEM±RT lub allo-SCT uznaje się za nieuzasadnione oraz obarczone dużą niepewnością.

## 4. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin u chorych na HL

### 4.1. Ocena skuteczności brentuksymabu vedotin w populacji dorosłych

Ocena skuteczności brentuksymabu vedotin w populacji dorosłych chorych została wykonana na podstawie wyników z 5 badań jednoramiennych oceniających BV: *Garciaz 2013*, *Gibb 2013*, *Han 2013*, *Sasse 2013* oraz badania *Rothe 2012*.

Wyniki dla brentuksymabu vedotin zestawiono z wynikami dla komparatorów ocenianych w następujących badaniach: 1 badanie oceniające GVD (badanie *Bartlett 2007*), 3 badania oceniające GEM (badania *Oki 2008*, *Validire 2008* oraz *Venkatesh 2004*), 3 badania oceniające BEN (badania *Corazelli 2013*, *Ghesquieres 2013* i *Moskowitz 2013*), 2 badania

oceniające CHEM±RT (badania *Martinez 2013* i *Thomson 2008*) oraz 2 badania oceniające allo-SCT (badania *Sarina 2010* oraz *Robinson 2009*).

Analizie poddano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ częstość występowania zgonów;
- ⊗ czas przeżycia całkowitego (prawdopodobieństwo oraz mediana);
- ⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby (prawdopodobieństwo oraz mediana);
- ⊗ częstość występowania odpowiedzi na leczenie:
  - ⊗ obiektywna odpowiedź;
  - ⊗ całkowita kontrola choroby;
  - ⊗ całkowita odpowiedź;
  - ⊗ częściowa odpowiedź (w tym bardzo dobra częściowa odpowiedź);
  - ⊗ stabilizacja choroby;
  - ⊗ progresja choroby.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

#### **4.1.1. Zgony**

W ramach oceny częstości występowania zgonów u chorych leczonych BV na podstawie badania *Gibb 2013* w czasie 12,9 miesięcy obserwacji raportowano 5 przypadków zgonów (33,3%). Zbliżony odsetek zgonów wykazano w badaniu *Sasse 2013* – 28,6%. Natomiast w badaniu *Han 2013* zgon wystąpił tylko u 1 (2,0%) chorego, w czasie około 6 miesięcy obserwacji.

Natomiast w ramach oceny komparatorów, w badaniu dotyczącym GVD, w czasie 36 miesięcy obserwacji zgony nastąpiły u 59% chorych. W 2 badaniach, w których chorzy stosowali GEM zgony odnotowano u 54,2% oraz 40,7% chorych (w czasie odpowiednio 14 oraz 23 mies.). W przypadku badań oceniających BEN, w odniesieniu do okresów obserwacji wynoszących 40 mies. i 16,5 mies. zgony raportowano u odpowiednio 39% oraz 7,1% chorych. W 2 badaniach oceniających allo-SCT zgony wystąpiły u zbliżonego odsetka chorych wynoszącego odpowiednio 46,2% i 49,1%, w okresach obserwacji, które wyniosły kolejno 47,9 mies. oraz 26 mies. W 2 badaniach, w których chorzy otrzymywali chemioterapię ogółem, dane dotyczące częstości występowania zgonów nie zostały przedstawione (w obu badaniach przedstawiono informację dotyczącą liczby chorych, u których nie odnotowano zgonu).

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 11.**

**Częstość występowania zgonów na podstawie badań *Gibb 2013, Han 2013, Sasse 2013, Bartlett 2007, Validire 2008, Venkatesh 2004, Corazzelli 2013, Ghesquieres 2013, Thomson 2008, Martinez 2013, Sarina 2010 i Robinson 2009***

Badanie	Leczenie	Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]	n (%)	N
<i>Gibb 2013</i>	BV	Zgony	12,9	8 (33,3)	24
<i>Han 2013</i>			ok. 6 <sup>~</sup>	1 (2,0)	49
<i>Sasse 2013</i>			4,5 <sup>†</sup>	4 (28,6) <sup>††</sup>	14
<i>Bartlett 2007</i>	GVD	Zgony	36 <sup>**</sup>	23 (59,0) <sup>***</sup>	39
<i>Validire 2008</i>	GEM		14	26 (54,2) <sup>*</sup>	48 <sup>^</sup>
<i>Venkatesh 2004</i>			23 <sup>**</sup>	11 (40,7) <sup>^^</sup>	27
<i>Corazzelli 2013</i>	BEN		40 <sup>**</sup>	16 (39,0) <sup>^^^</sup>	41
<i>Ghesquieres 2013</i>			16,5	2 (7,1)	28
<i>Thomson 2008</i>	CHEM±RT		72 <sup>#</sup>	b/d <sup>###</sup>	34
<i>Martinez 2013</i>			118	b/d <sup>###</sup>	462 <sup>###</sup>
<i>Sarina 2010</i>	allo-SCT		47,9	48 (46,2) <sup>~~</sup>	104
<i>Robinson 2009</i>			26	140 (49,1) <sup>~~~</sup> ‡	285

\*wśród chorych odpowiadających na leczenie u 3 zgon nastąpił z powodu progresji choroby, u 1 z powodu zakażenia po ASCT wykonanym po podaniu GEM

\*\*czas gromadzenia danych

\*\*\*w tym 4 zgony spowodowane przeszczepieniem

^z analizy wykluczono 7 chorych ze względu na zbyt krótki okres obserwacji

^^w tym 10 chorych z powodu progresji oraz 1 chory z powodu wtórnego upośledzenia czynności nerek związanego z HL

^^^11 zgonów z powodu progresji, w tym 4 zgony (9,8%) z powodu powikłań septycznych spowodowanych późniejszymi terapiami ratującymi; 5 zgonów z powodu powikłań po allo-SCT nastąpiło po leczeniu bendamustyną (n=2) lub po innych dodatkowych rodzajach leczenia (n=3). Ponadto, dzieląc wskazaną populację na podgrupy: chorych wrażliwych i opornych na ostatnią uprzednio stosowaną chemioterapię odnotowano po 8 przypadków zgonu w obu grupach. Natomiast wyróżniając podgrupy ze względu na tygodniową dawkę BEN: nie więcej niż 60 mg/m<sup>2</sup>/tyg. lub powyżej 60 mg/m<sup>2</sup>/tyg., odnotowano odpowiednio 7 oraz 9 przypadków zgonów.

# czas trwania leczenia

## u 2 z 34 chorych nie odnotowano zgonu

### u 155 z 462 chorych nie odnotowano zgonu, u 294 z 462 (63,6%) chorych stosowano CHEM

~mediana okresu leczenia

~~w tym u 13 chorych nie odnotowano progresji; szacowana skumulowana śmiertelność niezwiązana z nawrotem choroby po roku oraz 2 latach wynosiła odpowiednio 11,7% i 12,7%

~~~w tym u 24 chorych zgon spowodowany był zakażeniem, u 6 chorych wystąpieniem zdarzeń niepożądanych w obrębie płuc, u 2 chorych niewydolnością wielonarządową, u 2 chorych wystąpieniem zakrzepowej plamicy małopłytkowej oraz u 7 chorych z innych przyczyn

† mediana cykli leczenia BV

†† 1 zgon spowodowany posocznicą, 1 zgon spowodowany progresją choroby

‡szacowana skumulowana śmiertelność niezwiązana z nawrotem choroby po 100 dniach, roku oraz po 3 latach po przeszczepieniu wynosiła odpowiednio 10,9%, 19,5% and 21,1%

Źródło: opracowanie własne

## 4.1.2. Czas przeżycia całkowitego

W badaniach oceniających BV estymowane prawdopodobieństwo rocznego przeżycia całkowitego było wysokie i wynosiło od 69% (badanie *Sasse 2013*) do 83% (badanie *Rothe 2012*). Zbliżone wartości odnotowano także w przypadku analizy w podgrupach przeprowadzonej w badaniach *Garciaz 2013* i *Rothe 2012* (od 68% do 93%).

W przypadku badań oceniających komparatory wartości prawdopodobieństwa rocznego przeżycia całkowitego wynosiły od 59% (badanie *Validire 2008*) do 69% (badanie *Sarina 2010*). W badaniach oceniających GEM, BEN oraz allo-SCT wyznaczono także estymowane prawdopodobieństwo dwuletniego przeżycia całkowitego – odpowiednio od 35% do 55%, 47% oraz od 52% do 57%. Ponadto, przypadku GVD i allo-SCT prawdopodobieństwo trzyletniego przeżycia całkowitego było zbliżone i wynosiło 55% (badanie *Bartlett 2007*) i 43% (badanie *Robinson 2009*). Natomiast prawdopodobieństwo czteroletniego przeżycia całkowitego dla chemioterapii ogółem wyniosło 32% (badanie *Martinez 2013*).

W tabeli poniżej zestawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 12.**

**Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego ogółem na podstawie badań *Garciaz 2013, Martinez 2013, Sasse 2013, Rothe 2012, Validire 2008, Venkatesh 2004, Ghesquieres 2013, Sarina 2010, Robinson 2009, Corazzelli 2013, Bartlett 2007***

| Badanie                 | Leczenie | Punkt końcowy* | Okres obserwacji [mies.] | % (95% CI)                 | N   |            |
|-------------------------|----------|----------------|--------------------------|----------------------------|-----|------------|
| <i>Garciaz 2013</i>     | BV       | OS             | 13 (mediana)**           | 80 (b/d)                   | 24  |            |
| <i>Sasse 2013</i>       |          |                | 12 <sup>##</sup>         | 69,0 (39,0; 100,0)         | 14  |            |
| <i>Rothe 2012</i>       |          |                |                          | 83 (72; 95) <sup>***</sup> | 45  |            |
| <i>Validire 2008</i>    | GEM      | OS             | 12                       | 59,0 (b/d)                 | 55  |            |
| <i>Venkatesh 2004</i>   |          |                |                          | 64,0 (b/d)**               | 27  |            |
| <i>Ghesquieres 2013</i> | BEN      |                |                          | 65,0 (46; 81)              | 28  |            |
| <i>Sarina 2010</i>      | allo-SCT |                |                          | 69,0                       | 104 |            |
| <i>Robinson 2009</i>    |          |                |                          | 67,0                       | 285 |            |
| <i>Validire 2008</i>    | GEM      |                |                          | OS                         | 24  | 35,0 (b/d) |
| <i>Venkatesh 2004</i>   |          | 55,0 (b/d)     | 27                       |                            |     |            |
| <i>Corazzelli 2013</i>  |          | BEN            | 47,0 (20,0; 67,0)        |                            |     | 41         |
| <i>Sarina 2010</i>      |          | allo-SCT       | 57,0                     |                            |     | 104        |

| Badanie                   | Leczenie        | Punkt końcowy*        | Okres obserwacji [mies.] | % (95% CI)                                                   | N                      |                 |
|---------------------------|-----------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------|
| <i>Robinson 2009</i>      |                 |                       |                          | 52,0                                                         | 285                    |                 |
| <i>Bartlett 2007</i>      | <b>GVD</b>      | <b>OS</b>             | 36                       | 55,0 (b/d)                                                   | 39                     |                 |
| <i>Robinson 2009</i>      | <b>allo-SCT</b> |                       |                          | 43,0                                                         | 285                    |                 |
| <i>Martinez 2013</i>      | <b>CHEM±RT</b>  | <b>OS<sup>#</sup></b> | 48                       | 32,0                                                         | 195                    |                 |
| <b>Ocena w podgrupach</b> |                 |                       |                          |                                                              |                        |                 |
| <i>Garciaz 2013</i>       | <b>BV</b>       | <b>OS</b>             | 13 (mediana)             | Chorzy pierwotnie oporni na leczenie (bez poprzedniego ASCT) | 71,0 (b/d)             | 10              |
|                           |                 |                       |                          | Chorzy po poprzednim auto/allo-SCT                           | 85,0 (b/d)             | 14 <sup>^</sup> |
| <i>Rothe 2012</i>         |                 |                       | 12                       | Chorzy, którzy osiągnęli ORR                                 | 87 (74; 100)           | 27              |
|                           |                 |                       |                          | Chorzy, którzy nie osiągnęli ORR                             | 77 (58; 97)            | 18              |
|                           |                 |                       |                          | Chorzy wysokiego ryzyka <sup>^^</sup>                        | 68 (b/d) <sup>^^</sup> | 17              |
|                           |                 |                       |                          | Chorzy z niższym ryzykiem                                    | 93 (b/d) <sup>^^</sup> | b/d             |

\*wynik estymowany z zastosowaniem estymatora Kaplana-Meiera

\*\*podano także informację, że OS (nie podano czasu estymacji) wynosiło 62,1%

\*\*\*u 37 z 45 chorych nie wystąpił zgon w czasie gromadzenia danych

<sup>^</sup>w tym 4 chorych (28,6%) po allo-SCT

<sup>^</sup>chorzy na postać pierwotnie oporną na leczenie lub z wczesnym nawrotem oraz chorzy, u których nastąpił nawrót po ostatnim leczeniu

<sup>^^</sup>wynik u chorych z wysokim ryzykiem był istotnie statystycznie niższy w porównaniu do chorych z niższym ryzykiem (p-wartość=0,07)

<sup>#</sup>prawdopodobieństwo czteroletniego OS od momentu niepowodzenia ASCT

<sup>##</sup>w badaniu *Rothe 2012* nie podano dokładnego okresu obserwacji, dlatego przyjęto okres obserwacji, w jakim estymowano OS i PFS.

Źródło: opracowanie własne

W części analizowanych badań estymowano także mediany czasu przeżycia całkowitego.

W badaniach *Sasse 2013* i *Rothe 2012* oceniających BV mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta.

W przypadku badań oceniających komparatory najdłuższą medianę czasu przeżycia całkowitego wykazano u chorych leczonych GVD tj. 41,8 miesięcy (badanie *Bartlett 2007*). W przypadku badań oceniających GEM, BEN i allo-SCT, mediany czasu przeżycia były zbliżone i wynosiły od 21,4 do 28 miesięcy. Natomiast dla chemioterapii ogółem mediana czasu przeżycia wyniosła 19 miesięcy (badanie *Martinez 2013*).

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.



**Tabela 13.**

**Czas przeżycia całkowitego na podstawie badań *Martinez 2013, Sasse 2013, Rothe 2012, Bartlett 2007, Venkatesh 2004, Corazzelli 2013, Ghesquieres 2013* i *Sarina 2010***

| Badanie                 | Leczenie | Punkt końcowy* | Okres obserwacji [mies.] | Mediana (95% CI) [mies.] | N   |
|-------------------------|----------|----------------|--------------------------|--------------------------|-----|
| <i>Sasse 2013</i>       | BV       | OS             | 12***                    | n/o                      | 14  |
| <i>Rothe 2012</i>       |          |                |                          | n/o                      | 45  |
| <i>Bartlett 2007</i>    | GVD      | OS             | 36                       | 41,8 (b/d)               | 39  |
| <i>Venkatesh 2004</i>   | GEM      |                | 24                       | 26,9 (<1; 28,4)**        | 27  |
| <i>Corazzelli 2013</i>  | BEN      |                |                          | 21,4 (b/d)               | 41  |
| <i>Ghesquieres 2013</i> |          |                | 12                       | n/o                      | 28  |
| <i>Sarina 2010</i>      | allo-SCT |                | 24                       | 28                       | 104 |
| <i>Martinez 2013</i>    | CHEM±RT  |                | 48                       | 19                       | 195 |

\*wynik estymowany z zastosowaniem estymatora Kaplana-Meiera

\*\*czas zbierania danych

\*\*\*w badaniu *Rothe 2012* nie podano dokładnego okresu obserwacji, dlatego przyjęto okres obserwacji, w jakim estymowano OS i PFS

Źródło: opracowanie własne

### 4.1.3. Czas przeżycia wolny od progresji choroby

W populacji chorych leczonych BV, na podstawie danych z badania *Rothe 2012* prawdopodobieństwo rocznego przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosło ogółem 43%. W ramach analizy w podgrupach prawdopodobieństwo to wynosiło 54% u chorych, którzy osiągnęli ORR, 27% u chorych którzy nie osiągnęli ORR, a także 59% u chorych z niższym ryzykiem i 14% u chorych wysokiego ryzyka. Odnotowane w badaniu *Garciaz 2013* prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby dla okresu obserwacji wynoszącego 13 miesięcy (mediana) wynosiło 67%, przy czym u chorych bez uprzedniego ASCT prawdopodobieństwo to wynosiło 50%, natomiast u chorych po uprzednim przeszczepieniu 78%.

W ramach badań oceniających komparatory, najwyższe prawdopodobieństwo rocznego przeżycia wolnego od progresji choroby odnotowano w badaniach oceniających allo-SCT (39%-41%), niższe natomiast w przypadku chemioterapii z wykorzystaniem GEM – 24% (badanie *Venkatesh 2004*) oraz BEN – 11% (badanie *Ghesquieres 2013*). Dodatkowo, dwuletnie i trzyletnie prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby u chorych leczonych allo-SCT wynosiło odpowiednio 29-31% (badania *Robinson 2009* i *Sarina 2010*) oraz 25% (badanie *Robinson 2009*). Przedstawione w badaniu *Bartlett 2007* 4-letnie prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby u chorych leczonych GVD wyniosło 53%.

W poniższej tabeli zestawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 14.**

**Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badań Rothe 2012, Venkatesh 2004, Ghesquieres 2013, Sarina 2010, Robinson 2009, Garciaz 2013, Corazzelli 2013 i Bartlett 2007**

| Badanie                   | Leczenie | Punkt końcowy* | Okres obserwacji [mies.] | % (95% CI)                                                  | N                        |            |
|---------------------------|----------|----------------|--------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------|------------|
| Rothe 2012                | BV       | PFS            | 12                       | 43 (28; 58)                                                 | 45                       |            |
| Venkatesh 2004            | GEM      | PFS            | 12                       | 24,0 (b/d)                                                  | 27                       |            |
| Ghesquieres 2013          | BEN      |                |                          | 11 (4; 27)                                                  | 28                       |            |
| Sarina 2010               | allo-SCT |                |                          | 41,0                                                        | 104                      |            |
| Robinson 2009             |          |                |                          | 39,0                                                        | 285                      |            |
| Garciaz 2013              | BV       |                |                          | PFS                                                         | 13 (mediana)             | 67,0 (b/d) |
| Corazzelli 2013           | BEN      | PFS            | 24                       | 20,5 (3,0; 37,0)                                            | 41                       |            |
| Sarina 2010               | allo-SCT |                |                          | 31,0                                                        | 104                      |            |
| Robinson 2009             |          |                |                          | 29,0                                                        | 285                      |            |
|                           |          |                |                          | 36                                                          | 25,0                     | 285        |
| Bartlett 2007             | GVD      |                |                          | 48                                                          | 53,0 (32,0; 71,0)        | 39         |
| <b>Ocena w podgrupach</b> |          |                |                          |                                                             |                          |            |
| Rothe 2012                | BV       | PFS            | 12                       | Chorzy, którzy osiągnęli ORR                                | 54 (34; 73) <sup>^</sup> | 27         |
|                           |          |                |                          | Chorzy, którzy nie osiągnęli ORR                            | 27 (6; 48) <sup>^</sup>  | 18         |
|                           |          |                |                          | Chorzy wysokiego ryzyka <sup>**</sup>                       | 14 (b/d) <sup>^^</sup>   | 17         |
|                           |          |                |                          | Chorzy z niższym ryzykiem                                   | 59 (b/d) <sup>^^</sup>   | b/d        |
| Garciaz 2013              |          |                | 13 (mediana)             | Chorzy pierwotnie oporni na leczenie (bez uprzedniego ASCT) | 50,0                     | 10         |
|                           |          |                |                          | Chorzy po uprzednim auto/allo-SCT                           | 78,0                     | 14         |

\*wyniki estymowane z zastosowaniem estymatora Kaplana-Meiera

\*\*chorzy na postać pierwotną oporną na leczenie lub z wczesnym nawrotem oraz chorzy, u których nastąpił nawrót po ostatnim leczeniu

<sup>^</sup>wynik PFS u chorych, którzy nie osiągnęli obiektywnej odpowiedzi na leczenie był istotnie statystycznie niższy w porównaniu do chorych, którzy osiągnęli obiektywną odpowiedź na leczenie (p-wartość=0,03)

<sup>^^</sup>wynik PFS u chorych z wysokim ryzykiem był istotnie statystycznie niższy w porównaniu do chorych z niższym ryzykiem (p-wartość=0,001)

Źródło: opracowanie własne

W omawianych badaniach raportowano również mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby.

Estymowana mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby ogółem wynosiła w badaniach oceniających BV od 5,1 (badanie *Gibb 2013*) do 9 miesięcy (badanie *Sasse 2013*). W przypadku analizy w pogrupach przeprowadzonej w badaniu *Rothe 2012* u chorych którzy osiągnęli ORR i chorych niższego ryzyka odnotowano zbliżone mediany PFS, wynoszące odpowiednio 13 i 14 miesięcy. W badaniu *Ghesquieres 2013* mediana PFS u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie wynosiła 9,7 miesiąca. Najkrótszą medianę czasu przeżycia wolnego od progresji choroby u chorych stosujących BV wykazano u chorych, którzy nie osiągnęli ORR (4,5 miesiąca).

W ramach badań oceniających komparatory, najdłuższą medianę PFS odnotowano u chorych stosujących BEN, która wynosiła od 5,2 miesięcy (badanie *Moskowitz 2013*) do 11,1 miesięcy (badanie *Corazzelli 2013*). W przypadku innych schematów chemioterapii, mediana PFS była nieco niższa, dla GVD – 8,5 mies. (badanie *Bartlett 2007*), natomiast dla GEM – 6,4 mies (badanie *Venkatesh 2004*). Tymczasem mediana PFS u chorych, u których przeprowadzono allo-SCT wyniosła 7 mies. (badanie *Sarina 2010*).

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 15.**

**Czas przeżycia wolny od progresji choroby na podstawie badań *Rothe 2012, Sasse 2013, Gibb 2013, Venkatesh 2004, Ghesquieres 2013, Corazzelli 2013, Moskowitz 2013, Sarina 2010* i *Bartlett 2007***

| Badanie                   | Leczenie | Punkt końcowy* |                                 | Okres obserwacji [mies.] | Mediana [mies.]  | N   |
|---------------------------|----------|----------------|---------------------------------|--------------------------|------------------|-----|
| <i>Rothe 2012</i>         | BV       | PFS            |                                 | 12                       | 8                | 45  |
| <i>Sasse 2013</i>         |          |                |                                 | 4,5**                    | 9,0              | 14  |
| <i>Gibb 2013</i>          |          |                |                                 | 12,9 (mediana)           | 5,1              | 24  |
| <i>Venkatesh 2004</i>     | GEM      | PFS            |                                 | 12                       | 6,4 (1,1; 21,9)  | 27  |
| <i>Ghesquieres 2013</i>   | BEN      |                |                                 | 16,5 (mediana)           | 5,7 (2,9; 8,4)   | 28  |
| <i>Moskowitz 2013</i>     |          |                |                                 | 19 (mediana)             | 5,2 (b/d)        | 36  |
| <i>Corazzelli 2013</i>    |          |                |                                 | 24                       | 11,1 (b/d)       | 41  |
| <i>Sarina 2010</i>        | allo-SCT |                |                                 | 24                       | 7                | 104 |
| <i>Bartlett 2007</i>      | GVD      |                |                                 | 48                       | 8,5 (0,57; 0,82) | 39  |
| <b>Ocena w podgrupach</b> |          |                |                                 |                          |                  |     |
| <i>Rothe 2012</i>         | BV       | PFS            | Chorzy, którzy osiągnęli ORR    | 12                       | 13               | 27  |
| <i>Ghesquieres 2013</i>   | BEN      | PFS            | Chorzy, którzy odpowiedzieli na | 16,5                     | 9,7              | 14  |

| Badanie    | Leczenie | Punkt końcowy* |                                       | Okres obserwacji [mies.] | Mediana [mies.] | N   |
|------------|----------|----------------|---------------------------------------|--------------------------|-----------------|-----|
|            |          |                | leczenie (CR, CRu <sup>35</sup> , PR) | (mediana)                | (8,0; 12,0)     |     |
| Rothe 2012 | BV       | PFS            | Chorzy, którzy nie osiągnęli ORR      | 12                       | 4,5             | 18  |
|            |          |                | Chorzy wysokiego ryzyka***            |                          | 6               | 17  |
|            |          |                | Chorzy niższego ryzyka                |                          | 14              | b/d |

\* wynik estymowany z zastosowaniem estymatora Kaplana-Meiera

\*\*mediana cykli leczenia BV

\*\*\*chorzy na postać pierwotną oporną na leczenie lub z wczesnym nawrotem oraz chorzy, u których nastąpił nawrót po ostatnim leczeniu

Źródło: opracowanie własne

#### 4.1.4. Odpowiedź na leczenie

##### Obiektywna odpowiedź na leczenie

W badaniach oceniających BV odsetki chorych, u których odnotowano obiektywną odpowiedź na leczenie były wysokie i zbliżone do siebie (od 60% do 72% chorych), raportowano je w odniesieniu do czasu obserwacji wynoszącego od 6 do 13 miesięcy.

W badaniach oceniających chemioterapię, wykazano, iż ORR odnotowano u 75% chorych leczonych GVD w czasie 36 mies (badanie *Bartlett 2007*). W przypadku badań oceniających GEM odsetek ten wynosił 20-51,9% (w czasie od 14 do 41 mies. obserwacji). Natomiast terapia BEN wiązała się z wystąpieniem ORR u około 50-59% chorych, w zależności od okresu obserwacji, który wynosił od 16,5 mies. (badanie *Ghesquieres 2013*) do 40 mies. (badanie *Corazzelli 2013*). W ramach analizowanych badań dla allo-SCT nie przedstawiono wyników ORR.

##### Całkowita odpowiedź na leczenie

W przypadku badań oceniających BV najwyższą częstość występowania CR wykazano w badaniach *Garciaz 2013* (46%) oraz *Han 2013* (41%), w odniesieniu do okresów obserwacji wynoszących kolejno 13 mies. i około 6 mies. W pozostałych badaniach odsetek chorych, którzy osiągnęli odpowiedź całkowitą, mieścił się w zakresie od 17 do 36%, w czasie obserwacji około 12-12,9 mies.

<sup>35</sup> ang. *unconfirmed complete response* – niepotwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie

W badaniach oceniających GVD i GEM, całkowita odpowiedź na leczenie wystąpiła u mniejszego odsetka chorych, odpowiednio 16,7% w czasie 36 mies. (badanie *Bartlett 2007*) oraz 0-15,2% w czasie obserwacji od 14 mies. (badanie *Validire 2008*) do 41 mies. (badanie *Oki 2008*). W odniesieniu do badań, w których chorzy otrzymywali BEN, CR odnotowano u około 21-33%, w różnych okresach obserwacji, które wynosiły od 16,5 mies. (badanie *Ghesquieres 2013*) do 40 mies. (badanie *Corazzelli 2013*). Najwyższą częstość występowania CR w przypadku badań oceniających komparatory, wykazano u chorych stosujących allo-STC – 40,4% w czasie okresu obserwacji wynoszącego 47,9 miesięcy (badanie *Sarina 2010*).

### **Częściowa odpowiedź na leczenie**

W ramach oceny BV, w badaniach *Garciac 2013* i *Gibb 2013* częściową odpowiedź na leczenie (wynik po 4 cyklach BV) odnotowano u odpowiednio ok. 21 i 56% chorych, w czasie ok. 13 mies obserwacji. W pozostałych badaniach oceniających BV, odsetek chorych z PR był zbliżony i wynosił od 29 do 38% dla okresów obserwacji wynoszących 6-12 mies.

W badaniach oceniających chemioterapię, częściowa odpowiedź na leczenie najczęściej występowała u chorych stosujących GVD – 58% w czasie 36 mies. okresu obserwacji (badanie *Bartlett 2007*). U chorych leczonych GEM odsetek ten wynosił od 9 do 33% w czasie 14-41 mies. obserwacji, natomiast w badaniach dla BEN od 19% do 27% (po 8 cyklach BEN) w czasie 19-40 mies. obserwacji. W ramach analizowanych badań dla allo-SCT nie przedstawiono wyników PR.

### **Stabilizacja choroby**

Stabilizację choroby w badaniach oceniających BV wykazano u zbliżonego odsetka chorych, wynoszącego od 21 do 33% chorych dla okresu obserwacji wynoszącego od 6 do 13 mies. Jedynie w przypadku badania *Gibb 2013* (wynik po 4 cyklach BV) u chorych nie wykazano SD.

W przypadku analizy wyników dla chemioterapii, wykazano, iż u chorych stosujących GVD w czasie 36 mies. obserwacji, stabilizację choroby odnotowano u 14% (badanie *Bartlett 2007*), natomiast u chorych przyjmujących GEM u 52% przez okres obserwacji wynoszący 23 miesiące (badanie *Venkatesh 2004*). W badaniach oceniających BEN stabilizacja choroby występowała u nie więcej niż 10% chorych dla okresów obserwacji wynoszących 16,5 lub 40

mies. W ramach analizowanych badań dla allo-SCT nie zaprezentowano również wyników dotyczących stabilizacji choroby.

### Progresja choroby

W badaniach oceniających BV odnotowano niskie odsetki chorych z progresją choroby – od 6 do 17% dla okresów obserwacji wynoszących od 6 do 13 mies.

Natomiast w ocenie komparatorów odsetki chorych z progresją choroby były zazwyczaj wyższe. W badaniach dla chemioterapii częstość występowania PD różniła się pomiędzy zastosowanymi lekami i wynosiła dla GEM 26% w czasie 23 mies. obserwacji, a dla BEN 36,6-39% dla okresów obserwacji wynoszących 16,5-40 mies. Natomiast progresji choroby nie wykazano u chorych leczonych GVD w czasie 36 mies. obserwacji. Tymczasem częstość występowania PD w przypadku chorych, u których przeprowadzono allo-SCT wyniosła 20,6% w czasie 3,3 mies. obserwacji oraz około 52-53% w czasie 26 i 47,9 mies. obserwacji.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 16.**

**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badań *Garciaz 2013, Gibb 2013, Han 2013, Sasse 2013, Rothe 2012, Bartlett 2007, Validire 2008, Oki 2008, Venkatesh 2004, Corazzelli 2013, Ghesquieres 2013, Moskowitz 2013, Sarina 2010* oraz *Robinson 2009***

| Badanie                     | Leczenie | Punkt końcowy                                         |                      | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)                   | N  |
|-----------------------------|----------|-------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------|-------------------------|----|
| <b>Obiektywna odpowiedź</b> |          |                                                       |                      |                                   |                         |    |
| <i>Garciaz 2013</i>         | BV       | ORR na podstawie wyniku PET <sup>36</sup>             | Wynik po 4 cyklach   | 13                                | 16 (66,7)               | 24 |
| <i>Gibb 2013</i>            |          |                                                       |                      | 12,9                              | 13 (72,2)               | 18 |
| <i>Han 2013</i>             |          | ORR                                                   |                      | ok. 6 <sup>^</sup>                | 34 (69,4) <sup>o</sup>  | 49 |
| <i>Sasse 2013</i>           |          |                                                       |                      | 4,5 <sup>‡</sup>                  | 10 (71,4)               | 14 |
| <i>Rothe 2012</i>           |          | ORR na podstawie wyniku TK                            |                      | 12                                | 27 (60,0)               | 45 |
| <i>Bartlett 2007</i>        | GVD      | ORR na podstawie wyniku TK                            |                      | 36 <sup>#</sup>                   | 27 (75,0) <sup>##</sup> | 36 |
| <i>Validire 2008</i>        | GEM      | ORR                                                   |                      | 14 <sup>###</sup>                 | 11 (20,0) <sup>oo</sup> | 55 |
| <i>Oki 2008</i>             |          | ORR (chorzy bez ekspresji CD20)                       |                      | 41 <sup>#</sup>                   | 14 (51,9)               | 27 |
| <i>Venkatesh 2004</i>       |          | ORR na podstawie wyniku TK lub badań radiograficznych |                      | 23 <sup>#</sup>                   | 6 (22,2)                | 27 |
| <i>Corazzelli 2013</i>      | BEN      | ORR na podstawie                                      | Wynik po 2-4 cyklach | 40 <sup>#</sup>                   | 32 (78,0) <sup>~</sup>  | 41 |

<sup>36</sup> ang. *positron emission tomography* – pozytonowa tomografia emisyjna

| Badanie                    | Leczenie | Punkt końcowy                                        |                           | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)                                   | N                |
|----------------------------|----------|------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------|------------------|
|                            |          | wyniku PET lub PET/TK                                | Wynik po maks. 8 cyklach  |                                   |                                         |                  |
|                            |          |                                                      |                           |                                   | 24 (58,5) <sup>##</sup>                 | 41               |
| Ghesquieres 2013           |          | ORR na podstawie wyniku PET                          |                           | 16,5 <sup>†</sup>                 | 14 (50,0)                               | 28               |
| Moskowitz 2013             |          | ORR na podstawie wyniku PET/TK                       |                           | 19 <sup>†</sup>                   | 19 (52,8)                               | 36               |
| <b>Odpowiedź całkowita</b> |          |                                                      |                           |                                   |                                         |                  |
| Garciaz 2013               | BV       | CR na podstawie wyniku PET                           | Wynik po 4 cyklach        | 13                                | 11 (45,8)                               | 24               |
| Gibb 2013                  |          |                                                      |                           | 12,9                              | 3 (16,7)                                | 18               |
| Han 2013                   |          | CR <sup>*^^</sup>                                    |                           | ok. 6 <sup>^</sup>                | 20 (40,8) <sup>‡</sup><br><sub>##</sub> | 49               |
| Sasse 2013                 |          | CR                                                   |                           | 4,5 <sup>‡</sup>                  | 5 (35,7)                                | 14               |
| Rothe 2012                 |          | CR na podstawie wyniku TK                            |                           | 12                                | 10 (22,2)                               | 45               |
| Bartlett 2007              |          | GVD                                                  | CR na podstawie wyniku TK |                                   | 36 <sup>#</sup>                         | 6 (16,7)         |
| Validire 2008              | GEM      | CR                                                   |                           | 14                                | 6 (10,9)                                | 55               |
| Venkatesh 2004             |          | CR na podstawie wyniku TK lub badań radiograficznych |                           | 23 <sup>#</sup>                   | 0 (0,0)                                 | 27               |
| Oki 2008                   |          | CR (lub niepotwierdzona CR)                          |                           | 41 <sup>#</sup>                   | 5 (15,2)                                | 33               |
| Corazzelli 2013            | BEN      | CR na podstawie PET lub PET/TK                       | Wynik po 2-4 cyklach      | 40 <sup>#</sup>                   | 12 (29,3)                               | 41               |
|                            |          |                                                      | Wynik po maks. 8 cyklach  |                                   | 13 (31,7)                               | 41               |
| Ghesquieres 2013           |          | CR na podstawie wyniku PET                           |                           | 16,5 <sup>†</sup>                 | 6 (21,4)                                | 28               |
|                            |          | CRu na podstawie wyniku PET                          |                           | 16,5 <sup>†</sup>                 | 2 (7,1)                                 | 28 <sup>††</sup> |
| Moskowitz 2013             |          | CR na podstawie wyniku PET/TK                        |                           | 19 <sup>†</sup>                   | 12 (33,3)                               | 36               |
| Sarina 2010                | allo-SCT | CR na podstawie TK lub PET/TK                        |                           | 47,9                              | 42 (40,4) <sup>^^</sup>                 | 104              |
| Robinson 2009              |          | CR po 100 dniach od przeszczepienia                  |                           | 26 <sup>^^^</sup>                 | 123 (51,7)                              | 238              |
| <b>Odpowiedź częściowa</b> |          |                                                      |                           |                                   |                                         |                  |
| Garciaz 2013               | BV       | PR na podstawie wyniku PET                           | Wynik po 4 cyklach        | 13                                | 5 (20,8)                                | 24               |
| Gibb 2013                  |          |                                                      |                           | 12,9                              | 10 (55,6)                               | 18               |
| Han 2013                   |          | PR <sup>*^^^</sup>                                   |                           | ok. 6 <sup>^</sup>                | 14 (28,6)                               | 49               |
| Sasse 2013                 |          | PR                                                   |                           | 4,5 <sup>‡</sup>                  | 5 (35,7)                                | 14               |
| Rothe 2012                 |          | PR na podstawie wyniku TK                            |                           | 12                                | 17 (37,8)                               | 45               |
| Bartlett 2007              |          | GVD                                                  | PR na podstawie wyniku TK |                                   | 36 <sup>#</sup>                         | 21 (58,3)        |
| Validire 2008              | GEM      | PR                                                   |                           | 14                                | 5 (9,1)                                 | 55               |
| Venkatesh 2004             |          | PR na podstawie wyniku TK lub badań radiograficznych |                           | 23 <sup>#</sup>                   | 6 (22,2) <sup>□</sup>                   | 27               |
| Oki 2008                   |          | PR                                                   |                           | 41 <sup>#</sup>                   | 11 (33,3)                               | 33               |
| Corazzelli 2013            | BEN      | PR na podstawie PET lub PET/TK                       | Wynik po 2-4 cyklach      | 40 <sup>#</sup>                   | 20 (48,8)                               | 41               |

| Badanie                     | Leczenie | Punkt końcowy                                        |                          | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)                     | N                |
|-----------------------------|----------|------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|---------------------------|------------------|
|                             |          |                                                      | Wynik po maks. 8 cyklach |                                   | 11 (26,8)                 | 41               |
| Ghesquieres 2013            |          | PR na podstawie wyniku PET                           |                          | 16,5 <sup>†</sup>                 | 6 (21,4)                  | 28 <sup>††</sup> |
| Moskowitz 2013              |          | PR na podstawie wyniku PET/TK                        |                          | 19 <sup>†</sup>                   | 7 (19,4)                  | 36               |
| <b>Stabilizacja choroby</b> |          |                                                      |                          |                                   |                           |                  |
| Garciaz 2013                | BV       | SD/PD na podstawie wyniku PET                        | Wynik po 4 cyklach       | 13                                | 8 (33,3)                  | 24               |
| Gibb 2013                   |          | PR na podstawie wyniku PET                           |                          | 12,9                              | 0 (0,0)                   | 18               |
| Han 2013                    |          | SD*                                                  |                          | ok. 6 <sup>^</sup>                | 12 (24,5)                 | 49               |
| Sasse 2013                  |          | SD                                                   |                          | 4,5 <sup>‡</sup>                  | 3 (21,4)                  | 14               |
| Rothe 2012                  |          | SD na podstawie wyniku TK                            |                          | 12                                | 13 (28,9)                 | 45               |
| Bartlett 2007               | GVD      | SD na podstawie wyniku TK                            |                          | 36 <sup>#</sup>                   | 5 (13,9)                  | 36               |
| Venkatesh 2004              | GEM      | SD na podstawie wyniku TK lub badań radiograficznych |                          | 23 <sup>#</sup>                   | 14 (51,9) <sup>□□</sup>   | 27               |
| Corazzelli 2013             | BEN      | SD na podstawie PET lub PET/TK                       | Wynik po 2-4 cyklach     | 40 <sup>#</sup>                   | 4 (9,8)                   | 41               |
|                             |          |                                                      | Wynik po maks. 8 cyklach |                                   | 2 (4,9)                   | 41               |
| Ghesquieres 2013            |          | SD na podstawie wyniku PET                           |                          | 16,5 <sup>†</sup>                 | 2 (7,1)                   | 28 <sup>††</sup> |
| <b>Progresja choroby</b>    |          |                                                      |                          |                                   |                           |                  |
| Gibb 2013                   | BV       | PD na podstawie wyniku PET**                         | Wynik po 4 cyklach       | 12,9                              | 3 (16,7) <sup>***</sup>   | 18               |
| Han 2013                    |          | PD*                                                  |                          | ok. 6 <sup>^</sup>                | 3 (6,1)                   | 49               |
| Sasse 2013                  |          | PD                                                   |                          | 4,5 <sup>‡</sup>                  | 1 (7,1)                   | 14               |
| Rothe 2012                  |          | PD na podstawie wyniku TK                            |                          | 12                                | 5 (11,1)                  | 45               |
| Bartlett 2007               | GVD      | PD na podstawie wyniku TK                            |                          | 36 <sup>#</sup>                   | 0 (0,0)                   | 36               |
| Venkatesh 2004              | GEM      | PD na podstawie wyniku TK lub badań radiograficznych |                          | 23 <sup>#</sup>                   | 7 (25,9) <sup>□□□</sup>   | 27               |
| Corazzelli 2013             | BEN      | PD na podstawie PET lub PET/TK                       | Wynik po 2-4 cyklach     | 40 <sup>#</sup>                   | 5 (12,2)                  | 41               |
|                             |          |                                                      | Wynik po maks. 8 cyklach |                                   | 15 (36,6)                 | 41               |
| Ghesquieres 2013            |          | PD na podstawie wyniku PET                           |                          | 16,5 <sup>†</sup>                 | 11 (39,3)                 | 28 <sup>††</sup> |
| Robinson 2009               | allo-SCT | PD                                                   |                          | 3,3                               | 49 (20,6)                 | 238              |
| Sarina 2010                 |          | PD na podstawie TK lub PET/TK                        |                          | 47,9                              | 56 (53,8)                 | 104              |
| Robinson 2009               |          | PD/nawrót                                            |                          | 26 <sup>---</sup>                 | 147 (51,6) <sup>†††</sup> | 285              |



\*jako najlepsza odpowiedź definiowana według kryteriów Cheson'a przed rozpoczęciem dowolnej terapii nowotworowej (w tym przeszczepienia komórek macierzystych)

\*\* u 3 chorych odnotowano zgon lub progresję choroby przed wykonaniem PET po 4 cyklach

\*\*\*wszyscy chorzy z grupy bez uprzedniego ASCT

^ mediana okresu leczenia

^^ całkowita odpowiedź (95% CI: 54,6; 81,7)

^^^ częściowa odpowiedź (95% CI: 27,0; 55,8)

# czas zbierania danych

## u 4 chorych którzy przerwali udział w badaniu w wyniku stwierdzenia u nich toksyczności przed ukończeniem dwóch cykli chemioterapii niemożliwe było określenie odpowiedzi na leczenie z uwagi na brak wyników badań w okresie follow-up

### 29% chorych leczonych jedynie GEM osiągnęło ORR, natomiast u chorych leczonych GEM w politerapii ORR odnotowano u 26%

◇ (95% CI: 54,6; 81,7)

◇◇ u 2 chorych nie odnotowano zgonu, natomiast odnotowano długotrwałą odpowiedź całkowitą w 16 i 44 miesiącu od rozpoczęcia leczenia GEM, u 5 chorych odnotowano progresję choroby

† w badaniu *Ghesquieres 2013* oraz *Moskowitz 2013* wskazano mediany okresu obserwacji

†† brak oceny u 1 chorego

††† szacowana skumulowana częstość występowania progresji choroby w 1., 3., i 5 roku wyniosła odpowiednio 41%, 53%, 59%

~ (95% CI: 63,0; 88,0)

~~ dotyczy chorych, u których nie odnotowano u nich zgonu

~~~ progresję lub nawrót odnotowano w czasie mediana (zakres) 6,3 (1,0; 59,0) mies.

‡ mediana cykli leczenia BV

‡‡ (95% CI: 43,0; 72,0)

‡‡‡ (95% CI: 27,0; 55,8)

□ (95% CI: 6,5; 37,9)

□□ (95% CI: 33,0; 71,0)

□□□ (95% CI: 10,0; 43,0)

Źródło: opracowanie własne

W części badań dla BV oraz BEN przeprowadzono także analizę w podgrupach dotyczącą częstości występowania odpowiedzi na leczenie dla okresów obserwacji, których mediany wynosiły 12-13 mies. w przypadku BV oraz 19 mies. w przypadku BEN.

W badaniach oceniających BV, ORR odnotowano u 50% chorych opornych na leczenie (badanie *Garciaz 2013*), u 70% chorych po uprzednim ASCT i 58% chorych bez uprzedniego ASCT (badanie *Gibb 2013*). Dla porównania u chorych stosujących BEN obiektywną odpowiedź wykazano u 58% chorych, u których uprzednio przeprowadzono ASCT (badanie *Moskowitz 2013*). U chorych wysokiego ryzyka, stosujących BV, ORR odnotowano u 59% chorych.

W badaniu *Garciaz 2013* najwyższą częstość występowania CR wykazano u chorych opornych na leczenie (50%) i po uprzednim ASCT (40%). W przypadku podgrupy chorych wysokiego ryzyka w badaniu *Rothe 2012*, całkowitą odpowiedź wykazano u niemal 18%. W przypadku chorych stosujących BEN, u których przeprowadzono ASCT, CR wystąpiła u 39% (badanie *Moskowitz 2013*).

W badaniu *Garciaz 2013* częściową odpowiedź na leczenie wykazano u 30% chorych po uprzednim ASCT i 42% chorych bez uprzedniego ASCT. PR nie wystąpiła u chorych pierwotnie opornych na leczenie. Dla porównania w podgrupie chorych stosujących BEN, u których przeprowadzono ASCT częściowa odpowiedź na leczenie wystąpiła u 19%.

U chorych wysokiego ryzyka analizowanych w ramach badania *Rothe 2012* (BV), częściowa odpowiedź na leczenie wystąpiła u 41%. W badaniu *Garciaz 2013* wśród chorych stosujących BV stabilizację choroby lub progresję wykazano u 50% pierwotnie opornych na leczenie chorych i 30% chorych po uprzednim ASCT. U chorych stosujących BV bez uprzedniego ASCT, uczestniczących w badaniu *Gibb 2013* nie wykazano stabilizacji ani progresji choroby.

Wyniki szczegółowo przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 17.**

**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w podgrupach na podstawie badań *Garciaz 2013*, *Gibb 2013*, *Rothe 2012* oraz *Moskowitz 2013***

| Badanie                     | Leczenie | Punkt końcowy               | Mediana okresu obserwacji [mies.]      | BV    |   |                 |    |
|-----------------------------|----------|-----------------------------|--|-------|---|-----------------|----|
|                             |          |                             |  | n (%) | N   |                 |    |
| <b>Obiektywna odpowiedź</b> |          |                             |  |       |   |                 |    |
| <i>Garciaz 2013</i>         | BV       | ORR na podstawie wyniku PET | Wynik po 4 cyklach                     | 13    | Chorzy pierwotnie oporni na leczenie (bez uprzedniego ASCT) | 5 (50,0)        | 10 |
|                             |          |                             |  |       | Chorzy po uprzednim ASCT                                    | 7 (70,0)        | 10 |
| <i>Gibb 2013</i>            |          |                             |  |       | Chorzy bez uprzedniego ASCT <sup>#</sup>                    | 7 (58,3)        | 12 |
| <i>Rothe 2012</i>           |          | ORR na podstawie wyniku TK  | Chorzy wysokiego ryzyka <sup>###</sup> | 12    | 10 (58,8)   | 17              |    |
| <i>Moskowitz 2013</i>       | BEN      | ORR na podstawie PET/TK     | Chorych, u których przeprowadzono ASCT | 19    | 15 (57,7)   | 26              |    |
| <b>Całkowita odpowiedź</b>  |          |                             |  |       |   |                 |    |
| <i>Garciaz 2013</i>         | BV       | CR na podstawie wyniku PET  | Wynik po 4 cyklach                     | 13    | Chorzy pierwotnie oporni na leczenie (bez uprzedniego ASCT) | 5 (50,0)        | 10 |
|                             |          |                             |  |       | Chorzy po uprzednim ASCT                                    | 4 (40,0)        | 10 |
| <i>Gibb 2013</i>            |          |                             |  |       | Chorzy bez uprzedniego ASCT <sup>#</sup>                    | 2 (16,7)<br>### | 12 |

| Badanie  | Leczenie | Punkt końcowy                 | Mediana okresu obserwacji [mies.]                            | BV                 |           |          |    |
|--|----------|-------------------------------|--|--------------------|-----------|----------|----|
|  |          |                               |  | n (%)              | N         |          |    |
| Rothe 2012                                     |          | CR na podstawie wyniku TK     | Chorzy wysokiego ryzyka <sup>##</sup>                        | 12                 | 3 (17,6)  | 17       |    |
|  |          |                               | CR metaboliczna wśród chorych, u których wykonano PET-TK     | 12                 | 5 (14,7)  | 34       |    |
| Moskowitz 2013                                 | BEN      | CR na podstawie PET/TK        | Chorych, u których przeprowadzono ASCT                       | 19                 | 10 (38,5) | 26       |    |
| <b>Częściowa odpowiedź</b>                     |          |                               |  |                    |           |          |    |
| Garciaz 2013                                   | BV       | PR na podstawie wyniku PET    | Chorzy pierwotnie oporni na leczenie (bez uprzedniego ASCT)  | Wynik po 4 cyklach | 13        | 0 (0,0)  | 10 |
|  |          |                               | Chorzy po uprzednim ASCT                                     |                    |           | 3 (30,0) | 10 |
| Gibb 2013                                      |          |                               | Chorzy bez uprzedniego ASCT <sup>#</sup>                     |                    | 12,9      | 5 (41,7) | 12 |
| Rothe 2012                                     |          | PR na podstawie wyniku TK     | Chorzy wysokiego ryzyka <sup>##</sup>                        | 12                 | 7 (41,2)  | 17       |    |
| Moskowitz 2013                                 | BEN      | PR na podstawie PET/TK        | Chorych, u których przeprowadzono ASCT                       | 19                 | 5 (19,2)  | 26       |    |
| <b>Stabilizacja choroby/ progresja choroby</b> |          |                               |  |                    |           |          |    |
| Garciaz 2013                                   | BV       | SD/PD na podstawie wyniku PET | Chorzy pierwotnie oporni na leczenie (bez uprzedniego ASCT)* | Wynik po 4 cyklach | 13        | 5 (50,0) | 10 |
|  |          |                               | Chorzy po uprzednim ASCT**                                   |                    |           | 3 (30,0) | 10 |
| Gibb 2013                                      |          | ORR na podstawie wyniku PET   | Chorzy bez uprzedniego ASCT <sup>#</sup>                     |                    | 12,9      | 0 (0,0)  | 12 |

\*u 2 chorych (20,0%) wystąpił zgon z powodu choroby, 3 chorych (30,0%) wciąż żyło w czasie przeprowadzania analizy

\*\*u 2 chorych (20,0%) wystąpił zgon z powodu progresji choroby, u 1 chorego (10,0%) nastąpiła progresja choroby w czasie przeprowadzania analizy

<sup>#</sup>nie dokonano oceny u 2 (16,7%) z 12 chorych

<sup>##</sup>chorzy na postać pierwotną oporną na leczenie lub z wczesnym nawrotem oraz chorzy, u których nastąpił nawrót po ostatnim leczeniu

<sup>###</sup>nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupą chorych, u których przeprowadzono ASCT oraz grupą chorych, u których nie przeprowadzono ASCT

Źródło: opracowanie własne

#### 4.1.5. Allo-SCT po leczeniu (BV lub BEN)

W 3 z analizowanych badań dla BV – *Garciaz 2013*, *Gibb 2013* oraz *Sasse 2013*, po zakończeniu terapii BV chorzy mogli zostać poddani przeszczepieniu (w tym allogenicznemu). Wyniki dla przeszczepienia przedstawiono również w 1 badaniu dla BEN – *Moskowitz 2013*.

W ramach badania *Garciaz 2013* wszystkim 16 z 24 chorych, u których wystąpiła odpowiedź na terapię BV umożliwiono przeprowadzenie konsolidującego przeszczepienia. U 3 chorych przeprowadzono ASCT i następnie allo-SCT, natomiast u 9 przeprowadzono allo-SCT.

Wśród 12 chorych, których poddano allo-SCT (w tym 3 chorych po tandemowym przeszczepieniu ASCT/allo-SCT) nie odnotowano żadnych zgonów związanych z leczeniem w czasie 100 dni po przeszczepieniu. W czasie obserwacji, którego mediana (zakres) wyniosła 20 (10,5; 43,2) miesięcy nie odnotowano żadnego nawrotu ani zgonu.

W badaniu *Gibb 2013* 4 z 22 chorych na HL poddano allo-SCT, natomiast 1 chory oczekiwał na przeszczepienie. Ponadto 1 chory z prawdopodobną progresją choroby z pojedynczym nowym aktywnym węzłem chłonnym (w badaniu PET) przystąpił do allo-SCT jednakże zmarł z powodu reakcji związanej z zakażeniem adenowirusem oraz wirusem cytomegalii. U pozostałych chorych w momencie przyjęcia do przeszczepienia odnotowano całkowitą odpowiedź (n=2) lub częściową odpowiedź (n=1). U 1 z tych chorych nie przeprowadzono uprzednio ASCT. W badaniu wskazano, iż we wczesnym okresie obserwacji po allo-SCT u 1 z chorych wykazano poprawę odpowiedzi z częściowej na całkowitą. U innego chorego odnotowano zapalenie jelita grubego oraz brodawczakowatość narządów płciowych 3. stopnia, które poddano leczeniu. Nie odnotowano żadnych innych nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych.

Tymczasem, w ramach badania *Sasse 2013* przeszczepienie allogeniczne po terapii BV otrzymało 2 z 14 chorych. Jeden z chorych otrzymał chemioterapię wysokodawkową oraz ASCT, po czym uzyskał całkowitą odpowiedź na leczenie, następnie przeprowadzono u niego RIC allo-SCT. Chory ten zmarł z powodu posocznicy 3 miesiące po przeszczepieniu. Drugi chory uzyskał całkowitą odpowiedź na leczenie BV i bezpośrednio po terapii przeprowadzono u niego RIC allo-SCT, ostatecznie odnotowano u niego progresję choroby oraz zgon z powodu chłoniaka.

W ramach badania *Moskowitz 2013* 25 z 36 chorych potencjalnie nadawało się do przeprowadzenia przeszczepienia allogenicznego. Ostatecznie, zaraz po zakończeniu terapii BEN przeszczepieniu poddano 5 chorych. W momencie allo-SCT 4 chorych osiągnęło CR, natomiast 1 PR. Od czasu przeszczepienia 2 chorych pozostawało w remisji przez 19 oraz 31 miesięcy, natomiast 3 u chorych odnotowano nawrót choroby po 100 dniach, 16 miesiącach oraz 21 miesiącach od przeszczepienia. Wśród chorych z nawrotem nie odnotowano zgonu.

## 4.2. Podsumowanie oceny skuteczności brentuksymabu vedotin w populacji dorosłych

Ocena skuteczności brentuksymabu vedotin w populacji dorosłych chorych została przeprowadzona na podstawie wyników z 5 badań jednoramiennych oceniających BV: *Garciaz 2013*, *Gibb 2013*, *Han 2013*, *Sasse 2013* oraz *Rothe 2012*.

Wyniki dla BV zestawiono z wynikami dla komparatorów w następujących badaniach: 1 badanie oceniające GVD (badanie *Bartlett 2007*), 3 badania oceniające GEM (badania *Validire 2008*, *Oki 2008* oraz *Venkatesh 2004*), 3 badania oceniające BEN (badania *Corazelli 2013*, *Ghesquieres 2013* i *Moskowitz 2013*), 2 badania oceniające CHEM±RT (badania *Martinez 2013* i *Thomson 2008*) oraz 2 badania oceniające allo-SCT (badania *Sarina 2010* oraz *Robinson 2009*).

Zgony u chorych leczonych BV występowały u ok 30% chorych, przy czym w jednym z badań zdarzenie to wystąpiło tylko u jednego chorego (2%). Dane te raportowano dla okresów obserwacji wynoszących odpowiednio ok 12 i 6 mies. Dla porównania w większości badań oceniających komparatory zgony odnotowano u 40-60% chorych, przy czym okresy obserwacji dla badań, w których raportowano częstość występowania zgonów były bardzo zróżnicowane i wynosiły od 14 do 47,9 mies.

W odniesieniu do estymowanego prawdopodobieństwa rocznego przeżycia całkowitego odsetki odnotowane wśród chorych stosujących BV były wysokie i wynosiły od 69% do 83%. Tymczasem w przypadku badań oceniających komparatory wartości prawdopodobieństwa rocznego przeżycia całkowitego wynosiły od 59% do 69%. Mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta u chorych stosujących BV, natomiast najdłuższą medianę OS w badaniach dla komparatorów wykazano u chorych leczonych GVD (41,8 miesiąca).

W badaniach oceniających BV prawdopodobieństwo rocznego przeżycia wolnego od progresji choroby ogółem odnotowano u wysokiego odsetka chorych (nawet 67%), a estymowana mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby ogółem wynosiła od 5,1 do 9 miesięcy. Dla porównania najwyższe prawdopodobieństwo rocznego przeżycia wolnego od progresji choroby odnotowano w badaniach oceniających allo-SCT (od 39% do 41%). Najdłuższą medianę PFS odnotowano u chorych stosujących BEN (11,1 miesiąca).

Dane dotyczące odpowiedzi na leczenie u chorych leczonych BV raportowano w odniesieniu do czasu obserwacji wynoszącego od 6 do 13 mies. Tymczasem wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie w populacjach leczonych komparatorami raportowano dla bardzo zróżnicowanych okresów obserwacji, które wynosiły: dla chemioterapii od 14 do 40 miesięcy, natomiast dla allo-SCT od 3,3 do 47,9 miesięcy.

Obiektywną odpowiedź na leczenie u dorosłych chorych leczonych BV odnotowano u wysokich odsetków chorych – 60-72%. W przypadku badań oceniających chemioterapię ORR wykazano u 20-75% chorych. Natomiast w ramach analizowanych badań dla allo-SCT nie przedstawiono wyników ORR.

Całkowita odpowiedź na leczenie wystąpiła u 17-46% chorych stosujących BV. Natomiast u chorych leczonych chemioterapią 0-33%, w zależności od zastosowanego leku (najwyższe wyniki dla BEN), tymczasem u chorych stosujących allo-SCT u około 40,4%.

Wśród chorych stosujących BV częściowa odpowiedź na leczenie i stabilizacja choroby wystąpiła odpowiednio u 21-56% i 21-33% chorych. Dla porównania odsetki chorych leczonych z wykorzystaniem chemioterapii, u których odnotowano PR oraz SD wynosiły odpowiednio od 9 do 58% (najwyższe wyniki dla GVD) i od 10 do 52% (najwyższe wyniki dla GEM). Natomiast w ramach analizowanych badań dla allo-SCT nie przedstawiono wyników zarówno dla PR, jak i SD.

Progresja choroby wystąpiła u maksymalnie 17% chorych leczonych BV. W ramach badań oceniających komparatory, odsetki te były wyższe i wynosiły 26-39% w przypadku chemioterapii (przy czym, w 1 badaniu dotyczącym oceny GVD odnotowano brak progresji choroby wśród uczestników) oraz 20,6-53% w przypadku allo-SCT.

Dodatkowo w 3 z analizowanych badaniach (*Garciaz 2013, Gibb 2013 oraz Sasse 2013*) wskazano, iż po zakończeniu terapii BV chorzy mogli zostać poddani przeszczepieniu (w tym allogenicznemu). Większość przeszczepień podejmowano u chorych z CR lub PR.

W ramach badania *Garciaz 2013* wśród 12 chorych, których poddano allo-SCT w czasie obserwacji, którego mediana (zakres) wyniosła 20 (10,5; 43,2) miesięcy nie odnotowano żadnego nawrotu ani zgonu. W badaniu *Gibb 2013* 4 z 22 chorych poddano allo-SCT, u 1 z chorych wykazano poprawę odpowiedzi z częściowej na całkowitą. U innego chorego odnotowano zapalenie jelita grubego oraz brodawczakowatość narządów płciowych 3. stopnia, które poddano leczeniu. Tymczasem, w ramach badania *Sasse 2013* przeszczepienie allogeniczne po terapii BV otrzymało 2 z 14 chorych. Obu chorych zmarło.

Podsumowując, przedstawione w ramach niniejszej analizy wyniki wskazują na skuteczność leczenia z zastosowaniem brentuksymabu vedotin w odniesieniu do wszystkich punktów końcowych. W odniesieniu do większości wyników dla komparatorów można ocenić je jako porównywalne lub gorsze, w szczególności w odniesieniu do estymowanych wyników OS oraz PFS. Należy jednak zauważyć, iż ze względu na duże różnice w okresach obserwacji porównanie BV i CHEM lub allo-SCT jest utrudnione. Dodatkowo część z badań dla BV wskazuje, iż terapia BV może być skuteczną terapią stosowaną przed konsolidującym przeszczepieniem allogenicznym. Tymczasem wyniki dla BEN wskazały, iż allo-SCT było korzystne dla 2 chorych, co autorzy badania *Moskowitz 2013* uznali za rozczarowujący wynik.

### **4.3. Ocena bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w populacji dorosłych**

Ocena bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w populacji dorosłych chorych na HL została wykonana na podstawie wyników z 5 badań jednoramiennych oceniających BV: *Garciaz 2013*, *Gibb 2013*, *Han 2013*, *Sasse 2013* oraz *Rothe 2012*, a także 1 badania oceniającego GVD (badanie *Bartlett 2007*), 3 badań oceniających GEM (badania *Oki 2008*, *Validire 2008*, oraz *Venkatesh 2004*), 3 badań oceniających BEN (badania *Corazelli 2013*, *Ghesquieres 2013* i *Moskowitz 2013*) oraz 2 badań oceniających allo-SCT (badania *Sarina 2010* oraz *Robinson 2009*).

Analizę przeprowadzono względem następujących kategorii punktów końcowych:

- ⊗ częstość występowania zgonów związanych z leczeniem;
- ⊗ częstość występowania działań niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Wyniki przedstawiono w podrozdziałach zamieszczonych poniżej.

### 4.3.1. Zgony związane z leczeniem

Zgony związane z leczeniem raportowano jedynie w badaniach oceniających komparatory, natomiast w badaniach dla BV nie analizowano danych dotyczących tego punktu końcowego.

W badaniu *Bartlett 2007* oceniającym GVD, odnotowano zgon u 1 (2,6%) chorego. Natomiast u żadnego z chorych uczestniczących w badaniach oceniających GEM nie odnotowano zgonu związanego z leczeniem. Najczęściej zgony związane z leczeniem występowały u chorych stosujących allo-SCT (7%).

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 18.**

**Częstość występowania zgonów związanych z leczeniem na podstawie badań *Bartlett 2007*, *Validire 2008*, *Venkatesh 2004* i *Robinson 2009***

| Badanie               | Leczenie | Punkt końcowy | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)     | N           |
|-----------------------|----------|---------------|-----------------------------------|-----------|-------------|
| <i>Bartlett 2007</i>  | GVD      | Zgony         | 36*                               | 1 (2,6)** | 39          |
| <i>Validire 2008</i>  | GEM      |               | 14                                | 0 (0,0)   | 55          |
| <i>Venkatesh 2004</i> |          |               | 23*                               | 0 (0,0)   | 27          |
| <i>Robinson 2009</i>  |          |               | allo-SCT                          | 26*       | 19 (6,7)*** |

\* czas gromadzenia danych

\*\*zgon związany z leczeniem raportowano u 20-letniej kobiety; w czasie 3 tygodni po 5. cyklu chemioterapii u chorej stwierdzono wysięk w opłucnej oraz wysięk osierdziowy. Po wykonaniu perikardiocentezy u chorej nasiliły się zaburzenia oddechowe, wymagające intubacji. Rozpoznano u niej zespół ostrej niewydolności oddechowej, następnie po 2 tygodniach nastąpił zgon pomimo wykonania resuscytacji. Autopsja wykazała rozległe krwawienie pęcherzykowe oraz brak oznak chłoniaka Hodgkina

\*\*\*u 10 chorych zakażeniem i rozwojem GVHD, u 7 chorych GVHD, u 2 chorych rozwojem choroby limfoproliferacyjnej

Źródło: opracowanie własne

### 4.3.2. Działania niepożądane

Analiza częstości występowania działań niepożądanych została przeprowadzona na podstawie wyników badań oceniających komparatory – badania *Venkatesh 2004*, oceniającego GEM oraz badań *Sarina 2010* i *Robinson 2009* oceniających allo-SCT. W badaniach dla BV nie analizowano tego punktu końcowego.



Działania niepożądane ogółem w co najmniej 3. stopniu nasilenia odnotowano u niemal 52% chorych stosujących GEM. Wśród najczęściej występujących działań niepożądanych w co najmniej 3. stopniu nasilenia raportowanych w badaniu należy wymienić trombocytopenię (33%), neutropenię (30%), leukopenię (15%) i niedokrwistość (7%). Pozostałe działania niepożądane występowały z częstością nieprzekraczającą 4%.

U chorych stosujących allo-SCT raportowano zaburzenia układu immunologicznego. W badaniu *Sarina 2010* ostra GVHD ogółem wystąpiła u 27% chorych, natomiast przewlekła GVHD u 36%.

W badaniu *Robinson 2009* ostra GVHD, u chorych w grupie ryzyka, została odnotowana u niemal 50%. Przewlekła GVHD (po 100 dniach od przeszczepienia) wystąpiła u 39% chorych uczestniczących w badaniu, natomiast skumulowana 3-letnia częstość występowania przewlekłej GVHD wynosiła 42%.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 19.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badań *Venkatesh 2004*, *Sarina 2010* i *Robinson 2009***

| Badanie                                   | Leczenie  | Punkt końcowy                        | Mediana okres obserwacji [mies.] | n (%)      | N          |     |
|---|---|--------------------------------------|----------------------------------|------------|------------|-----|
| <b>Działania niepożądane ogółem</b>       |   |                                      |                                  |            |            |     |
| <i>Venkatesh 2004</i>                     | GEM   | Działania niepożądane                | ≥3. stopnia                      | 23*        | 14 (51,9)  | 27  |
|   |   |                                      | 3. stopnia                       | 23*        | 11 (40,7)  | 27  |
|   |   |                                      | 4. stopnia                       | 23*        | 4 (14,8)   | 27  |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b> |   |                                      |                                  |            |            |     |
| <i>Sarina 2010</i>                        | allo-SCT  | Ostra GVHD                           | Ogółem                           | 47,9       | 28 (26,9)  | 104 |
| <i>Robinson 2009</i>                      |   | Ostra GVHD u chorych w grupie ryzyka | Ogółem                           | 26         | 138 (49,5) | 279 |
|   |   |                                      | 1. stopnia                       | 26         | 57 (20,4)  | 279 |
|   |   |                                      | 2. stopnia                       | 26         | 47 (16,8)  | 279 |
|   |   |                                      | 3. stopnia                       | 26         | 25 (9,0)   | 279 |
|   |   |                                      | 4. stopnia                       | 26         | 8 (2,9)    | 279 |
| <i>Sarina 2010</i>                        |   | Przewlekła GVHD                      | Ogółem                           | 47,9       | 37 (35,6)  | 104 |
| <i>Robinson 2009</i>                      |   | Przewlekła GVHD po 100 dniach        | Ogółem                           | 26         | 87 (38,5)  | 226 |
|   | Skumulowana 3-letnia częstość występowania przewlekłej GVHD | Ogółem                               | 26                               | 42,0 (b/d) | 226        |     |

| Badanie                                   | Leczenie   | Punkt końcowy                              |             | Mediana okres obserwacji [mies.] | n (%)     | N   |
|---|------------|--|-------------|----------------------------------|-----------|-----|
|   |            | <b>Przewlekła ograniczona GVHD</b>         | Ogółem      | 26                               | 42 (18,6) | 226 |
|   |            | <b>Przewlekła rozległa GVHD</b>            | Ogółem      | 26                               | 42 (18,6) | 226 |
|   |            | <b>Przewlekła GVHD o nieznanym zasięgu</b> | Ogółem      | 26                               | 3 (1,3)   | 226 |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b> |            |  |             |                                  |           |     |
| <i>Venkatesh 2004</i>                     | <b>GEM</b> | <b>Trombocytopenia</b>                     | ≥3. stopnia | 23*                              | 9 (33,3)  | 27  |
|   |            |  | 2. stopnia  |                                  | 1 (3,7)   | 27  |
|   |            |  | 3. stopnia  |                                  | 6 (22,2)  | 27  |
|   |            |  | 4. stopnia  |                                  | 3 (11,1)  | 27  |
|   |            | <b>Neutropenia</b>                         | ≥3. stopnia |                                  | 8 (29,6)  | 27  |
|   |            |  | 3. stopnia  |                                  | 7 (25,9)  | 27  |
|   |            |  | 4. stopnia  |                                  | 1 (3,7)   | 27  |
|   |            |  | ≥3. stopnia |                                  | 4 (14,8)  | 27  |
|   |            | <b>Leukopenia</b>                          | 3. stopnia  |                                  | 4 (14,8)  | 27  |
|   |            |  | 4. stopnia  |                                  | 0 (0,0)   | 27  |
|   |            |  | ≥3. stopnia |                                  | 2 (7,4)   | 27  |
|   |            | <b>Niedokrwistość</b>                      | 2. stopnia  |                                  | 1 (3,7)   | 27  |
|   |            |  | 3. stopnia  |                                  | 2 (7,4)   | 27  |
|   |            |  | 4. stopnia  |                                  | 0 (0,0)   | 27  |
|   |            |  | ≥3. stopnia |                                  | 1 (3,7)   | 27  |
|   |            | <b>Gorączka neutropeniczna</b>             | 3. stopnia  |                                  | 1 (3,7)   | 27  |
| 4. stopnia                                | 0 (0,0)    |  | 27          |                                  |           |     |
| <b>Zaburzenia serca</b>                   |            |  |             |                                  |           |     |
| <i>Venkatesh 2004</i>                     | <b>GEM</b> | <b>Ograniczona czynność serca</b>          | ≥3. stopnia | 23*                              | 1 (3,7)   | 27  |
|   |            |  | 3. stopnia  | 23*                              | 1 (3,7)   | 27  |
|   |            |  | 4. stopnia  | 23*                              | 0 (0,0)   | 27  |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>         |            |  |             |                                  |           |     |
| <i>Venkatesh 2004</i>                     | <b>GEM</b> | <b>Wymioty</b>                             | 2. stopnia  | 23*                              | 1 (3,7)   | 27  |
| <b>Badania diagnostyczne</b>              |            |  |             |                                  |           |     |
| <i>Venkatesh 2004</i>                     | <b>GEM</b> | <b>Zwiększona aktywność ALT</b>            | ≥3. stopnia | 23*                              | 1 (3,7)   | 27  |
|   |            |  | 3. stopnia  | 23*                              | 1 (3,7)   | 27  |
|   |            |  | 4. stopnia  | 23*                              | 0 (0,0)   | 27  |

\*czas gromadzenia danych

Źródło: opracowanie własne

### 4.3.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano zarówno w badaniach dla BV, jak i dla komparatora (BEN).

W badaniu *Han 2013* ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem u chorych stosujących BV wystąpiły u 36,5% chorych. Najczęściej raportowano występowanie gorączki (8%) i nawracającego chłoniaka Hodgkina (6%). Pozostałe zdarzenia występowały z częstością nieprzekraczającą 4%.

Tymczasem w badaniu *Moskowitz 2013*, oceniającym BEN, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 14%, przy czym w większości były to zdarzenia o co najmniej prawdopodobnym związku z leczeniem, co może wskazywać, iż nie były to wszystkie odnotowane ciężkie zdarzenia niepożądane. Z wyjątkiem gorączki neutropenicznej związanej z zapaleniem płuc, występującej z częstością 6%, poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u pojedynczych chorych (do 2,8%).

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 20.**  
**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badań *Han 2013* oraz *Moskowitz 2013***

| Badanie   | Leczenie | Punkt końcowy                                      | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)  | N          |    |
|---|----------|--|-----------------------------------|--------|------------|----|
| <b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>   |          |  |                                   |        |            |    |
| <i>Han 2013</i>   | BV       | Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem               | Ogółem                            | ok. 6* | 19 (36,5)  | 52 |
| <i>Moskowitz 2013</i>   | BEN      | Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem               | Ogółem                            | 19     | 5 (13,9)** | 36 |
| <b>Zakażenia i zakażenia pasożytnicze</b>                                   |          |  |                                   |        |            |    |
| <i>Han 2013</i>   | BV       | Zapalenie płuc                                     | Ogółem                            | ok. 6* | 2 (3,8)    | 52 |
| <i>Moskowitz 2013</i>   | BEN      | Zapalenie płuc                                     | 4. stopnia                        | 19     | 1 (2,8)**  | 36 |
| <b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b> |          |  |                                   |        |            |    |
| <i>Han 2013</i>   | BV       | Nawracający chłoniak Hodgkina                      | Ogółem                            | ok. 6* | 3 (5,8)    | 52 |
| <b>Zdarzenia krwi i układu chłonnego</b>                                    |          |  |                                   |        |            |    |
| <i>Moskowitz 2013</i>   | BEN      | Gorączka neutropeniczna związana z zapaleniem płuc | Ogółem                            | 19     | 2 (5,6)**  | 36 |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>  |          |  |                                   |        |            |    |

| Badanie   | Leczenie | Punkt końcowy   |            | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)   | N  |
|---|----------|---|------------|-----------------------------------|---------|----|
| Han 2013  | BV       | Obwodowa neuropatia czuciowa                            | Ogółem     | ok. 6*                            | 2 (3,8) | 52 |
|   |          | Oslabienie mięśni                                       | Ogółem     |                                   | 2 (3,8) | 52 |
| <b>Zaburzenia serca</b>   |          |   |            |                                   |         |    |
| Han 2013  | BV       | Duszność  | Ogółem     | ok. 6*                            | 2 (3,8) | 52 |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |          |   |            |                                   |         |    |
| Han 2013  | BV       | Niedotlenienie  | Ogółem     | ok. 6*                            | 2 (3,8) | 52 |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |          |   |            |                                   |         |    |
| Han 2013  | BV       | Nudności  | Ogółem     | ok. 6*                            | 2 (3,8) | 52 |
|   |          | Wymioty   | Ogółem     |                                   | 2 (3,8) | 52 |
| Moskowitz 2013  | BEN      | Wymioty wymagające dożylnego podania płynów <24 godz**. | 2. stopnia | 19                                | 1 (2,8) | 36 |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                              |          |   |            |                                   |         |    |
| Moskowitz 2013  | BEN      | Samoistnie ustępujący krwiomocz makroskopowy**          | Ogółem     | 19                                | 1 (2,8) | 36 |
| <b>Zaburzenia ogóle i stany w miejscu podania</b>                     |          |   |            |                                   |         |    |
| Han 2013  | BV       | Gorączka  | Ogółem     | ok. 6*                            | 4 (7,7) | 52 |

\*mediana okresu leczenia

\*\*o co najmniej prawdopodobnym związku z leczeniem

Źródło: opracowanie własne

#### 4.3.4. Zdarzenia niepożądane

W zależności od kategorii zaburzeń, zdarzenia niepożądane raportowano w badaniach dla BV oraz dla komparatorów, bądź wyłącznie dla komparatorów.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ramach poszczególnych grup zaburzeń zamieszczono w rozdziałach poniżej.

##### 4.3.4.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniu Han 2013<sup>37</sup> zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u wszystkich chorych uczestniczących w badaniu, w czasie 6 miesięcy obserwacji.

<sup>37</sup> W badaniu Han 2013 przedstawiono również wykres ze zdarzeniami niepożądanymi, które wystąpiły u co najmniej 15% chorych, jednak z powodu rozbieżności pomiędzy danymi odczytanymi z wykresu, a danymi zamieszczonymi w tekście publikacji zdecydowano, by nie umieszczać w tabeli szczegółowych danych znajdujących się na wykresie. Z wykresu można jednak wnioskować, iż wśród

Zgodnie z danymi przedstawionymi w badaniu *Gibb 2013*, u chorych stosujących BV, zdarzenia niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia odnotowano u 38% chorych dla okresu obserwacji wynoszącego 12,9 mies.

Natomiast w badaniu *Bartlett 2007* dotyczącym GVD częstość występowania zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia wynosiła odpowiednio 54% i 27% dla okresu obserwacji wynoszącego 36 mies.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 21.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem na podstawie badań *Han 2013*, *Bartlett 2007* i *Gibb 2013***

| Badanie              | Leczenie | Punkt końcowy          |                   | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)      | N  |
|----------------------|----------|------------------------|-------------------|-----------------------------------|------------|----|
| <i>Han 2013</i>      | BV       | Zdarzenia niepożądane* | Ogółem            | ok. 6**                           | 52 (100,0) | 52 |
| <i>Bartlett 2007</i> | GVD      | Zdarzenia niepożądane  | 3. stopnia        | 36***                             | 20 (54,1)  | 37 |
|                      |          |                        | 4. stopnia        |                                   | 10 (27,0)  | 37 |
| <i>Gibb 2013</i>     | BV       | Zdarzenia niepożądane  | 3. lub 4. stopnia | 12,9                              | 9 (37,5)   | 24 |

\*powstałe w okresie leczenia; do zdarzeń niepożądanych w 4. stopniu nasilenia zaliczono gorączkę neutropeniczną, niedotlenienie, leukopenię oraz trombocytopenię, jednak nie podano częstości z jaką występowały

\*\*mediana okresu leczenia

\*\*\*czas trwania leczenia

Źródło: opracowanie własne

#### 4.3.4.2. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

W badaniach oceniających BV w ramach kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze najczęściej raportowano zakażenie górnych dróg oddechowych, zarówno ogółem, jak 1. i 2 stopnia (21,2%) oraz posocznicę (20,8%), w czasie około 6-12 miesięcy obserwacji.

W przypadku chorych leczonych BEN najczęściej zgłaszano zakażenia 3. stopnia (20%), zapalenie płuc ogółem (11%), zapalenie płuc 3. stopnia, zakażenie dróg oddechowych i zakażenie górnych dróg oddechowych (8%) oraz półpasiec z objawami skórnymi (7%).

odnotowanych zdarzeń niepożądanych najczęściej występowały te w 1. i 2. stopniu nasilenia. Zdarzenia 4. stopnia odnotowano jedynie w przypadku neutropenii.

Pozostałe zdarzenia występowały u 1-2 chorych. Dane raportowano dla okresów obserwacji wynoszących od 16,5 do 40 miesięcy.

W badaniach oceniających GEM większość zdarzeń występowała nie częściej niż u 1-2 chorych. Jedynie powikłania zakaźne ogółem i zakażenia w 2. stopniu nasilenia wystąpiły u odpowiednio 13% i 12% chorych. Dane raportowano dla okresów obserwacji wynoszących 14 lub 41 miesięcy.

W przypadku chorych stosujących GVD częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ramach analizowanej kategorii nie przekraczała 5%, w czasie 36 miesięcy obserwacji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 22.**

**Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych na podstawie badań Sasse 2013, Rothe 2012, Gibb 2013, Han 2013, Moskowitz 2013, Validire 2008, Corazzelli 2013, Bartlett 2007, Oki 2008 i Ghesquieres 2013**

| Badanie               | Leczenie | Punkt końcowy                      |                             | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)                    | N  |
|-----------------------|----------|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|--------------------------|----|
| <i>Sasse 2013</i>     | BV       | Zakażenie o ciężkim nasileniu      | Ogółem                      | 4,5 <sup>^</sup>                  | 2 (14,3)                 | 14 |
| <i>Rothe 2012</i>     |          | Zakażenia                          | 3. lub 4. stopnia           | 12                                | 3 (6,7)                  | 45 |
| <i>Gibb 2013</i>      |          | Posocznica*                        | 3. lub 4. stopnia           | 12,9                              | 5 (20,8)                 | 24 |
| <i>Han 2013</i>       |          | Zakażenie górnych dróg oddechowych | Ogółem <sup>#</sup>         | ok. 6 <sup>##</sup>               | 11 (21,2)                | 52 |
| <i>Moskowitz 2013</i> | BEN      | Zakażenie górnych dróg oddechowych | Ogółem                      | 19                                | 3 (8,3)                  | 36 |
|                       |          |                                    | 1. stopnia                  |                                   | 2 (5,6)                  | 36 |
|                       |          |                                    | 2. stopnia                  |                                   | 0 (0,0)                  | 36 |
| <i>Han 2013</i>       | BV       | Zakażenie górnych dróg oddechowych | 1. i 2 stopnia <sup>#</sup> | ok. 6 <sup>##</sup>               | 11 (21,2) <sup>###</sup> | 52 |
| <i>Han 2013</i>       |          |                                    | 3. stopnia <sup>#</sup>     |                                   | 0 (0,0) <sup>###</sup>   |    |
| <i>Moskowitz 2013</i> | BEN      | Zakażenie górnych dróg oddechowych | 3. stopnia                  | 19                                | 1 (2,8)                  | 36 |
| <i>Han 2013</i>       | BV       | Zakażenie górnych dróg oddechowych | 4. stopnia <sup>#</sup>     | ok. 6 <sup>##</sup>               | 0 (0,0) <sup>###</sup>   | 52 |
| <i>Moskowitz 2013</i> | BEN      | Zakażenie dróg oddechowych         | Ogółem                      | 19                                | 3 (8,3)                  | 36 |
|                       |          |                                    | 1. stopnia                  |                                   | 2 (5,6)                  | 36 |
|                       |          |                                    | 2. stopnia                  |                                   | 0 (0,0)                  | 36 |
|                       |          |                                    | 3. stopnia                  |                                   | 1 (2,8)                  | 36 |
|                       |          |                                    | 4. stopnia                  |                                   | 0 (0,0)                  | 36 |
| <i>Validire 2008</i>  | GEM      | Powikłania zakaźne ogółem          | Ogółem                      | 14                                | 7 (12,7)                 | 55 |

| Badanie                         | Leczenie | Punkt końcowy                                       |            | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)      | N  |
|---------------------------------|----------|---|------------|-----------------------------------|------------|----|
| Corazzelli 2013                 | BEN      | Półpasiec z objawami skórnymi                       | Ogółem     | 40 <sup>^^</sup>                  | 3 (7,3)    | 41 |
| Moskowitz 2013                  | BEN      | Zapalenie płuc                                      | Ogółem     | 19                                | 4 (11,1)   | 36 |
|                                 |          |   | 1. stopnia |                                   | 0 (0,0)    | 36 |
|                                 |          |   | 2. stopnia |                                   | 0 (0,0)    | 36 |
|                                 |          |   | 3. stopnia |                                   | 3 (8,3)    | 36 |
|                                 |          |   | 4. stopnia |                                   | 1 (2,8)    | 36 |
| Validire 2008                   | GEM      | Zakażenie płuc                                      | Ogółem     | 14                                | 2 (3,6)    | 55 |
| Bartlett 2007                   | GVD      | Stan zapalny mięszu płuc (ang. <i>pneumonitis</i> ) | 3. stopnia | 36 <sup>^^</sup>                  | 0 (0,0)    | 37 |
|                                 |          |   | 4. stopnia |                                   | 0 (0,0)    | 37 |
|                                 |          | Zakażenie udokumentowane klinicznie                 | 3. stopnia |                                   | 2 (5,4)    | 37 |
|                                 |          |   | 4. stopnia |                                   | 0 (0,0)    | 37 |
| Oki 2008                        | GEM      | Zakażenia   | 1. stopnia | 41 <sup>^^</sup>                  | 2 (6,1)    | 33 |
|                                 |          |   | 2. stopnia |                                   | 4 (12,1)   | 33 |
| Corazzelli 2013                 | BEN      |   | 3. stopnia | 40 <sup>^^</sup>                  | 8 (19,5)** | 41 |
|                                 |          |   | 4. stopnia |                                   | 1 (3,0)    | 33 |
| Oki 2008                        | GEM      |   | 4. stopnia | 41 <sup>^^</sup>                  | 1 (3,0)    | 33 |
| Bartlett 2007                   | GVD      | Zakażenie z nieznaną bezwzględną liczbą neutrofilów | 3. stopnia | 36 <sup>^^</sup>                  | 1 (2,7)    | 37 |
|                                 |          |   | 4. stopnia |                                   | 0 (0,0)    | 37 |
| Validire 2008                   | GEM      | Zakażenie cewnika centralnego                       | Ogółem     | 14                                | 1 (1,8)    | 55 |
| Bartlett 2007                   | GVD      | Zakażenie w miejscu cewnikowania                    | 3. stopnia | 36 <sup>^^</sup>                  | 0 (0,0)    | 37 |
|                                 |          |   | 4. stopnia |                                   | 0 (0,0)    | 37 |
|                                 |          | Zakażenie bez neutropenii                           | 3. stopnia |                                   | 1 (2,7)    | 37 |
|                                 |          |   | 4. stopnia |                                   | 0 (0,0)    | 37 |
| Ghesquieres 2013 <sup>^^^</sup> | BEN      | Zakażenie oskrzeli                                  | 2. stopnia | 16,5                              | 1 (3,6)    | 28 |
| Validire 2008                   | GEM      | Zapalenie oskrzeli                                  | Ogółem     | 14                                | 1 (1,8)    | 55 |
|                                 |          | Zakażenie dróg moczowych                            | Ogółem     |                                   | 1 (1,8)    | 55 |
|                                 |          | Zapalenie otrzewnej                                 | Ogółem     |                                   | 1 (1,8)    | 55 |
|                                 |          | Zakażenie wywołane szczepem <i>Candida albicans</i> | Ogółem     |                                   | 1 (1,8)    | 55 |
| Corazzelli 2013                 | BEN      | Zakażenia cytomegalowirusem                         | Ogółem     | 40 <sup>^^</sup>                  | 0 (0,0)    | 41 |
| Bartlett 2007                   | GVD      | Stan zapalny mięszu płuc (ang. <i>pneumonitis</i> ) | 3. stopnia | 36 <sup>^^</sup>                  | 0 (0,0)    | 37 |
|                                 |          |   | 4. stopnia |                                   | 0 (0,0)    | 37 |

\*3 z 5 zdarzeń posocznicy (w tym przypadek reaktywacji wirusa Epsteina-Barr zakończyły się zgonem, wszystkie wystąpiły u chorych z agresywną postacią choroby i obniżoną sprawnością. U jednego chorego z posocznicą nie-neutropeniczną 4. stopnia w czasie CR obniżono dawkę BV do 1,2 mg/kg po czym nie odnotowano kolejnych epizodów posocznicy i przeprowadzono allo-SCT. U kolejnego chorego, u którego posocznica neutropeniczna została wyleczona, rozwinęła się postępująca postać choroby, w wyniku której nastąpił zgon

\*\*zdarzenie ustąpiło po dożylnym podaniu kortykosteroidów

^ czas zbierania danych

^mediana cykli leczenia BV

^^w badaniu *Ghesquieres 2013* wszystkie zdarzenia odnotowano w czasie pierwszych 6 cykli terapii

# powstałe w czasie leczenia

## mediana okresu leczenia

### dane odczytane z wykresu

Źródło: opracowanie własne

#### 4.3.4.3. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

W badaniu *Bartlett 2007* odnotowano wystąpienie ostrej białaczki limfoblastycznej u 3 chorych (8%) stosujących GVD.

W populacji chorych stosujących BEN raportowano natomiast 1 przypadek (4%) wtórnej ostrej białaczki szpikowej.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

#### Tabela 23.

**Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) na podstawie badań *Bartlett 2007* i *Ghesquieres 2013***

| Badanie                   | Leczenie | Punkt końcowy   | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)   | N  |
|---------------------------|----------|---|-----------------------------------|---------|----|
| <i>Bartlett 2007</i>      | GVD      | Ostra białaczka limfoblastyczna / zespół mielodysplastyczny | 36*                               | 3 (8,1) | 37 |
| <i>Ghesquieres 2013**</i> | BEN      | Wtórna ostra białaczka szpikowa                             | 16,5                              | 1 (3,6) | 28 |

\* czas zbierania danych

\*\*w badaniu *Ghesquieres 2013* wszystkie zdarzenia odnotowano w czasie pierwszych 6 cykli terapii

Źródło: opracowanie własne

#### 4.3.4.4. Zaburzenia krwi i układu chłonnego

U chorych stosujących BV, do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami krwi i układu chłonnego (niezależnie od stopnia nasilenia) należy zaliczyć: neutropenię (do 31% chorych) i niedokrwistość (do 17% chorych) dla okresu obserwacji wynoszącego około 6 miesięcy.

W przypadku badań oceniających chemioterapię neutropenia występowała z częstością nieprzekraczającą 27% (GVD), 21,2% (GEM) i 9,1% chorych (BEN). Niedokrwistość (również



niezależnie od stopnia nasilenia) odnotowano z maksymalną częstością wynoszącą 15% (BEN) i 22% (GEM).

W badaniu *Rothe 2012* trombocytopenię w 3. lub 4. stopniu nasilenia raportowano u 7% chorych stosujących BV, w czasie 12 mies. obserwacji. Zdarzenie to występowało także w badaniach oceniających GEM, GVD i BEN, przy czym u chorych leczonych GVD trombocytopenia w 3. stopniu nasilenia została odnotowana u niemal 41% chorych, w czasie 36 mies. okresu obserwacji. W przypadku pozostałych komparatorów zdarzenie to w 3. lub 4. stopniu nasilenia nie występowało częściej niż u 20% chorych.

W przypadku chorych stosujących GEM najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym była bi-pancytopenia lub pancytopenia (74,5%), w czasie 14 mies. obserwacji.

Pozostałe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach oceniających chemioterapię występowały nie częściej niż u 14% chorych.

W analizowanych badaniach dla allo-SCT nie przedstawiono danych dotyczących częstości zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 24.**

**Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego na podstawie badań Sasse 2013, Han 2013, Moskowitz 2013, Oki 2008, Bartlett 2007, Corazzelli 2013, Rothe 2012, Validire 2008 i Ghesquieres 2013**

| Badanie               | Leczenie | Punkt końcowy                   |                     | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)     | N                     |    |
|-----------------------|----------|---------------------------------|---------------------|-----------------------------------|-----------|-----------------------|----|
| <i>Sasse 2013</i>     | BV       | Neutropenia o ciężkim nasileniu | 3. stopnia          | 4,5 <sup>^</sup>                  | 2 (14,3)  | 14                    |    |
|                       |          |                                 | 4. stopnia          |                                   | 2 (14,3)  | 14                    |    |
| <i>Han 2013</i>       |          | Neutropenia                     | Ogółem <sup>#</sup> | ok. 6*                            | 11 (21,2) | 52                    |    |
| <i>Moskowitz 2013</i> | BEN      | Neutropenia                     | Ogółem              | 19                                | 3 (8,3)   | 36                    |    |
| <i>Oki 2008</i>       | GEM      |                                 | 1. stopnia          | 41**                              | 2 (6,1)   | 33                    |    |
| <i>Moskowitz 2013</i> | BEN      |                                 |                     | 19                                | 0 (0,0)   | 36                    |    |
| <i>Oki 2008</i>       | GEM      |                                 | 2. stopnia          | 41**                              | 2 (6,1)   | 33                    |    |
| <i>Han 2013</i>       | BV       |                                 | Neutropenia         | 1. i 2. stopnia <sup>#</sup>      | ok. 6*    | 2 (3,8) <sup>^^</sup> | 52 |
|                       |          |                                 |                     | 3. stopnia <sup>#</sup>           |           | 5 (9,6) <sup>^^</sup> | 52 |
| <i>Bartlett 2007</i>  | GVD      | Neutropenia                     | 3. stopnia          | 36**                              | 10 (27,0) | 37                    |    |
| <i>Oki 2008</i>       | GEM      |                                 |                     | 41**                              | 7 (21,2)  | 33                    |    |
| <i>Moskowitz 2013</i> | BEN      |                                 |                     | 19                                | 3 (8,3)   | 36                    |    |

| Badanie                         | Leczenie | Punkt końcowy   |                              | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)                     | N  |
|---------------------------------|----------|-----------------|------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|----|
| Corazzelli 2013                 |          |                 |                              | 40 <sup>#</sup>                   | 2 (4,9)<br>***            | 41 |
| Han 2013                        | BV       | Neutropenia     | 4. stopnia <sup>#</sup>      | ok. 6*                            | 4 (7,7) <sup>^^</sup>     | 52 |
| Bartlett 2007                   | GVD      | Neutropenia     | 4. stopnia                   | 36**                              | 9 (24,3)                  | 37 |
| Oki 2008                        | GEM      |                 |                              | 41**                              | 2 (6,1)                   | 33 |
| Moskowitz 2013                  | BEN      |                 |                              | 19                                | 0 (0,0)                   | 36 |
| Han 2013                        | BV       | Neutropenia     | ≥ 3. stopnia                 | ok. 6*                            | 16 (31,0)                 | 52 |
| Rothe 2012                      |          |                 | 3. lub 4. stopnia            | 12                                | 6 (13,3)                  | 45 |
| Validire 2008                   | GEM      | Neutropenia     | 3. lub 4. stopnia            | 14                                | 5 (9,1)                   | 55 |
| Ghesquieres 2013 <sup>AAA</sup> | BEN      |                 |                              | 16,5                              | 1 (3,6)                   | 28 |
| Han 2013                        | BV       | Niedokrwistość  | Ogółem <sup>#</sup>          | ok. 6*                            | 8<br>(15,4) <sup>^^</sup> | 52 |
| Moskowitz 2013                  | BEN      | Niedokrwistość  | Ogółem                       | 19                                | 5 (13,9)                  | 36 |
|                                 |          |                 | 1. stopnia                   | 19                                | 0 (0,0)                   | 36 |
| Oki 2008                        | GEM      |                 | 2. stopnia                   | 41**                              | 0 (0,0)                   | 33 |
|                                 |          |                 |                              |                                   | 0 (0,0)                   | 33 |
| Han 2013                        | BV       | Niedokrwistość  | Stopień 1. i 2. <sup>#</sup> | ok. 6*                            | 1 (1,9) <sup>^^</sup>     | 52 |
|                                 |          |                 | Stopień 3. <sup>#</sup>      |                                   | 7<br>(13,5) <sup>^^</sup> | 52 |
| Oki 2008                        | GEM      | Niedokrwistość  | 3. stopnia                   | 41**                              | 3 (9,1)                   | 33 |
| Corazzelli 2013                 | BEN      |                 |                              | 40 <sup>#</sup>                   | 6 (14,6)                  | 41 |
| Moskowitz 2013                  |          |                 |                              | 19                                | 5 (13,9)                  | 36 |
| Han 2013                        | BV       | Niedokrwistość  | Stopień 4. <sup>#</sup>      | ok. 6*                            | 0 (0,0) <sup>^^</sup>     | 52 |
| Oki 2008                        | GEM      | Niedokrwistość  | 4. stopnia                   | 41**                              | 1 (3,0)                   | 33 |
| Corazzelli 2013                 | BEN      |                 |                              | 40 <sup>#</sup>                   | 4 (9,8)                   | 41 |
| Moskowitz 2013                  |          |                 |                              | 19                                | 0 (0,0)                   | 36 |
| Han 2013                        | BV       | Niedokrwistość  | ≥ 3. stopnia                 | ok. 6*                            | 9 (17,3)                  | 52 |
| Validire 2008                   | GEM      | Niedokrwistość  | 3. lub 4. stopnia            | 14                                | 12 (21,8)                 | 55 |
| Rothe 2012                      | BV       | Trombocytopenia | 3. lub 4. stopnia            | 12                                | 3 (6,7)                   | 45 |
| Moskowitz 2013                  | BEN      | Trombocytopenia | Ogółem                       | 19                                | 18 (50,0)                 | 36 |
| Oki 2008                        | GEM      |                 | 1. stopnia                   | 41**                              | 0 (0,0)                   | 33 |
|                                 |          |                 |                              | 19                                | 6 (16,7)                  | 36 |
| Oki 2008                        | GEM      |                 | 2. stopnia                   | 41**                              | 3 (9,1)                   | 33 |
|                                 |          |                 |                              | 19                                | 5 (13,9)                  | 36 |
| Oki 2008                        | GEM      |                 | 3. stopnia                   | 41**                              | 3 (9,1)                   | 33 |
| Bartlett 2007                   | GVD      |                 |                              | 36**                              | 15 (40,5)                 | 37 |
| Validire 2008                   | GEM      |                 |                              | 14                                | 8 (14,5)                  | 55 |
| Corazzelli 2013                 | BEN      |                 |                              | 40 <sup>#</sup>                   | 8 (19,5)                  | 41 |

| Badanie                         | Leczenie | Punkt końcowy                    |            | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)                  | N        |    |
|---------------------------------|----------|----------------------------------|------------|-----------------------------------|------------------------|----------|----|
| Moskowitz 2013                  | BEN      |                                  | 4. stopnia | 19                                | 6 (16,7)               | 36       |    |
| Bartlett 2007                   | GVD      |                                  |            | 36**                              | 1 (2,7)                | 37       |    |
| Validire 2008                   | GEM      |                                  |            | 14                                | 9 (16,4)               | 55       |    |
| Oki 2008                        |          |                                  |            | 41**                              | 2 (6,1)                | 33       |    |
| Corazzelli 2013                 | BEN      |                                  |            | 40 <sup>#</sup>                   | 4 (9,8) <sup>###</sup> | 41       |    |
| Moskowitz 2013                  | BEN      |                                  |            | 19                                | 1 (2,8)                | 36       |    |
| Ghesquieres 2013 <sup>AAA</sup> | BEN      |                                  |            | 3. lub 4. stopnia                 | 16,5                   | 4 (14,3) | 28 |
| Validire 2008                   | GEM      | Bi-pancytopenia lub pancytopenia | Ogółem     | 14                                | 41 (74,5)              | 55       |    |
| Bartlett 2007                   | GVD      | Leukopenia                       | 3. stopnia | 36**                              | 5 (13,5)               | 37       |    |
|                                 |          |                                  | 4. stopnia |                                   | 1 (2,7)                | 37       |    |
| Ghesquieres 2013 <sup>AAA</sup> | BEN      | Gorączka neutropeniczna          | Ogółem     | 16,5                              | 2 (7,1)                | 28       |    |
| Moskowitz 2013                  | BEN      |                                  | Ogółem     | 19                                | 2 (5,6)                | 36       |    |
|                                 |          |                                  | 1. stopnia | 19                                | 0 (0,0)                | 36       |    |
|                                 |          |                                  | 2. stopnia | 19                                | 0 (0,0)                | 36       |    |
| Bartlett 2007                   | GVD      |                                  | 3. stopnia | 36**                              | 3 (8,1)                | 37       |    |
| Moskowitz 2013                  | BEN      |                                  |            | 19                                | 2 (5,6)                | 36       |    |
| Bartlett 2007                   | GVD      |                                  | 4. stopnia | 36**                              | 1 (2,7)                | 37       |    |
| Moskowitz 2013                  | BEN      |                                  |            | 19                                | 0 (0,0)                | 36       |    |
| Bartlett 2007                   | GVD      |                                  | Limfopenia | 3. stopnia                        | 36**                   | 1 (2,7)  | 37 |
|                                 |          |                                  |            | 4. stopnia                        |                        | 0 (0,0)  | 37 |
|                                 |          | Hemoliza                         | 3. stopnia | 0 (0,0)                           |                        | 37       |    |
|                                 |          |                                  | 4. stopnia | 0 (0,0)                           |                        | 37       |    |
| Oki 2008                        | GEM      | Hiperbilirubinemia               | 1. stopnia | 41**                              | 0 (0,0)                | 33       |    |
|                                 |          |                                  | 2. stopnia |                                   | 0 (0,0)                | 33       |    |
|                                 |          |                                  | 3. stopnia |                                   | 1 (3,0)                | 33       |    |
|                                 |          |                                  | 4. stopnia |                                   | 0 (0,0)                | 33       |    |
| Oki 2008                        | GEM      | Koagulopatia                     | 1. stopnia | 41**                              | 0 (0,0)                | 33       |    |
|                                 |          |                                  | 2. stopnia |                                   | 0 (0,0)                | 33       |    |
|                                 |          |                                  | 3. stopnia |                                   | 1 (3,0)                | 33       |    |
|                                 |          |                                  | 4. stopnia |                                   | 0 (0,0)                | 33       |    |
| Bartlett 2007                   | GVD      | Mikroangiopatia zakrzepowa       | 3. stopnia | 36**                              | 0 (0,0)                | 37       |    |
|                                 |          |                                  | 4. stopnia |                                   | 0 (0,0)                | 37       |    |

\*mediana okresu leczenia

\*\* czas zbierania danych

\*\*\*zdarzenie prawdopodobnie związane z regularnym stosowaniem czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów

<sup>#</sup> powstałe w okresie leczenia

##u jednego chorego zdarzenie spowodowało 3-tygodniową przerwę w leczeniu

^mediana cykli leczenia BV

^^dane odczytane z wykresu

^^^w badaniu *Ghesquieres 2013* wszystkie zdarzenia odnotowano w czasie pierwszych 6 cykli terapii

Źródło: opracowanie własne

#### 4.3.4.5. Zaburzenia układu immunologicznego

Wśród chorych stosujących GVD odnotowano 1 przypadek nadwrażliwości lub reakcji alergicznej w 3. stopniu nasilenia.

U żadnego z chorych przyjmujących BEN nie zgłaszano natomiast reakcji nadwrażliwości o ciężkim nasileniu lub rozwoju zespołu Stevensa-Johnsona.

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

**Tabela 25.**

**Częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego na podstawie badań Bartlett 2007 i Corazzelli 2013**

| Badanie                | Leczenie | Punkt końcowy                                |            | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)   | N  |
|------------------------|----------|--|------------|-----------------------------------|---------|----|
| <i>Bartlett 2007</i>   | GVD      | Nadwrażliwość / reakcje alergiczne           | 3. stopnia | 36*                               | 1 (2,7) | 37 |
|                        |          |  | 4. stopnia |                                   | 0 (0,0) | 37 |
| <i>Corazzelli 2013</i> | BEN      | Reakcja nadwrażliwości o ciężkim nasileniu** |            | 40*                               | 0 (0,0) | 41 |
|                        |          | Zespół Stevensa-Johnsona*                    |            |                                   | 0 (0,0) | 41 |

\* czas zbierania danych

\*\*nie odnotowano żadnego przypadku mimo częstego stosowania kotrimoksazolu i allopurinolu

Źródło: opracowanie własne

#### 4.3.4.6. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

W badaniu *Han 2013* u chorych stosujących BV zmniejszenie łaknienia ogółem oraz hipokaliemię ogółem odnotowano u 15% chorych, przy czym u żadnego z chorych nie odnotowano tych zdarzeń w 3. lub 4. stopniu nasilenia, w czasie 6 mies. okresu obserwacji.

Dla porównania w badaniu oceniającym GVD hipokaliemia w 3. stopniu nasilenia wystąpiła u 1 (2,7%) chorego, natomiast w 4. stopniu nasilenia nie wystąpiła u żadnego chorego, w okresie obserwacji wynoszącym 36 miesięcy.

W badaniu *Rothe 2012* wśród chorych stosujących BV, cukrzyca insulinozależna wystąpiła u 1 (2,2%) chorego w czasie 12 miesięcy obserwacji.

Wśród badań oceniających komparatory, poza zdarzeniami wymienionymi powyżej, najczęściej (6% chorych) zgłaszano obrzęk w 2. stopniu nasilenia (badanie, w którym stosowano GEM).

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 26.**

**Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania na podstawie badań *Han 2013, Bartlett 2007, Rothe 2012 i Oki 2008***

| Badanie              | Leczenie | Punkt końcowy            |                              | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)      | N  |
|----------------------|----------|--------------------------|------------------------------|-----------------------------------|------------|----|
| <i>Han 2013</i>      | BV       | Zmniejszenie łaknienia   | Ogółem <sup>^</sup>          | ok. 6 <sup>^^</sup>               | 8 (15,4)*  | 52 |
|                      |          |                          | 1. i 2. stopnia <sup>^</sup> |                                   | 8 (15,4)*  | 52 |
|                      |          |                          | 3. stopnia <sup>^</sup>      |                                   | 0 (0,0)**  | 52 |
|                      |          |                          | 4. stopnia <sup>^</sup>      |                                   | 0 (0,0)**  | 52 |
| <i>Han 2013</i>      | BV       | Hipokaliemia             | Ogółem <sup>^</sup>          | ok. 6 <sup>^^</sup>               | 8 (15,4) * | 52 |
|                      |          |                          | 1. i 2. stopnia <sup>^</sup> |                                   | 8 (15,4) * | 52 |
|                      |          |                          | 3. stopnia <sup>^</sup>      |                                   | 0 (0,0)**  | 52 |
| <i>Bartlett 2007</i> | GVD      | Hipokaliemia             | 3. stopnia                   | 36**                              | 1 (2,7)    | 37 |
| <i>Han 2013</i>      | BV       | Hipokaliemia             | 4. stopnia <sup>^</sup>      | ok. 6 <sup>^^</sup>               | 0 (0,0)**  | 52 |
| <i>Bartlett 2007</i> | GVD      | Hipokaliemia             | 4. stopnia                   | 36**                              | 0 (0,0)    | 37 |
| <i>Rothe 2012</i>    | BV       | Cukrzyca insulinozależna | Ogółem                       | 12                                | 1 (2,2)*** | 45 |
| <i>Oki 2008</i>      | GEM      | Obrzęk                   | 1. stopnia                   | 41**                              | 1 (3,0)    | 33 |
|                      |          |                          | 2. stopnia                   |                                   | 2 (6,1)    | 33 |
|                      |          |                          | 3. stopnia                   |                                   | 0 (0,0)    | 33 |
|                      |          |                          | 4. stopnia                   |                                   | 0 (0,0)    | 33 |
| <i>Bartlett 2007</i> | GVD      | Hiperglikemia            | 3. stopnia                   | 36**                              | 0 (0,0)    | 37 |
|                      |          |                          | 4. stopnia                   |                                   | 0 (0,0)    | 37 |
|                      |          | Hiponatremia             | 3. stopnia                   |                                   | 0 (0,0)    | 37 |
|                      |          |                          | 4. stopnia                   |                                   | 0 (0,0)    | 37 |
|                      |          | Jadłowstręt              | 3. stopnia                   |                                   | 0 (0,0)    | 37 |
|                      |          |                          | 4. stopnia                   |                                   | 0 (0,0)    | 37 |

\*dane odczytane z wykresu

\*\* czas zbierania danych

\*\*\*było to zdarzenie samoograniczające się po zakończeniu leczenia

<sup>^</sup> powstałe w okresie leczenia

<sup>^^</sup> czas trwania leczenia

Źródło: opracowanie własne

#### 4.3.4.7. Zaburzenia psychiczne

W przypadku chorych przyjmujących BV nie zgłaszano występowania zaburzeń psychicznych.

W badaniu *Oki 2008* (GEM), bezsenność 1. stopnia raportowano u 2 chorych (6%), natomiast dysfagję 1. stopnia odnotowano u 1 (3,0) chorego. Pozostałe zdarzenia niepożądane oceniane w badaniu *Oki 2008* i *Bartlett 2007* występowały z częstością 0%.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 27.**  
**Częstość występowania zaburzeń psychicznych na podstawie badań *Oki 2008* i *Bartlett 2007***

| Badanie              | Leczenie | Punkt końcowy              |                   | Okres obserwacji [mies.] | n (%)   | N  |
|----------------------|----------|----------------------------|-------------------|--------------------------|---------|----|
| <i>Oki 2008</i>      | GEM      | Bezsenność                 | 1. stopnia        | 41*                      | 2 (6,1) | 33 |
|                      |          |                            | 2. stopnia        |                          | 0 (0,0) | 33 |
|                      |          |                            | 3. stopnia        |                          | 0 (0,0) | 33 |
|                      |          |                            | 4. stopnia        |                          | 0 (0,0) | 33 |
|                      |          | Dysfagja                   | 1. stopnia        |                          | 1 (3,0) | 33 |
|                      |          |                            | 2. stopnia        |                          | 0 (0,0) | 33 |
|                      |          |                            | 3. stopnia        |                          | 0 (0,0) | 33 |
|                      |          |                            | 4. stopnia        |                          | 0 (0,0) | 33 |
| <i>Bartlett 2007</i> | GVD      | Zmiany nastroju – depresja | 3. lub 4. stopnia | 36*                      | 0 (0,0) | 37 |
|                      |          |                            | 3. stopnia        |                          | 0 (0,0) | 37 |
|                      |          |                            | 4. stopnia        |                          | 0 (0,0) | 37 |
|                      |          | Zmiany nastroju – lęk      | 3. lub 4. stopnia |                          | 0 (0,0) | 37 |
|                      |          |                            | 3. stopnia        |                          | 0 (0,0) | 37 |
|                      |          |                            | 4. stopnia        |                          | 0 (0,0) | 37 |

\* czas zbierania danych

Źródło: opracowanie własne

#### 4.3.4.8. Zaburzenia układu nerwowego

W badaniu *Han 2013* (ocena bezpieczeństwa BV w czasie 6 miesięcy obserwacji) obwodowa neuropatia czuciowa ogółem występowała u 50% chorych, w tym u 40% chorych zdarzenie występowało w 1. i 2. stopniu nasilenia, natomiast u pozostałych 10% chorych obwodowa neuropatia czuciowa w 3. stopniu nasilenia.

Dla porównania u chorych przyjmujących GEM w odniesieniu do okresu obserwacji wynoszącego 36 mies. neuropatia czuciowa w 1. stopniu wystąpiła u 10%, natomiast w 2. stopniu nasilenia u 12% chorych. W 3. i 4. stopniu nasilenia nie odnotowano tego zdarzenia u żadnego chorego.

W badaniu *Han 2013* u 8% chorych stosujących BV odnotowano obwodową neuropatię ruchową ogółem, natomiast u ponad 17% chorych wykazano ból głowy ogółem. Zarówno u chorych stosujących BV, jak i chorych przyjmujących GVD nie odnotowano przypadków bólu głowy w 3. i 4. stopniu nasilenia.

U odpowiednio 15% i 10% chorych uczestniczących w badaniu *Han 2013* odnotowano parestezje i osłabienie mięśni.

Pozostałe zdarzenia oceniane w ramach kategorii występowały u chorych stosujących GVD lub GEM z częstością nie przekraczającą 6%.

Szczegółowe wyniki zostały zamieszczone w tabeli poniżej.

**Tabela 28.**

**Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego na podstawie badań *Han 2013*, *Sasse 2013*, *Rothe 2012*, *Oki 2008*, *Garciaz 2013*, *Gibb 2013*, *Bartlett 2007* i *Validire 2008***

| Badanie           | Leczenie | Punkt końcowy                | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)                  | N                      |    |
|-------------------|----------|------------------------------|-----------------------------------|------------------------|------------------------|----|
| <i>Han 2013</i>   | BV       | Obwodowa neuropatia czuciowa | Ogółem*                           | ok. 6**                | 26 (50,0)              | 52 |
|                   |          |                              | 1. i 2. stopnia*                  |                        | 21 (40,4) <sup>#</sup> | 52 |
| <i>Sasse 2013</i> |          |                              | 1. i 2 stopnia                    | 4,5 <sup>^</sup>       | 4 (28,6)               | 14 |
| <i>Han 2013</i>   |          |                              | 3. stopnia <sup>##</sup>          | ok. 6**                | 5 (9,6)                | 52 |
|                   |          |                              | 4. stopnia <sup>##</sup>          |                        | 0 (0,0) <sup>#</sup>   | 52 |
| <i>Rothe 2012</i> |          | 1. lub 2. stopnia            | 12                                | 14 (31,1)              | 45                     |    |
| <i>Oki 2008</i>   | GEM      | Neuropatia czuciowa          | 1. stopnia                        | 41 <sup>^</sup>        | 3 (9,1)                | 33 |
|                   |          |                              | 2. stopnia                        |                        | 4 (12,1)               | 33 |
|                   |          |                              | 3. stopnia                        |                        | 0 (0,0)                | 33 |
|                   |          |                              | 4. stopnia                        |                        | 0 (0,0)                | 33 |
| <i>Han 2013</i>   | BV       | Obwodowa neuropatia ruchowa  | Ogółem*                           | ok. 6**                | 4 (7,7)                | 52 |
| Neuropatia        |          | 3. stopnia                   | 13                                |                        | 1 (4,2) <sup>***</sup> | 24 |
|                   |          | 3. stopnia                   | 4,5 <sup>^</sup>                  | 1 (7,1)                | 14                     |    |
|                   |          | 4. stopnia                   | 4,5 <sup>^</sup>                  | 1 (7,1) <sup>###</sup> | 14                     |    |
|                   |          | 3. lub 4. stopnia            | 12,9                              | 3 (12,5)               | 24                     |    |

| Badanie              | Leczenie | Punkt końcowy   |                   | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)                 | N  |
|----------------------|----------|---|-------------------|-----------------------------------|-----------------------|----|
| <i>Rothe 2012</i>    |          |   |                   | 12                                | 0 (0,0)               | 45 |
| <i>Han 2013</i>      | BV       | Ból głowy   | Ogółem*           | ok. 6**                           | 9 (17,3) <sup>#</sup> | 52 |
|                      |          |   | 1. i 2. stopnia*  |                                   | 9 (17,3) <sup>#</sup> | 52 |
|                      |          |   | 3. stopnia*       |                                   | 0 (0,0) <sup>#</sup>  | 52 |
| <i>Bartlett 2007</i> | GVD      | Ból głowy   | 3. stopnia        | 36 <sup>^</sup>                   | 0 (0,0)               | 37 |
| <i>Han 2013</i>      | BV       | Ból głowy   | 4. stopnia*       | ok. 6**                           | 0 (0,0) <sup>#</sup>  | 52 |
| <i>Bartlett 2007</i> | GVD      | Ból głowy   | 4. stopnia        | 36 <sup>^</sup>                   | 0 (0,0)               | 37 |
| <i>Han 2013</i>      | BV       | Parestezje  | Ogółem*           | ok. 6**                           | 8 (15,4)              | 52 |
|                      |          | Oslabienie mięśni   | Ogółem*           |                                   | 5 (9,6)               | 52 |
| <i>Bartlett 2007</i> | GVD      | Zawroty głowy (ang. dizziness)/uczucie pustki w głowie (ang. lightheadedness) | 3. stopnia        | 36 <sup>^</sup>                   | 2 (5,4)               | 37 |
|                      |          |   | 4. stopnia        |                                   | 0 (0,0)               | 37 |
|                      |          | Inne zaburzenia układu nerwowego  | 3. lub 4. stopnia |                                   | 1 (2,7)               | 37 |
|                      |          |   | 3. stopnia        |                                   | 1 (2,7)               | 37 |
|                      |          |   | 4. stopnia        |                                   | 0 (0,0)               | 37 |
| <i>Validire 2008</i> | GEM      | Zaburzenia układu nerwowego (m.in. dystonia <sup>^^^</sup> )                  | Ogółem            | 14                                | 1 (1,8)               | 55 |
| <i>Oki 2008</i>      | GEM      | Zawroty głowy   | 1. stopnia        | 41 <sup>^</sup>                   | 0 (0,0)               | 33 |
|                      |          |   | 2. stopnia        |                                   | 2 (6,1)               | 33 |
|                      |          |   | 3. stopnia        |                                   | 0 (0,0)               | 33 |
|                      |          |   | 4. stopnia        |                                   | 0 (0,0)               | 33 |

\*powstałe w okresie leczenia

\*\*mediana okresu leczenia

\*\*\*u chorego zmniejszono dawkę leku do 1,2 mg/kg przez kolejne cykle

<sup>^</sup> mediana cykli leczenia BV

<sup>^</sup> czas zbierania danych

<sup>^^^</sup>niezwiązana bezpośrednio z podaniem GEM

<sup>#</sup>dane odczytane z wykresu

<sup>##</sup> powstałe w okresie leczenia oraz ogółem

<sup>###</sup> zdarzenie rozwinęło się po septicemii

Źródło: opracowanie własne

#### 4.3.4.9. Zaburzenia serca

W badaniu *Han 2013* dotyczącym oceny BV w czasie 6 miesięcy obserwacji, duszność ogółem występowała u 23% chorych, w tym w 1. i 2. stopniu nasilenia u 17%, natomiast u pozostałych 6% zdarzenie występowało w 3. stopniu nasilenia. Dla porównania u chorych przyjmujących BEN w czasie obserwacji nie krótszym niż 16,5 mies. duszność ogółem



odnotowano u 19% chorych (u wszystkich chorych zdarzenie wystąpiło w 1. stopniu nasilenia).

Zarówno w przypadku chorych otrzymujących BV, jak i chorych stosujących GVD, GEM i BEN nie raportowano w badaniach przypadków duszności 4. stopnia.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

**Tabela 29.**

**Częstość występowania zaburzeń serca na podstawie badań *Han 2013, Moskowitz 2013, Oki 2008, Ghesquieres 2013 i Bartlett 2007***

| Badanie                              | Leczenie | Punkt końcowy       |                 | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)                  | N          |
|--------------------------------------|----------|---------------------|-----------------|-----------------------------------|------------------------|------------|
| <i>Han 2013</i>                      | BV       | Duszność*           | Ogółem          | ok. 6**                           | 12 (23,1)              | 52         |
| <i>Moskowitz 2013</i>                | BEN      | Duszność            | Ogółem          | 19                                | 7 (19,4)               | 36         |
| <i>Oki 2008</i>                      | GEM      |                     | 1. stopnia      | 41***                             | 1 (3,0)                | 33         |
| <i>Moskowitz 2013</i>                | BEN      |                     |                 | 19                                | 7 (19,4)               | 36         |
| <i>Oki 2008</i>                      | GEM      |                     | 2. stopnia      | 41***                             | 4 (12,1)               | 33         |
| <i>Ghesquieres 2013</i> <sup>^</sup> | BEN      |                     |                 | 16,5                              | 1 (3,6)                | 28         |
| <i>Moskowitz 2013</i>                |          |                     |                 | 19                                | 0 (0,0)                | 36         |
| <i>Han 2013</i>                      | BV       | Duszność*           | 1. i 2. stopnia | ok. 6**                           | 9 (17,3) <sup>^^</sup> | 52         |
|                                      |          |                     | 3. stopnia      |                                   | 3 (5,8) <sup>^^</sup>  |            |
| <i>Bartlett 2007</i>                 | GVD      | Duszność            | 3. stopnia      | 36***                             | 4 (10,8)               | 37         |
| <i>Oki 2008</i>                      | GEM      |                     |                 | 41***                             | 1 (3,0)                | 33         |
| <i>Ghesquieres 2013</i> <sup>^</sup> | BEN      |                     |                 | 16,5                              | 1 (3,6) <sup>^</sup>   | 28         |
| <i>Moskowitz 2013</i>                |          |                     |                 | 19                                | 0 (0,0)                | 36         |
| <i>Han 2013</i>                      |          |                     |                 | BV                                | Duszność*              | 4. stopnia |
| <i>Bartlett 2007</i>                 | GVD      | Duszność            | 4. stopnia      | 36***                             | 0 (0,0)                | 37         |
| <i>Oki 2008</i>                      | GEM      |                     |                 | 41***                             | 0 (0,0)                | 33         |
| <i>Moskowitz 2013</i>                | BEN      |                     |                 | 19                                | 0 (0,0)                | 36         |
| <i>Bartlett 2007</i>                 | GVD      | Wysiłek osierdziowy | 3. stopnia      | 36***                             | 0 (0,0)                | 37         |
|                                      |          |                     | 4. stopnia      |                                   | 1 (2,7)                | 37         |

\*powstałe w okresie leczenia

\*\*mediana okresu leczenia

\*\*\* czas zbierania danych

<sup>^</sup>w badaniu *Ghesquieres 2013* wszystkie zdarzenia odnotowano w czasie pierwszych 6 cykli terapii

<sup>^^</sup>dane odczytane z wykresu

Źródło: opracowanie własne

#### 4.3.4.10. Zaburzenia naczyniowe

W ramach kategorii w badaniu *Bartlett 2007* i *Oki 2008* odnotowano odpowiednio po 1 przypadku omdlenia (3. stopnia) i niedociśnienia (2. stopnia nasilenia).

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 30.**  
**Częstość występowania zaburzeń naczyniowych na podstawie badań *Bartlett 2007* i *Oki 2008***

| Badanie              | Leczenie | Punkt końcowy  |            | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)   | N  |
|----------------------|----------|----------------|------------|-----------------------------------|---------|----|
| <i>Bartlett 2007</i> | GVD      | Omdlenie       | 3. stopnia | 36*                               | 1 (2,7) | 37 |
|                      |          |                | 4. stopnia |                                   | 0 (0,0) | 37 |
| <i>Oki 2008</i>      | GEM      | Niedociśnienie | 1. stopnia | 41*                               | 0 (0,0) | 33 |
|                      |          |                | 2. stopnia |                                   | 1 (3,0) | 33 |
|                      |          |                | 3. stopnia |                                   | 0 (0,0) | 33 |
|                      |          |                | 4. stopnia |                                   | 0 (0,0) | 33 |

\* czas zbierania danych

Źródło: opracowanie własne

#### 4.3.4.11. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

W badaniu *Han 2013* dotyczącym oceny BV w czasie 6 miesięcy obserwacji, kaszel ogółem odnotowano u 25% chorych. Dla porównania u chorych przyjmujących BEN w czasie 19 mies. obserwacji kaszel ogółem wystąpił u 22% chorych.

Zarówno w przypadku chorych stosujących BV, jak i chorych przyjmujących BEN u żadnego z nich kaszel nie wystąpił w wyższym niż w 2. stopniu nasilenia.

U chorych stosujących GVD zgłaszano występowanie zespołu ostrej niewydolności oddechowej (3%) w czasie 36 miesięcy obserwacji.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 31.**  
**Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia na podstawie badań *Han 2013*, *Moskowitz 2013*, *Oki 2008* i *Bartlett 2007***

| Badanie               | Leczenie | Punkt końcowy |        | Okres obserwacji [mies.] | n (%)     | N  |
|-----------------------|----------|---------------|--------|--------------------------|-----------|----|
| <i>Han 2013</i>       | BV       | Kaszel*       | Ogółem | ok. 6**                  | 13 (25,0) | 52 |
| <i>Moskowitz 2013</i> | BEN      | Kaszel        | Ogółem | 19                       | 8 (22,2)  | 36 |

| Badanie               | Leczenie   | Punkt końcowy                                 |                | Okres obserwacji [mies.] | n (%)      | N  |
|-----------------------|------------|---|----------------|--------------------------|------------|----|
| <i>Oki 2008</i>       | <b>GEM</b> |   | 1. stopnia     | 41***                    | 1 (3,0)    | 33 |
| <i>Moskowitz 2013</i> | <b>BEN</b> |   |                | 19                       | 8 (22,2)   | 36 |
| <i>Oki 2008</i>       | <b>GEM</b> |   | 2. stopnia     | 41***                    | 0 (0,0)    | 33 |
| <i>Moskowitz 2013</i> | <b>BEN</b> |   |                | 19                       | 0 (0,0)    | 36 |
| <i>Han 2013</i>       | <b>BV</b>  | <b>Kaszel*</b>                                | 1. i 2 stopnia | ok. 6**                  | 13 (25,0)^ | 52 |
|                       |            |   | 3. stopnia     |                          | 0 (0,0)^   | 52 |
| <i>Oki 2008</i>       | <b>GEM</b> | <b>Kaszel</b>                                 | 3. stopnia     | 41***                    | 0 (0,0)    | 33 |
| <i>Moskowitz 2013</i> | <b>BEN</b> |   |                | 19                       | 0 (0,0)    | 36 |
| <i>Han 2013</i>       | <b>BV</b>  | <b>Kaszel*</b>                                | 4. stopnia     | ok. 6**                  | 0 (0,0)^   | 52 |
| <i>Oki 2008</i>       | <b>GEM</b> | <b>Kaszel</b>                                 | 4. stopnia     | 41***                    | 0 (0,0)    | 33 |
| <i>Bartlett 2007</i>  | <b>GVD</b> | <b>Zespół ostrej niewydolności oddechowej</b> | 3. stopnia     | 36***                    | 0 (0,0)    | 37 |
|                       |            |   | 4. stopnia     |                          | 1 (2,7)    | 37 |
|                       |            | <b>Zaburzenia głosu / świst krtaniowy</b>     | 3. stopnia     |                          | 0 (0,0)    | 37 |
|                       |            |   | 4. stopnia     |                          | 0 (0,0)    | 37 |

\*powstałe w okresie leczenia

\*\* mediana okresu leczenia

\*\*\* czas zbierania danych

^dane odczytane z wykresu

Źródło: opracowanie własne

#### 4.3.4.12. Zaburzenia żołądka i jelit

W badaniu *Han 2013* nudności ogółem występowały u 39% chorych, w tym u 37% zdarzenie wystąpiło w 1. i 2. stopniu nasilenia oraz u pozostałych 2% w 3. stopniu nasilenia, w odniesieniu do okresu obserwacji wynoszącego 6 miesięcy. Dla porównania u chorych stosujących BEN w czasie 19 lub 40 mies. obserwacji nudności ogółem występowały u 50% chorych, w tym u maksymalnie 48% zdarzenie wystąpiło w 1. lub 2. stopniu nasilenia. Zdarzenie to w 3. stopniu nasilenia wystąpiło u 3% chorych. W badaniu oceniającym GVD nie odnotowano nudności w 3. stopniu nasilenia, natomiast w żadnym z analizowanych badań zdarzenie to nie wystąpiło w 4. stopniu nasilenia.

Biegunka ogółem wystąpiła u 23% chorych leczonych BV, zaś zaparcia u 19% (oba zdarzenia wystąpiły wyłącznie w 1. i 2. stopniu nasilenia). Wymioty ogółem odnotowano u 23% chorych, w tym u 19% zdarzenie wystąpiło w 1. i 2. stopniu nasilenia oraz u pozostałych 4% w 3. stopniu nasilenia. Biegunkę i zaparcia ogółem raportowano odpowiednio u 17 i 8% chorych stosujących BEN (u wszystkich chorych zdarzenia wystąpiły w 1. lub w 2. stopniu nasilenia). Wymioty ogółem odnotowano u maksymalnie 22% chorych (zdarzenie wystąpiło głównie w 1. lub 2. stopniu nasilenia).

W badaniu *Gibb 2013* raportowano u 4% chorych stosujących BV podostrą niedrożność jelit w 3. lub 4. stopniu nasilenia, w czasie 12,9 mies. obserwacji.

Pozostałe zdarzenia w badaniach oceniających komparatory wystąpiły u mniej niż 6% chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 32.**

**Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit na podstawie badań *Han 2013*, *Moskowitz 2013*, *Corazzelli 2013*, *Bartlett 2007*, *Oki 2008*, *Ghesquieres 2013* i *Gibb 2013***

| Badanie                | Leczenie | Punkt końcowy |                              | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)                   | N                       |
|------------------------|----------|---------------|------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| <i>Han 2013</i>        | BV       | Nudności      | Ogółem <sup>^</sup>          | ok. 6*                            | 20 (38,5)               | 52                      |
| <i>Moskowitz 2013</i>  | BEN      | Nudności      | Ogółem                       | 19                                | 18 (50,0)               | 36                      |
|                        |          |               | 1. stopnia                   |                                   | 15 (41,7)               | 36                      |
|                        |          |               | 2. stopnia                   |                                   | 2 (5,6)                 | 36                      |
| <i>Han 2013</i>        | BV       | Nudności      | 1. i 2. stopnia <sup>^</sup> | ok. 6*                            | 19 (36,5) <sup>^^</sup> | 52                      |
| <i>Corazzelli 2013</i> | BEN      | Nudności      | 1. lub 2. stopnia            | 40**                              | 16 (39,0)               | 41                      |
| <i>Han 2013</i>        | BV       | Nudności      | 3. stopnia <sup>^</sup>      | ok. 6*                            | 1 (1,9) <sup>^^</sup>   | 52                      |
| <i>Bartlett 2007</i>   | GVD      | Nudności      | 3. stopnia                   | 36**                              | 0 (0,0)                 | 37                      |
| <i>Moskowitz 2013</i>  | BEN      | Nudności      |                              | 19                                | 1 (2,8)                 | 36                      |
| <i>Han 2013</i>        | BV       | Nudności      | 4. stopnia <sup>^</sup>      | ok. 6*                            | 0 (0,0) <sup>^^</sup>   | 52                      |
| <i>Bartlett 2007</i>   | GVD      | Nudności      | 4. stopnia                   | 36**                              | 0 (0,0)                 | 37                      |
| <i>Moskowitz 2013</i>  | BEN      |               |                              | 19                                | 0 (0,0)                 | 36                      |
| <i>Han 2013</i>        | BV       | Biegunka      | Ogółem <sup>***</sup>        | ok. 6*                            | 12 (23,1) <sup>^</sup>  | 52                      |
| <i>Moskowitz 2013</i>  | BEN      | Biegunka      | Ogółem                       | 19                                | 6 (16,7)                | 36                      |
| <i>Oki 2008</i>        | GEM      |               | 1. stopnia                   | 41**                              | 1 (3,0)                 | 33                      |
| <i>Moskowitz 2013</i>  | BEN      |               |                              | 19                                | 6 (16,7)                | 36                      |
| <i>Oki 2008</i>        | GEM      |               | 2. stopnia                   | 41**                              | 1 (3,0)                 | 33                      |
| <i>Moskowitz 2013</i>  | BEN      |               |                              | 19                                | 0 (0,0)                 | 36                      |
| <i>Han 2013</i>        | BV       |               | Biegunka                     | 1. i 2. stopnia <sup>^</sup>      | ok. 6*                  | 12 (23,1) <sup>^^</sup> |
| <i>Corazzelli 2013</i> | BEN      | Biegunka      | 1. lub 2. stopnia            | 40**                              | 7 (17,1)                | 41                      |
| <i>Han 2013</i>        | BV       | Biegunka      | 3. stopnia <sup>^</sup>      | ok. 6*                            | 0 (0,0) <sup>^^</sup>   | 52                      |
| <i>Oki 2008</i>        | GEM      | Biegunka      | 3. stopnia                   | 41**                              | 0 (0,0)                 | 33                      |
| <i>Moskowitz 2013</i>  | BEN      |               |                              | 19                                | 0 (0,0)                 | 36                      |
| <i>Han 2013</i>        | BV       | Biegunka      | 4. stopnia <sup>^</sup>      | ok. 6*                            | 0 (0,0) <sup>^^</sup>   | 52                      |
| <i>Oki 2008</i>        | GEM      | Biegunka      | 4. stopnia                   | 41**                              | 0 (0,0)                 | 33                      |
| <i>Moskowitz 2013</i>  | BEN      |               |                              | 19                                | 0 (0,0)                 | 36                      |

| Badanie                               | Leczenie   | Punkt końcowy                     |                   | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)      | N        |
|---------------------------------------|------------|-----------------------------------|-------------------|-----------------------------------|------------|----------|
| <i>Bartlett 2007</i>                  | <b>GVD</b> | <b>Biegunka (bez kolostomii)</b>  | 3. stopnia        | 36**                              | 1 (2,7)    | 37       |
| <i>Bartlett 2007</i>                  | <b>GVD</b> |                                   | 4. stopnia        |                                   | 0 (0,0)    | 37       |
| <i>Han 2013</i>                       | <b>BV</b>  | <b>Wymioty</b>                    | Ogółem^           | ok. 6*                            | 12 (23,1)^ | 52       |
| <i>Moskowitz 2013</i>                 | <b>BEN</b> | <b>Wymioty</b>                    | Ogółem            | 19                                | 8 (22,2)   | 36       |
|                                       |            |                                   | 1. stopnia        |                                   | 5 (13,9)   | 36       |
|                                       |            |                                   | 2. stopnia        |                                   | 3 (8,3)    | 36       |
| <i>Han 2013</i>                       | <b>BV</b>  | <b>Wymioty</b>                    | 1. i 2. stopnia^  | ok. 6*                            | 10 (19,2)^ | 52       |
| <i>Corazzelli 2013</i>                | <b>BEN</b> | <b>Wymioty</b>                    | 1. lub 2. stopnia | 40**                              | 8 (19,5)   | 41       |
| <i>Han 2013</i>                       | <b>BV</b>  | <b>Wymioty</b>                    | 3. stopnia^       | ok. 6*                            | 2 (3,8)^   | 52       |
| <i>Bartlett 2007</i>                  | <b>GVD</b> | <b>Wymioty</b>                    | 3. stopnia        | 36**                              | 1 (2,7)    | 37       |
| <i>Ghesquieres 2013<sup>AAA</sup></i> | <b>BEN</b> |                                   |                   | 16,5                              | 2 (7,1)    | 28       |
| <i>Moskowitz 2013</i>                 | <b>BEN</b> |                                   |                   | 19                                | 0 (0,0)    | 36       |
| <i>Han 2013</i>                       | <b>BV</b>  |                                   |                   | 4. stopnia^                       | ok. 6*     | 0 (0,0)^ |
| <i>Bartlett 2007</i>                  | <b>GVD</b> | <b>Wymioty</b>                    | 4. stopnia        | 36**                              | 0 (0,0)    | 37       |
| <i>Moskowitz 2013</i>                 | <b>BEN</b> |                                   |                   | 19                                | 0 (0,0)    | 36       |
| <i>Oki 2008</i>                       | <b>GEM</b> | <b>Nudności/<br/>wymioty</b>      | 1. stopnia        | 41**                              | 5 (15,2)   | 33       |
|                                       |            |                                   | 2. stopnia        |                                   | 3 (9,1)    | 33       |
|                                       |            |                                   | 3. stopnia        |                                   | 0 (0,0)    | 33       |
|                                       |            |                                   | 4. stopnia        |                                   | 0 (0,0)    | 33       |
| <i>Han 2013</i>                       | <b>BV</b>  | <b>Zaparcia</b>                   | Ogółem^           | ok. 6*                            | 10 (19,2)^ | 52       |
| <i>Moskowitz 2013</i>                 | <b>BEN</b> | <b>Zaparcia</b>                   | Ogółem            | 19                                | 3 (8,3)    | 36       |
| <i>Oki 2008</i>                       | <b>GEM</b> |                                   | 1. stopnia        | 41**                              | 4 (12,1)   | 33       |
| <i>Moskowitz 2013</i>                 | <b>BEN</b> |                                   | 19                | 3 (8,3)                           | 36         |          |
| <i>Oki 2008</i>                       | <b>GEM</b> |                                   | 2. stopnia        | 41**                              | 0 (0,0)    | 33       |
| <i>Moskowitz 2013</i>                 | <b>BEN</b> |                                   | 19                | 0 (0,0)                           | 36         |          |
| <i>Han 2013</i>                       | <b>BV</b>  |                                   | 1. i 2. stopnia^  | ok. 6*                            | 10 (19,2)^ | 52       |
| <i>Han 2013</i>                       |            | 3. stopnia^                       | ok. 6*            | 0 (0,0)^                          | 52         |          |
| <i>Oki 2008</i>                       | <b>GEM</b> | <b>Zaparcia</b>                   | 3. stopnia        | 41**                              | 0 (0,0)    | 33       |
| <i>Moskowitz 2013</i>                 | <b>BEN</b> |                                   | 19                | 0 (0,0)                           | 36         |          |
| <i>Han 2013</i>                       | <b>BV</b>  | <b>Zaparcia</b>                   | 4. stopnia^       | ok. 6*                            | 0 (0,0)^   | 52       |
| <i>Oki 2008</i>                       | <b>GEM</b> | <b>Zaparcia</b>                   | 4. stopnia        | 41**                              | 0 (0,0)    | 33       |
| <i>Moskowitz 2013</i>                 | <b>BEN</b> |                                   | 19                | 0 (0,0)                           | 36         |          |
| <i>Gibb 2013</i>                      | <b>BV</b>  | <b>Podostra niedrożność jelit</b> | 3. lub 4. stopnia | 12,9                              | 1 (4,2)*** | 24       |
| <i>Moskowitz 2013</i>                 | <b>BEN</b> | <b>Zapalenie błon śluzowych</b>   | Ogółem            | 19                                | 2 (5,6)    | 36       |
|                                       |            |                                   | 1. stopnia        |                                   | 2 (5,6)    | 36       |
|                                       |            |                                   | 2. stopnia        |                                   | 0 (0,0)    | 36       |

| Badanie              | Leczenie | Punkt końcowy                                  |            | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)   | N  |
|----------------------|----------|--|------------|-----------------------------------|---------|----|
|                      |          |  | 3. stopnia |                                   | 0 (0,0) | 36 |
|                      |          |  | 4. stopnia |                                   | 0 (0,0) | 36 |
| <i>Oki 2008</i>      | GEM      | Zapalenie jamy ustnej                          | 1. stopnia | 41**                              | 1 (3,0) | 33 |
|                      |          |  | 2. stopnia |                                   | 2 (6,1) | 33 |
|                      |          |  | 3. stopnia |                                   | 0 (0,0) | 33 |
|                      |          |  | 4. stopnia |                                   | 0 (0,0) | 33 |
| <i>Bartlett 2007</i> | GVD      | Ból odbytu i okolic odbytu                     | 3. stopnia | 36**                              | 0 (0,0) | 37 |
|                      |          |  | 4. stopnia |                                   | 0 (0,0) | 37 |
|                      |          | Inne zaburzenia żołądka i jelit                | 3. stopnia |                                   | 0 (0,0) | 37 |
|                      |          |  | 4. stopnia |                                   | 0 (0,0) | 37 |
|                      |          | Zapalenie jamy ustnej/ zapalenie nosogardzieli | 3. stopnia |                                   | 0 (0,0) | 37 |
|                      |          |  | 4. stopnia |                                   | 0 (0,0) | 37 |

\*mediana okresu leczenia

\*\* czas zbierania danych

\*\*\*początkowo zdarzenie wystąpiło po 3. cyklu BV, następnie u chorej odnotowano progresję choroby w obrębie jamy brzusznej oraz kolejne przypadki podostrej niedrożności jelit, zgon nastąpił 9 miesięcy później; związek BV z obserwowanym zdarzeniem nie jest jasny

^powstałe w okresie leczenia

^dane odczytane z wykresu

^^w badaniu *Ghesquieres 2013* wszystkie zdarzenia odnotowano w czasie pierwszych 6 cykli terapii

Źródło: opracowanie własne

#### 4.3.4.13. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Wśród chorych stosujących GEM najczęściej zgłaszano występowanie wysypki w 1. i 2. stopniu nasilenia (odpowiednio 18 i 21% chorych) oraz łysienia w 1. stopniu nasilenia (9%). W przypadku chorych stosujących GVD w badaniu *Bartlett 2007* świąd 3. stopnia wystąpił u 1 chorego.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 33.

Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej na podstawie badań *Oki 2008* i *Bartlett 2007*

| Badanie         | Leczenie | Punkt końcowy |            | Okres obserwacji [mies.] | n (%)    | N  |
|-----------------|----------|---------------|------------|--------------------------|----------|----|
| <i>Oki 2008</i> | GEM      | Wysypka       | 1. stopnia | 41*                      | 6 (18,2) | 33 |
|                 |          |               | 2. stopnia |                          | 7 (21,2) | 33 |
|                 |          |               | 3. stopnia |                          | 0 (0,0)  | 33 |
|                 |          |               | 4. stopnia |                          | 0 (0,0)  | 33 |
|                 |          | Łysienie      | 1. stopnia |                          | 3 (9,1)  | 33 |

| Badanie              | Leczenie   | Punkt końcowy |            | Okres obserwacji [mies.] | n (%)   | N  |
|----------------------|------------|---------------|------------|--------------------------|---------|----|
|                      |            |               | 2. stopnia |                          | 0 (0,0) | 33 |
|                      |            |               | 3. stopnia |                          | 0 (0,0) | 33 |
|                      |            |               | 4. stopnia |                          | 0 (0,0) | 33 |
| <i>Bartlett 2007</i> | <b>GVD</b> | <b>Świąd</b>  | 3. stopnia | 36*                      | 1 (2,7) | 37 |
|                      |            |               | 4. stopnia |                          | 0 (0,0) | 37 |

\* czas gromadzenia danych  
Źródło: opracowanie własne

#### 4.3.4.14. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

W badaniu *Han 2013* u chorych stosujących BV w czasie 6 miesięcy obserwacji ból stawów ogółem występował u 21% chorych, w tym nie odnotowano przypadków bólu stawów w 3. i 4. stopniu nasilenia. Dla porównania u chorych stosujących GVD w czasie 36 miesięcy obserwacji ból stawów w 3. stopniu nasilenia odnotowano u 3% chorych.

U 15% chorych stosujących BV raportowano występowanie bólu pleców. Wszystkie przypadki dotyczyły 1. lub 2. stopnia nasilenia.

W badaniach oceniających GVD oraz GEM zgłaszano także przypadki bólu mięśni, jednak częstość występowania tego zdarzenia nie przekraczała 3%.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 34.**

**Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej na podstawie badań *Han 2013*, *Bartlett 2007* i *Oki 2008***

| Badanie              | Leczenie   | Punkt końcowy     |                  | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)      | N  |
|----------------------|------------|-------------------|------------------|-----------------------------------|------------|----|
| <i>Han 2013</i>      | <b>BV</b>  | <b>Ból stawów</b> | Ogółem*          | ok. 6**                           | 11 (21,2)  | 52 |
|                      |            |                   | 1. i 2. stopnia* |                                   | 11 (21,2)^ | 52 |
|                      |            |                   | 3. stopnia*      |                                   | 0 (0,0)^   | 52 |
| <i>Bartlett 2007</i> | <b>GVD</b> | <b>Ból stawów</b> | 3. stopnia       | 36***                             | 1 (2,7)    | 37 |
| <i>Han 2013</i>      | <b>BV</b>  | <b>Ból stawów</b> | 4. stopnia*      | ok. 6**                           | 0 (0,0)^   | 52 |
| <i>Bartlett 2007</i> | <b>GVD</b> | <b>Ból stawów</b> | 4. stopnia       | 36***                             | 0 (0,0)    | 37 |
| <i>Han 2013</i>      | <b>BV</b>  | <b>Ból pleców</b> | Ogółem*          | ok. 6**                           | 8 (15,4)^  | 52 |
|                      |            |                   | 1. i 2. stopnia* |                                   | 8 (15,4)^  | 52 |
|                      |            |                   | 3. stopnia*      |                                   | 0 (0,0)^   | 52 |

| Badanie       | Leczenie | Punkt końcowy |             | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)    | N  |
|---------------|----------|---------------|-------------|-----------------------------------|----------|----|
|               |          |               | 4. stopnia* |                                   | 0 (0,0)^ | 52 |
| Oki 2008      | GEM      | Ból mięśni    | 1. stopnia  | 41***                             | 1 (3,0)  | 33 |
|               |          |               | 2. stopnia  |                                   | 1 (3,0)  | 33 |
| Bartlett 2007 | GVD      |               | 3. stopnia  | 36***                             | 1 (2,7)  | 37 |
| Oki 2008      | GEM      |               | 4. stopnia  | 41***                             | 1 (3,0)  | 33 |
| Bartlett 2007 | GVD      |               |             | 36***                             | 0 (0,0)  | 37 |
| Oki 2008      | GEM      |               |             | 41***                             | 0 (0,0)  | 33 |

\*powstałe w okresie leczenia

\*\* mediana okresu leczenia

\*\*\* czas zbierania danych

^dane odczytane z wykresu

Źródło: opracowanie własne

#### 4.3.4.15. Zaburzenia nerek i dróg moczowych

W czasie trwania badania *Moskowitz 2013* krwimocz ogółem występował u 2 (5,6%) chorych stosujących BEN.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

Tabela 35.

**Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych na podstawie badania Moskowitz 2013**

| Badanie        | Leczenie | Punkt końcowy |            | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)   | N  |
|----------------|----------|---------------|------------|-----------------------------------|---------|----|
| Moskowitz 2013 | BEN      | Krwimocz      | Ogółem     | 19                                | 2 (5,6) | 36 |
|                |          |               | 1. stopnia |                                   | 1 (2,8) | 36 |
|                |          |               | 2. stopnia |                                   | 0 (0,0) | 36 |
|                |          |               | 3. stopnia |                                   | 1 (2,8) | 36 |
|                |          |               | 4. stopnia |                                   | 0 (0,0) | 36 |

Źródło: opracowanie własne

#### 4.3.4.16. Zaburzenia ogólne i w miejscu podania

U chorych leczonych BV zmęczenie ogółem odnotowano u 39% chorych stosujących BV. Zmęczenie w 1. i 2. stopniu nasilenia raportowano natomiast u 37% chorych (w badaniu *Sasse 2013* w 2. stopniu nasilenia zdarzenie to wystąpiło u 14% chorych). Dla porównania u chorych przyjmujących BEN zmęczenie ogółem zgłaszano u 83% chorych, w 1. stopniu



nasilenia u 64%, natomiast w 2. stopniu nasilenia u 17% chorych. U chorych leczonych GEM zmęczenie w 1. stopniu występowało u 15% chorych oraz u 27% w 2. stopniu nasilenia.

Gorączka ogółem występowała u 39% chorych uczestniczących w badaniu *Han 2013*, przy czym u żadnego z chorych nie wykazano występowania gorączki w 3. lub 4. stopniu. U chorych stosujących BEN gorączkę ogółem raportowano u 11% chorych, u 3% chorych występowała natomiast gorączka w 3. stopniu nasilenia. U chorych leczonych BEN gorączka neutropeniczna została odnotowana u 22% chorych (1. lub 2. stopień nasilenia).

W badaniu *Han 2013* u ponad 21% chorych zgłaszano występowanie reakcji związanych z infuzją.

U chorych stosujących GEM, oprócz wymienionego wcześniej zmęczenia, najczęściej występował ból 1. stopnia nasilenia (15%). Pozostałe zdarzenia zgłaszano z częstością nieprzekraczającą 11%.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono poniżej.

**Tabela 36.**

**Częstość występowania zaburzeń ogólnych i w miejscu podania na podstawie badań *Han 2013, Moskowitz 2013, Oki 2008, Sasse 2013, Rothe 2012, Corazzelli 2013 i Bartlett 2007***

| Badanie               | Leczenie | Punkt końcowy |                              | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)                    | N  |
|-----------------------|----------|---------------|------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|----|
| <i>Han 2013</i>       | BV       | Zmęczenie     | Ogółem <sup>^</sup>          | ok. 6*                            | 20 (38,5)                | 52 |
| <i>Moskowitz 2013</i> | BEN      | Zmęczenie     | Ogółem                       | 19                                | 30 (83,3)                | 36 |
| <i>Oki 2008</i>       | GEM      |               | 1. stopnia                   | 41**                              | 5 (15,2)                 | 33 |
| <i>Moskowitz 2013</i> | BEN      |               |                              | 19                                | 23 (63,9)                | 36 |
| <i>Sasse 2013</i>     | BV       | Zmęczenie     | 2. stopnia                   | 4,5 <sup>^^</sup>                 | 2 (14,3)                 | 14 |
| <i>Oki 2008</i>       | GEM      | Zmęczenie     | 2. stopnia                   | 41**                              | 9 (27,3)                 | 33 |
| <i>Moskowitz 2013</i> | BEN      |               |                              | 19                                | 6 (16,7)                 | 36 |
| <i>Han 2013</i>       | BV       | Zmęczenie     | 1. i 2. stopnia <sup>^</sup> | ok. 6*                            | 19 (36,5) <sup>***</sup> | 52 |
|                       |          |               | 3. stopnia <sup>^</sup>      |                                   | 1 (1,9) <sup>***</sup>   |    |
| <i>Oki 2008</i>       | GEM      | Zmęczenie     | 3. stopnia                   | 41**                              | 0 (0,0)                  | 33 |
| <i>Moskowitz 2013</i> | BEN      |               |                              | 19                                | 1 (2,8)                  | 36 |
| <i>Han 2013</i>       | BV       | Zmęczenie     | 4. stopnia <sup>^</sup>      | ok. 6*                            | 0 (0,0) <sup>***</sup>   | 52 |
| <i>Oki 2008</i>       | GEM      | Zmęczenie     | 4. stopnia                   | 41**                              | 0 (0,0)                  | 33 |
| <i>Moskowitz 2013</i> | BEN      |               |                              | 19                                | 0 (0,0)                  | 36 |
| <i>Rothe 2012</i>     | BV       | Zmęczenie     | 3. lub 4. stopnia            | 12                                | 3 (6,7)                  | 45 |

| Badanie                | Leczenie   | Punkt końcowy   |                              | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)                    | N  |
|------------------------|------------|---|------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|----|
| <i>Han 2013</i>        |            | <b>Gorączka</b>   | Ogółem <sup>^</sup>          | ok. 6*                            | 20 (38,5)                | 52 |
| <i>Moskowitz 2013</i>  | <b>BEN</b> | <b>Gorączka</b>   | Ogółem                       | 19                                | 4 (11,1)                 | 36 |
|                        |            |   | 1. stopnia                   | 19                                | 3 (8,3)                  | 36 |
|                        |            |   | 2. stopnia                   | 19                                | 0 (0,0)                  | 36 |
| <i>Han 2013</i>        | <b>BV</b>  | <b>Gorączka</b>   | 1. i 2. stopnia <sup>^</sup> | ok. 6*                            | 20 (38,5) <sup>***</sup> | 52 |
|                        |            |   | 3. stopnia <sup>^</sup>      | ok. 6*                            | 0 (0,0) <sup>***</sup>   | 52 |
| <i>Moskowitz 2013</i>  | <b>BEN</b> | <b>Gorączka</b>   | 3. stopnia                   | 19                                | 1 (2,8)                  | 36 |
| <i>Han 2013</i>        | <b>BV</b>  | <b>Gorączka</b>   | 4. stopnia <sup>^</sup>      | ok. 6*                            | 0 (0,0) <sup>***</sup>   | 52 |
| <i>Moskowitz 2013</i>  | <b>BEN</b> | <b>Gorączka</b>   | 4. stopnia                   | 19                                | 0 (0,0)                  | 36 |
| <i>Corazzelli 2013</i> |            | <b>Gorączka nieneutropeniczna</b>                                       | 1. lub 2. stopnia            | 40**                              | 9 (22,0)                 | 41 |
| <i>Han 2013</i>        | <b>BV</b>  | <b>Reakcje związane z infuzją</b>                                       | Ogółem                       | ok. 6*                            | 11 (21,2) <sup>^^</sup>  | 52 |
| <i>Oki 2008</i>        | <b>GEM</b> | <b>Ból</b>  | 1. stopnia                   | 41**                              | 5 (15,2)                 | 33 |
|                        |            |   | 2. stopnia                   |                                   | 3 (9,1)                  | 33 |
|                        |            |   | 3. stopnia                   |                                   | 2 (6,1)                  | 33 |
|                        |            |   | 4. stopnia                   |                                   | 0 (0,0)                  | 33 |
| <i>Bartlett 2007</i>   | <b>GVD</b> | <b>Ból (inny niż ból głowy, mięśni, stawów, odbytu lub jego okolic)</b> | 3. stopnia                   | 36**                              | 0 (0,0)                  | 37 |
|                        |            |   | 4. stopnia                   |                                   | 0 (0,0)                  | 37 |
|                        |            | <b>Zmęczenie (ospałość/męczliwość)</b>                                  | 3. stopnia                   |                                   | 4 (10,8)                 | 37 |
|                        |            |   | 4. stopnia                   |                                   | 0 (0,0)                  | 37 |
| <i>Oki 2008</i>        | <b>GEM</b> | <b>Oslabienie (ang. weakness)</b>                                       | 1. stopnia                   | 41**                              | 2 (6,1)                  | 33 |
|                        |            |   | 2. stopnia                   |                                   | 1 (3,0)                  | 33 |
|                        |            |   | 3. stopnia                   |                                   | 1 (3,0)                  | 33 |
|                        |            |   | 4. stopnia                   |                                   | 0 (0,0)                  | 33 |

\* mediana okresu leczenia

\*\* czas zbierania danych

\*\*\*dane odczytane z wykresu

<sup>^</sup> powstałe w okresie leczenia

<sup>^^</sup>mediana cykli leczenia BV

<sup>^^^</sup>do zdarzeń, które wystąpiły u co najmniej 1 chorego zaliczono: duszność, nudności, świąd; większość zdarzeń wystąpiła w 1. lub 2. stopniu nasilenia; łącznie u 3 chorych wystąpiło po 1 zdarzeniu niepożądanym w 3. stopniu nasilenia, do których zaliczono reakcję anafilaktyczną, duszność, niedotlenienie, świąd oraz pokrzywkę

Źródło: opracowanie własne

#### 4.3.4.17. Badania diagnostyczne

Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych oceniano jedynie wśród chorych stosujących GEM oraz GVD. Do najczęściej występujących zdarzeń należy zaliczyć nieprawidłowy poziom hemoglobiny w 3. stopniu nasilenia (16%) oraz nieprawidłowy poziom ALAT<sup>38</sup> w 3. stopniu nasilenia (5%) (terapia GVD), a także zwiększoną aktywność transaminaz w 1. stopniu nasilenia (6%) (terapia GEM). Pozostałe zdarzenia odnotowano u pojedynczych chorych (3%) lub zdarzenia te nie występowały.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 37.**  
**Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych na podstawie badań Bartlett 2007 i Oki 2008**

| Badanie       | Leczenie | Punkt końcowy   |            | Okres obserwacji [mies.] | n (%)    | N  |
|---------------|----------|---|------------|--------------------------|----------|----|
| Oki 2008      | GEM      | Zwiększona aktywność transaminaz                        | 1. stopnia | 41*                      | 2 (6,1)  | 33 |
|               |          |   | 2. stopnia |                          | 1 (3,0)  | 33 |
|               |          |   | 3. stopnia |                          | 1 (3,0)  | 33 |
|               |          |   | 4. stopnia |                          | 0 (0,0)  | 33 |
| Bartlett 2007 | GVD      | Nieprawidłowy poziom hemoglobiny                        | 3. stopnia | 36*                      | 6 (16,2) | 37 |
|               |          |   | 4. stopnia |                          | 0 (0,0)  | 37 |
|               |          | Nieprawidłowy poziom ALAT                               | 3. stopnia |                          | 2 (5,4)  | 37 |
|               |          |   | 4. stopnia |                          | 0 (0,0)  | 37 |
|               |          | Nieprawidłowa liczba limfocytów CD4                     | 3. stopnia |                          | 0 (0,0)  | 37 |
|               |          |   | 4. stopnia |                          | 1 (2,7)  | 37 |
|               |          | Nieprawidłowy poziom AspAT <sup>39</sup>                | 3. stopnia |                          | 0 (0,0)  | 37 |
|               |          |   | 4. stopnia |                          | 0 (0,0)  | 37 |
|               |          | Zaburzenie czasu częściowej trombotylatyny po aktywacji | 3. stopnia |                          | 0 (0,0)  | 37 |
|               |          |   | 4. stopnia |                          | 0 (0,0)  | 37 |

\*czas gromadzenia danych

Źródło: opracowanie własne

<sup>38</sup> aminotransferaza alaninowa

<sup>39</sup> aminotransferaza asparaginowa

#### 4.3.4.18. Procedury medyczne i chirurgiczne

W przypadku chorych stosujących GEM u 35% chorych wystąpiła konieczność transfuzji białych krwinek i/lub płytek krwi. Transfuzję krwi ogółem i transfuzję płytek krwi ogółem przeprowadzono odpowiednio u 11 i 7% chorych stosujących BEN. W przypadku chorych stosujących GVD transfuzję krwinek czerwonych 3. stopnia przeprowadzono u 5% chorych. Wskazano także, że u 18% chorych leczonych BEN konieczne było zastosowanie G-CSF.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 38.**

**Częstość występowania procedur medycznych i chirurgicznych na podstawie badań Validire 2008, Ghesquieres 2013 i Bartlett 2007**

| Badanie                  | Leczenie | Punkt końcowy  |            | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)     | N  |
|--------------------------|----------|--|------------|-----------------------------------|-----------|----|
| <i>Validire 2008</i>     | GEM      | Konieczność transfuzji białych krwinek i/lub płytek krwi | Ogółem     | 14                                | 19 (34,5) | 55 |
| <i>Ghesquieres 2013*</i> | BEN      | Transfuzja krwi  | Ogółem     | 16,5                              | 3 (10,7)  | 28 |
|                          |          |  | Ogółem     |                                   | 2 (7,1)   | 28 |
| <i>Bartlett 2007</i>     | GVD      | Transfuzja płytek krwi                                   | 3. stopnia | 36**                              | 1 (2,7)   | 37 |
|                          |          |  | 4. stopnia |                                   | 0 (0,0)   | 37 |
|                          |          | Transfuzja krwinek czerwonych                            | 3. stopnia |                                   | 2 (5,4)   | 37 |
|                          |          |  | 4. stopnia |                                   | 0 (0,0)   | 37 |
| <i>Ghesquieres 2013*</i> | BEN      | Stosowanie G-CSF   | Ogółem     | 16,5                              | 5 (17,9)  | 28 |

\*w badaniu *Ghesquieres 2013* wszystkie zdarzenia odnotowano w czasie pierwszych 6 cykli terapii

\*\*czas gromadzenia danych

Źródło: opracowanie własne

## 4.4. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w populacji dorosłych

Ocenę bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w populacji dorosłych chorych przeprowadzono na podstawie wyników z 5 badań jednoramiennych oceniających BV: *Garciaz 2013*, *Gibb 2013*, *Han 2013*, *Sasse 2013* oraz *Rothe 2012*, a także 1 badania oceniającego GVD (badanie *Bartlett 2007*), 3 badań oceniających GEM (badania *Validire 2008*, *Oki 2008* oraz *Venkatesh 2004*), 3 badań oceniających BEN (badania *Corazelli 2013*, *Ghesquieres 2013* i *Moskowitz 2013*) oraz 2 badań oceniających allo-SCT (badania *Sarina 2010* oraz *Robinson 2009*).

Należy podkreślić, iż ze względu na duże różnice w okresach obserwacji porównanie profili bezpieczeństwa BV z CHEM lub allo-SCT jest utrudnione.

W żadnym z badań oceniających BV nie przedstawiono danych dotyczących częstości występowania działań niepożądanych i zgonów związanych z leczeniem. W przypadku chorych stosujących GVD i allo-SCT zgony związane z leczeniem wystąpiły odpowiednio u 3% i 7% chorych. Działania niepożądane ogółem w co najmniej 3. stopniu nasilenia odnotowano natomiast u niemal 52% chorych stosujących GEM. U chorych stosujących allo-SCT raportowano głównie występowanie zaburzeń układu immunologicznego (tj. ostrej i przewlekłej GVHD).

Wśród chorych stosujących BV w ramach ciężkich zdarzeń niepożądanych najczęściej (do 8% chorych) występowały gorączka i nawracający chłoniak Hodgkina. Ogółem ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u prawie 37% chorych leczonych BV. W przypadku chorych otrzymujących BEN ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 14% chorych, przy czym były to głównie zdarzenia o co najmniej prawdopodobnym związku z leczeniem.

W badaniu *Han 2013* u chorych stosujących BV zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u wszystkich chorych uczestniczących w badaniu. Zdarzenia niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia zgodnie z danymi przedstawionymi w badaniu *Gibb 2013*, u chorych stosujących BV, odnotowano u 38%. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia wynosiła wśród chorych otrzymujących GVD odpowiednio 54% i 27%.

W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących brentuksymab vedotin, najczęściej ( $\geq 30\%$  chorych) występowały: obwodowa neuropatia czuciowa (do 50%), neutropenia (31%) oraz nudności, zmęczenie i gorączka (każde ze zdarzeń występowało z częstością do 39%).

Mimo że neuropatia obwodowa była często występującym zdarzeniem niepożądanym u chorych leczonych BV, należy pamiętać, że jest ona powszechna w przypadku leków hamujących podział mikrotubul. Chorzy uczestniczący w badaniu z uwagi na ekspozycję na wcześniejsze złożone leczenie chemioterapeutyczne mogli być predysponowani do rozwoju neuropatii obwodowej.

W przypadku chorych stosujących przedstawione w ramach analizy schematy chemioterapii (tj. GEM, BEN, GVD) najczęściej ( $\geq 30\%$  chorych) występowały natomiast: trombocytopenia

(do 50%), bi-pancytopenia lub pancytopenia (75%), nudności (do 50%), zmęczenie (do 83%) oraz konieczność transfuzji białych krwinek i/lub płytek krwi (35%).

Podsumowując, w porównaniu do badań oceniających komparatory, w badaniach analizujących bezpieczeństwo BV, włączonych do niniejszej analizy nie raportowano występowania działań niepożądanych lub zgonów związanych z leczeniem. W ramach ciężkich zdarzeń niepożądanych najczęściej wskazywano na występowanie gorączki i nawracającego chłoniaka Hodgkina, a poszczególne zdarzenia niepożądane odnotowano u nie więcej niż 50% chorych.

## **4.5. Ocena skuteczności brentuksymabu vedotin w populacji mieszanej (dorośli oraz dzieci)**

Ocenę skuteczności brentuksymabu vedotin w populacji mieszanej (dorośli oraz dzieci) przeprowadzono na podstawie wyników z 5 badań jednoramiennych: *Kahraman 2014*, *Salihoglu 2014*, *Yang 2014*, *Zinzani 2013* oraz *Younes 2012* (wraz z publikacją *Gopal 2015*) oceniających BV, 1 badania oceniającego chemioterapię w schemacie GEM+VIN (badanie *Cole 2009*), a także z 3 badań oceniających allo-SCT (badania *Marcais 2013*, *Devetten 2010*, *Sureda 2008*).

Analizie poddano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ częstość występowania zgonów;
- ⊗ czas przeżycia całkowitego (prawdopodobieństwo oraz mediana);
- ⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby (prawdopodobieństwo oraz mediana);
- ⊗ częstość występowania odpowiedzi na leczenie:
  - ⊗ obiektywna odpowiedź;
  - ⊗ całkowita kontrola choroby;
  - ⊗ całkowita odpowiedź;
  - ⊗ częściowa odpowiedź (w tym bardzo dobra częściowa odpowiedź);
  - ⊗ stabilizacja choroby;
  - ⊗ progresja choroby;
  - ⊗ czas do wystąpienia oraz czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie i całkowitej odpowiedzi na leczenie;
- ⊗ częstość występowania redukcji wielkości guza;
- ⊗ częstość występowania długookresowej remisji.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 4.5.1. Zgony

W badaniu *Zinzani 2013* w czasie 13,2 miesięcy obserwacji zarejestrowano 5 zgonów (7,7%) w całej badanej populacji. W badaniu *Younes 2012* w czasie 18,5 miesiąca obserwacji odnotowano 28 (27,5%) zgonów. Dodatkowo wskazano, iż żaden zgon nie nastąpił w czasie 30 dni od podania ostatniej dawki BV. Podobny odsetek zgonów odnotowano w badaniu *Salihoglu 2014* (24,1%) w czasie 28 mies. obserwacji. W badaniu *Yang 2014* odnotowano natomiast tylko 1 zgon (4,5%) w czasie 20 mies. obserwacji.

W przypadku badania oceniającego schemat chemioterapii GEM+VIN zgony raportowano z częstością 10% w odniesieniu do 27 mies. obserwacji (badanie *Cole 2009*). Tymczasem zgony odnotowane w badaniach oceniających allo-SCT (u 36-56% chorych), w czasie obserwacji wynoszącym od 36 do 60 mies.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 39.**

**Częstość występowania zgonów na podstawie badań *Salihoglu 2014, Yang 2014, Zinzani 2013, Younes 2012, Cole 2009, Marcais 2013, Devetten 2010 i Sureda 2008***

| Badanie               | Leczenie | Punkt końcowy | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)                    | N   |
|-----------------------|----------|---------------|-----------------------------------|--------------------------|-----|
| <i>Salihoglu 2014</i> | BV       | Zgony         | 28*                               | 14 (24,1) <sup>^</sup>   | 58  |
| <i>Yang 2014</i>      |          |               | 20*                               | 1 (4,5) <sup>^^</sup>    | 22  |
| <i>Zinzani 2013</i>   |          |               | 13,2                              | 5 (7,7) <sup>#</sup>     | 65  |
| <i>Younes 2012</i>    |          |               | 18,5                              | 28 (27,5) <sup>**</sup>  | 102 |
| <i>Cole 2009</i>      | GEM+VIN  | Zgony         | 27*                               | 3 (10,0) <sup>***</sup>  | 30  |
| <i>Marcais 2013</i>   | allo-SCT |               | 36                                | 69 (36,1) <sup>##</sup>  | 191 |
| <i>Devetten 2010</i>  |          |               | 60*                               | 80 (55,9) <sup>^^^</sup> | 143 |
| <i>Sureda 2008</i>    |          |               | 59*                               | 66 (39,3) <sup>###</sup> | 168 |

\* czas zbierania danych

\*\*nie odnotowano żadnego zgonu w okresie 30 dni od przyjęcia przez chorych ostatniej dawki leku oraz żadnego zgonu związanego ze stosowanym leczeniem; w odniesieniu do długookresowej obserwacji, której mediana wyniosła 33,3 mies. wskazano, iż u 47,1% (48 z 102) chorych nie odnotowano zgonu (dane na podstawie publikacji *Gopal 2015*)

\*\*\*u 22 z 30 chorych nie odnotowano zgonu

<sup>^</sup> jeden zgon spowodowany był zakażeniem

<sup>^^</sup> zgon spowodowany wystąpieniem zespołu ostrej niewydolności oddechowej i zapalenia płuc po przyjęciu 1 cyklu BV; zgonu nie odnotowano u 16 z 22 chorych

<sup>^^^</sup> u 39 chorych zgon nastąpił w wyniku choroby pierwotnej, śródmiąższowego zapalenia płuc u 5 chorych, zakażenia u 19 chorych, niewydolności narządowej u 11 chorych oraz z innych lub nieznanych przyczyn u 6 chorych; szacowana skumulowana śmiertelność związana

z przeszczepieniem (95% CI) po 100 dniach, po roku oraz 2 latach wynosiła odpowiednio 15% (10; 21), 30% (22; 37) oraz 33% (25; 41)

# zgon wystąpił u 3 chorych zgon z powodu progresji choroby, u 1 chorego z powodu ostrej białaczki szpikowej, u 1 chorego z powodu choroby limfoproliferacyjnej po przeszczepieniu; zgonu nie odnotowano u 49 z 65 chorych

## skumulowana śmiertelność niezwiązana z nawrotem choroby (95% CI) po 3 mies. oraz 3 latach wynosiła odpowiednio 6% (3; 10), 16% (11; 21); przyczyny zgonu: 13 z powodu zakażenia, 2 z powodu zdarzeń niepożądanych w obrębie płuc, 2 z powodu niewydolności wielonarządowej, 2 z powodu zdarzeń niepożądanych w obrębie serca, 7 z powodu wtórnego nowotworu lub z innych przyczyn

### w opinii analityków prawdopodobnie związany z progresją

Źródło: opracowanie własne

## 4.5.2. Czas przeżycia całkowitego

Estymowane prawdopodobieństwo rocznego przeżycia całkowitego analizowano w badaniach oceniających BV, w których wykazano, iż było ono stosunkowo wysokie i wynosiło 70,6-89%. W przypadku prawdopodobieństwa trzyletniego przeżycia całkowitego w podgrupach z CR oraz z CR bez konsolidującej terapii allo-SCT, również były stosunkowo wysokie, odpowiednio 73% oraz 71%.

Również w przypadku badania *Cole 2009* oceniającego schemat GEM+VIN prawdopodobieństwo rocznego przeżycia całkowitego było wysokie (86%).

W badaniach, w których chorzy zostali poddani allo-SCT prawdopodobieństwo rocznego przeżycia było najniższe – 56% (badanie *Devetten 2010*). Z kolei prawdopodobieństwo dwuletniego i trzyletniego przeżycia całkowitego wynosiło odpowiednio 37% i 63% (kolejno badania *Devetten 2010* i *Marcais 2013*).

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 40.**

**Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego na podstawie badań *Salihoglu 2014*, *Yang 2014*, *Younes 2012* (wraz z publikacją *Gopal 2015*), *Zinzani 2013*, *Cole 2009*, *Devetten 2010* i *Marcais 2013***

| Badanie (publikacja)  | Leczenie | Punkt końcowy* |                | Okres obserwacji [mies.]       | % (95% CI)        | N  |
|-----------------------|----------|----------------|----------------|--------------------------------|-------------------|----|
| <i>Salihoglu 2014</i> | BV       | OS             | Chorzy z ORR   | Wynik po 2-5 cyklach           | 80,5 (59,0; 91,5) | 31 |
|                       |          |                | Chorzy bez ORR |                                | 57,9 (28,6; 78,8) | 18 |
|                       |          | OS             |                | Wynik po co najmniej 6 cyklach | 70,6 (54,4; 81,9) | 58 |
| <i>Yang 2014</i>      |          | OS             |                |                                | 67,2 (b/d)        | 65 |



| Badanie (publikacja)            | Leczenie | Punkt końcowy* |   | Okres obserwacji [mies.] | % (95% CI)        | N           |    |
|---------------------------------|----------|----------------|---|--------------------------|-------------------|-------------|----|
| <i>Younes 2012</i>              |          |                |   | 20                       | 89,0 (83; 95)     | 102         |    |
| <i>Zinzani 2013</i>             |          |                |   |                          | 73,8 (b/d)        | 65          |    |
| <i>Younes 2012 (Gopal 2015)</i> |          | OS             | Chorzy z CR                                       |                          | 36                | 73 (57; 88) | 34 |
|                                 |          |                | Chorzy z CR (bez konsolidującej terapii allo-SCT) |                          |                   | 71 (54; 88) | 28 |
| <i>Cole 2009</i>                | GEM+VIN  | OS             |   | 12                       | 86,0 (66,8; 94,5) | 30          |    |
| <i>Devetten 2010</i>            | allo-SCT |                |   |                          | 56,0 (48,0; 64,0) | 143         |    |
| <i>Marçais 2013</i>             |          |                |   | 24                       | 37,0 (29,0; 46,0) | 143         |    |
|                                 |          |                |   | 36                       | 63,0 (56,0; 71,0) | 191         |    |

\*wynik estymowany z zastosowaniem estymatora Kaplana-Meiera

Źródło: opracowanie własne

W omawianych badaniach estymowano również mediany czasu przeżycia całkowitego.

W badaniach *Salihoglu 2014*, *Yang 2013* oraz *Zinzani 2013* oceniających BV mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. Tymczasem w ramach badania *Younes 2012* wskazano, iż mediana OS wyniosła 22,4 miesiąca. W badaniu tym, w odniesieniu do dłuższego okresu obserwacji (mediana 33,3 mies.), mediana OS wyniosła 40,5 miesięcy, przy czym u chorych z CR nie została jeszcze osiągnięta.

U chorych leczonych allo-SCT mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 55 miesięcy (badanie *Marçais 2013*). Tymczasem w analizowanym badaniu dla chemioterapii nie przedstawiono danych dotyczących mediany czasu przeżycia całkowitego.

Zestawienie szczegółowych danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 41.**

**Czas przeżycia całkowitego na podstawie badań *Salihoglu 2014*, *Yang 2014*, *Zinzani 2013*, *Younes 2012* (wraz z publikacją *Gopal 2015*) i *Marçais 2013***

| Badanie (publikacja)  | Leczenie | Punkt końcowy* |                | Okres obserwacji [mies.] | Mediana (95% CI) [mies.]       | N         |
|-----------------------|----------|----------------|----------------|--------------------------|--------------------------------|-----------|
| <i>Salihoglu 2014</i> | BV       | OS             | Chorzy z ORR   | 12                       | n/o (b/d)                      | 31        |
|                       |          |                | Chorzy bez ORR |                          | n/o (b/d)                      | 18        |
|                       |          | OS             |                |                          | Wynik po co najmniej 6 cyklach | n/o (b/d) |
| <i>Yang 2014</i>      |          | OS             |                | 12                       | n/o (b/d)                      | 22        |
| <i>Zinzani 2013</i>   |          |                |                | 20                       | n/o (b/d)                      | 65        |

| Badanie (publikacja)            | Leczenie | Punkt końcowy* | Okres obserwacji [mies.] | Mediana (95% CI) [mies.] | N   |
|---------------------------------|----------|----------------|--------------------------|--------------------------|-----|
| <i>Younes 2012</i>              |          |                | 12                       | 22,4 (21,7; n/o)         | 102 |
| <i>Younes 2012 (Gopal 2015)</i> |          | OS             | Ogółem                   | 40,5 (28,7; n/o)         | 102 |
|                                 |          |                | Chorzy z CR              | n/o (48,1; n/o)          | 34  |
|                                 |          |                | Chorzy z PR              | 39,4 (22,9; n/o)         | 39  |
|                                 |          |                | Chorzy z SD              | 18,3 (12,6; 36,8)        | 28  |
| <i>Marcais 2013</i>             | allo-SCT | OS             | 36 (mediana)             | 55,0 (44,0; n/o)         | 191 |

\*wynik estymowany z zastosowaniem estymatora Kaplana-Meiera

Źródło: opracowanie własne

W ramach badania *Younes 2012* na podstawie analizy jednoczynnikowej przeprowadzonej w oparciu o model regresji Cox'a wskazano na istotność statystyczną parametru HR, która pozwala na wnioskowanie o istotnym statystycznie wpływie 5 czynników na czas przeżycia całkowitego chorych na HL, leczonych BV. Są to: wiek, liczba wcześniejszych terapii systemowych, wyjściowy wynik sprawności w skali ECOG, wyjściowa mediana sumy iloczynu średnic wymiarów węzłów chłonnych oraz wyjściowy poziom ropuszczalnych receptorów CD30.

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 42.**

**Czas przeżycia całkowitego (analiza jednoczynnikowa) na podstawie badania *Younes 2012* (wraz z publikacją *Gopal 2015*)**

| Badanie (publikacja)            | Leczenie | Punkt końcowy   | Mediana okresu obserwacji [mies.] | HR (95% CI)       | IS             |
|---------------------------------|----------|---|-----------------------------------|-------------------|----------------|
| OS                              |          |   |                                   |                   |                |
| <i>Younes 2012 (Gopal 2015)</i> | BV       | Wiek*   | 33,3                              | 1,33 (1,07; 1,65) | TAK<br>p=0,010 |
|                                 |          | Płeć  |                                   | 1,20 (0,70; 2,05) | NIE            |
|                                 |          | Liczba wcześniejszych terapii   |                                   | 1,12 (1,01; 1,24) | TAK<br>p=0,026 |
|                                 |          | Najlepsza odpowiedź na zastosowaną ostatnio terapię: ORR <sup>^</sup> |                                   | -                 | NIE            |
|                                 |          | Najlepsza odpowiedź na zastosowaną ostatnio terapię: SD               |                                   | 0,86 (0,43; 1,71) | NIE            |
|                                 |          | Najlepsza odpowiedź na zastosowaną ostatnio terapię: PD               |                                   | 1,34 (0,7; 2,58)  | NIE            |
|                                 |          | Jakakolwiek wcześniejsza radioterapia związana z leczeniem nowotworu  |                                   | 1,01 (0,58; 1,76) | NIE            |

| Badanie (publikacja)         | Leczenie             | Punkt końcowy  | Mediana okresu obserwacji [mies.] | HR (95% CI)          | IS                   |     |
|------------------------------|----------------------|--|-----------------------------------|----------------------|----------------------|-----|
|                              |                      | Czas od diagnozy do pierwszej dawki terapii [mies.]  |                                   | 1,00<br>(0,99; 1,00) | NIE                  |     |
|                              |                      | Czas od diagnozy [mies.]/ liczba wcześniejszych terapii systemowych                          |                                   | 1,02<br>(0,99; 1,06) | NIE                  |     |
|                              |                      | Czas od ostatniego ASCT do nawrotu przed terapią BV [mies.]                                  |                                   | 1,00<br>(0,98; 1,01) | NIE                  |     |
|                              |                      | PFS od ostatniej terapii przeciwnowotworowej [mies.]   |                                   | 0,99<br>(0,97; 1,01) | NIE                  |     |
|                              |                      | Stadium choroby w momencie diagnozy  |                                   | I/II <sup>^</sup>    | -                    | NIE |
|                              |                      |  |                                   | III                  | 1,64<br>(0,84; 3,19) | NIE |
|                              |                      |  |                                   | IV                   | 2,04<br>(1,04; 4,01) | NIE |
|                              |                      | Wynik ECOG na początku badania   |                                   | 2,37<br>(1,32; 4,26) | TAK<br>p=0,004       |     |
|                              |                      | Wyjściowe EKG  |                                   | 1,25<br>(0,73; 2,14) | NIE                  |     |
|                              |                      | Wyjściowa mediana sumy iloczynu wymiarów prostopadłych w ocenie badaczy [cm <sup>2</sup> ]** |                                   | 1,04<br>(1,00; 1,08) | TAK<br>p=0,033       |     |
|                              |                      | Wyjściowy poziom ropuszczalnych receptorów CD30 [ng/ml]                                      |                                   | 1,00<br>(1,00; 1,00) | TAK<br>p=0,025       |     |
|                              |                      | Pierwotnie oporny na leczenie HL   |                                   | 0,97<br>(0,55; 1,73) | NIE                  |     |
|                              |                      | Status choroby w odniesieniu do ostatniej terapii  |                                   | 0,63<br>(0,37; 1,07) | NIE                  |     |
| Wyjściowa obecność objawów B | 1,13<br>(0,65; 1,97) | NIE  |                                   |                      |                      |     |

\*wynik HR estymowany w odniesieniu do 10 lat

\*\*wyniki HR estymowany w odniesieniu do 10-cm<sup>2</sup>

<sup>^</sup>wartość referencyjna dla parametru HR

Źródło: opracowanie własne

W ramach badania *Younes 2012* na podstawie analizy wieloczynnikowej przeprowadzonej w oparciu o model regresji Cox'a wskazano na istotność statystyczną parametru HR, która pozwala na wnioskowanie o istotnym statystycznie wpływie wyjściowego wyniku sprawności w skali ECOG, wieku oraz mediany sumy iloczynu średnic wymiarów węzłów chłonnych na czas przeżycia całkowitego chorych leczonych BV.

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 43.**

**Czas przeżycia całkowitego (analiza wieloczynnikowa) na podstawie badania *Younes 2012* (wraz z publikacją *Gopal 2015*)**

| Badanie (publikacja)                        | Leczenie | Punkt końcowy  | Mediana okresu obserwacji [mies.] | HR (95% CI)          | IS             |
|---|----------|--|-----------------------------------|----------------------|----------------|
| OS  |          |  |                                   |                      |                |
| <i>Younes 2014</i><br>( <i>Gopal 2015</i> ) | BV       | Wiek*  | 33,3                              | 1,33<br>(1,05; 1,69) | TAK<br>p=0,016 |
|   |          | Wynik ECOG na początku badania   |                                   | 2,05<br>(1,13; 3,73) | TAK<br>p=0,019 |
|   |          | Wyjściowa mediana sumy iloczynu wymiarów prostopadłych w ocenie badaczy [cm <sup>2</sup> ]** |                                   | 1,06<br>(1,01; 1,10) | TAK<br>p=0,009 |

\*wynik HR estymowany w odniesieniu do 10 lat

\*\*wyniki HR estymowany w odniesieniu do 10-cm<sup>2</sup>

Źródło: opracowanie własne

### 4.5.3. Czas przeżycia wolny od progresji choroby

W badaniu *Kahraman 2014* prawdopodobieństwo rocznego przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosło 58%, natomiast w badaniu *Salihoglu 2014* od 33% (ocena po co najmniej 6 cyklach BV) do 44% (ocena po 2-5 cyklach u chorych, u których uzyskano ORR).

W badaniu *Zinzani 2013* prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby przedstawiono ogółem oraz w podgrupach ze względu na uzyskaną odpowiedź na leczenie. Ogółem prawdopodobieństwo to wyniosło 24,2% (w badaniu *Younes 2012* PFS ogółem w czasie 18,5 miesiąca wyniosło 31%). Natomiast odnotowane w badaniu *Zinzani 2013* prawdopodobieństwo w podgrupie chorych z całkowitą odpowiedzią na leczenie było wyższe i wynosiło 62,5%.

W badaniu *Younes 2012* wykazano, iż prawdopodobieństwo trzyletniego przeżycia wolnego od progresji choroby w podgrupach chorych z CR oraz z CR bez konsolidującej terapii allo-SCT, u których stosowano BV, wyniosło odpowiednio 58% oraz 53%.

Tymczasem roczne, dwuletnie oraz trzyletnie prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby u chorych leczonych allo-SCT wynosiło kolejno 30%, 20% (badanie *Devetten 2010*) i 39% (badanie *Marcais 2013*), natomiast w podgrupie chorych z CR prawdopodobieństwo trzyletniego PFS wyniosło 51% (badanie *Marcais 2013*).

W poniższej tabeli zestawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 44.**

**Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badań Kahraman 2014, Salihoglu 2014, Younes 2012 (wraz z publikacją Gopal 2015), Zinzani 2013, Devetten 2010, Marçais 2013**

| Badanie (publikacja)      | Leczenie | Punkt końcowy* |              |   | Okres obserwacji [mies.] | % (95% CI)         | N          |
|---------------------------|----------|----------------|--------------|---|--------------------------|--------------------|------------|
| Kahraman 2014             | BV       | PFS            |              |   | 12                       | 58 (b/d)           | 12         |
| Salihoglu 2014            |          | PFS            | Chorzy z ORR | Wynik po 2-5 cyklach                              |                          | 44,34 (24,6; 62,5) | 31         |
|                           |          | PFS            |              | Wynik po co najmniej 6 cyklach                    |                          | 32,8 (19,7; 46,6)  | 37         |
| Younes 2012               |          | PFS            |              |   |                          | 18,5 (mediana)     | 31 (30,4)^ |
| Zinzani 2013              | PFS      |                |              | 19,4  | 24,2 (b/d) **            | 65                 |            |
| Devetten 2010             | allo-SCT | PFS            |              |   | 12**                     | 30,0 (23,0; 38,0)  | 143        |
|                           |          | PFS            |              |   | 24                       | 20,0 (13,0; 27,0)  | 143        |
| Marçais 2013              |          | PFS            |              |   | 36                       | 39,0 (32,0; 47,0)  | 191        |
| <b>Ocena w podgrupach</b> |          |                |              |   |                          |                    |            |
| Zinzani 2013              | BV       | PFS**          |              | Chorzy z CR                                       | 19,4                     | 62,5 (b/d)         | 14***      |
| Younes 2012 (Gopal 2015)  |          | PFS            |              | Chorzy z CR                                       | 36                       | 58 (41; 76)        | 34         |
|                           |          | PFS            |              | Chorzy z CR (bez konsolidującej terapii allo-SCT) |                          | 53 (34; 73)        | 28         |
| Marçais 2013              | allo-SCT | PFS            |              | Chorzy z CR                                       | 36                       | 51,0 (40,0; 64,0)  | b/d        |
|                           |          | PFS            |              | Chorzy z PR                                       |                          | 42,0 (31,0; 57,0)  | b/d        |

\*wynik estymowany z zastosowaniem estymatora Kaplana-Meiera

\*\*estymowany wskaźnik PFS nie różnił się istotnie statystycznie między grupami chorych, u których odnotowano CR, PR oraz stabilizację choroby (p-wartość=0,087)

\*\*\*liczba chorych, u których wykonano ostateczną ocenę odpowiedzi na leczenie

^liczba chorych (odsetek), dane nieestymowane

Źródło: opracowanie własne

W omawianych badaniach raportowano również mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby.

W badaniach, w których chorem podawano BV, estymowana mediana PFS ogółem wyniosła od 5,6 do 12,5 mies. Z kolei w przypadku badania oceniającego allo-SCT mediana PFS wyniosła 13 miesięcy. Należy mieć jednak na uwadze, że w badaniach, w których chorych poddawano allo-SCT, prawdopodobieństwo PFS było najniższe w porównaniu z chorymi stosującymi inne rodzaje leczenia.

Dodatkowo, w badaniach *Younes 2012* i *Salihoglu 2013* mediany PFS analizowano w podgrupach. Odnotowano, iż najdłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby, którego mediana wyniosła 21,7 miesiąca, uzyskali chorzy, u których nastąpiła CR. Wskazano również, iż u chorych stosujących BV zbliżony PFS wykazali chorzy z CR, których poddano następnie allo-SCT oraz tych, u których nie przeprowadzono allo-SCT, odpowiednio 21,1 oraz 21,7 miesiąca. W badaniu *Younes 2012*, w odniesieniu do dłuższego okresu obserwacji (mediana 33,3 mies.), mediana PFS u chorych z CR nie została jeszcze osiągnięta.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 45.**

**Czas przeżycia wolny od progresji choroby na podstawie badań *Kahraman 2014*, *Younes 2012* (wraz z publikacją *Gopal 2015*), *Zinzani 2013*, *Yang 2014*, *Marcais 2013* i *Salihoglu 2014***

| Badanie (publikacja)            | Leczenie   | Punkt końcowy* |   | Okres obserwacji [mies.] | Mediana (95% CI) [mies.] | N             |    |
|---------------------------------|--|----------------|---|--------------------------|--------------------------|---------------|----|
| <i>Kahraman 2014</i>            | BV   | PFS            |   | 12                       | 12,5 (b/d)               | 12            |    |
| <i>Younes 2012</i>              |  |                |   | 18,5 (mediana)           | 5,6 (5,0; 9,0)**         | 102           |    |
| <i>Zinzani 2013</i>             |  |                |   | 19,4                     | 6,8 (b/d)                | 65            |    |
| <i>Yang 2014</i>                |  |                |   | 20**                     | 5,7 (b/d)                | 22            |    |
| <i>Younes 2012 (Gopal 2015)</i> |  |                |   | 33,3 (mediana)           | 9,3 (7,1; 12,2)***       | 102           |    |
| <i>Marcais 2013</i>             | allo-SCT   | PFS            |   | 36                       | 13,0 (9,0; 27,0)         | 191           |    |
| <b>Ocena w podgrupach</b>       |  |                |   |                          |                          |               |    |
| <i>Salihoglu 2014</i>           | BV   | PFS            | Chorzy z ORR  | Wynik po 2-5 cyklach     | 12                       | 9 (b/d)       | 31 |
|                                 |  |                | Chorzy bez ORR  |                          |                          | 3 (b/d)       | 18 |
|                                 |  |                | Wynik po co najmniej 6 cyklach  |                          |                          | 7 (4,8; 11,3) | 37 |
| <i>Younes 2012</i>              |  |                | Chorzy z CR   | 18,5 (mediana)           | 21,7 (b/d)               | 35            |    |
|                                 |  |                | Chorzy z PR   |                          | 5,1 (b/d)                | 41            |    |
|                                 |  |                | Chorzy z SD   |                          | 3,5 (b/d)                | 22            |    |
|                                 |  |                | Chorzy, którzy otrzymali terapię systemową w momencie nawrotu po ASCT |                          | 7,8 (5,2; 9,9)           | 57            |    |
|                                 | Chorzy z CR, którzy następnie nie zostali poddani allo-SCT | 21,7 (b/d)     | 30  |                          |                          |               |    |
| <i>Younes 2012 (Gopal 2015)</i> | Chorzy z CR  | 33,3 (mediana) | n/o (21,7; n/o)****   | 34                       |                          |               |    |

\*wynik estymowany z zastosowaniem estymatora Kaplana-Meiera

\*\*czas zbierania danych

\*\*\* w publikacji *Gopal 2015* dodatkowo wskazano, iż mediana PFS była około 3 miesiące dłuższa niż mediana PFS w odniesieniu do ostatniej uprzednio stosowanej terapii gdzie wyniosła 6,1 miesiący (95% CI: 4,4; 7,2); u 65 z 102 (63,7%) chorych leczonych BV, PFS był dłuższy w porównaniu do ostatniej uprzednio stosowanej terapii

\*\*\*\*w publikacji *Gopal 2015* dodatkowo wskazano, iż mediana PFS u chorych z CR w czasie ostatniej uprzednio stosowanej terapii wyniosła 5,8 miesiący (95% CI: 3,8; 8,1); u 31 z 34 (91,2%) chorych z CR leczonych BV wykazano dłuższy PFS w porównaniu do ostatniej uprzednio stosowanej terapii  
Źródło: opracowanie własne

#### 4.5.4. Odpowiedź na leczenie

##### Obiektywna odpowiedź na leczenie

Obiektywną odpowiedź na leczenie ogółem w badaniach oceniających BV odnotowano u zróżnicowanego odsetka chorych (od około 17% do 76%). W badaniu *Salihoglu 2014* w przypadku wyniku po 2-5 cyklach BV oraz po 3 cyklach BV w badaniu *Zinzani 2013* ORR zaobserwowano odpowiednio u 63% i 71%, w czasie odpowiednio 28 mies. oraz 13,2 mies.obserwacji. W tych samych badaniach ORR po co najmniej 6 cyklach oraz po 8 cyklach uzyskało odpowiednio 32% i 46%.

Dla porównania, w badaniu *Cole 2009* oceniającym chemioterapię GEM+VIN w czasie 27 mies. obserwacji 76% chorych uzyskało ORR, przy czym po 2. cyklach odsetek ten wynosił 44%, po 4 cyklach 20%, a po 6. cyklach 8%.

W ramach analizowanych badań dla allo-SCT nie przedstawiono danych dotyczących ORR.

##### Całkowita kontrola choroby

Należy podkreślić, że całkowitą kontrolę choroby (CR+PR+SD) w badaniu *Younes 2012*, uzyskano niemal u wszystkich chorych, zarówno w ocenie badaczy, jak i w ocenie niezależnego ośrodka (odpowiednio 96,1% i 99,0%).

##### Całkowita odpowiedź na leczenie

Całkowitą odpowiedź na leczenie w badaniach *Younes 2012* oraz *Zinzani 2013* (badania oceniające BV w czasie odpowiednio 18,5 mies. oraz 13,2 mies.) wykazano odpowiednio u 34% (w ocenie niezależnego ośrodka) oraz niemal 22% (ostatni pomiar w całej populacji badanej). Tymczasem w badaniu *Kahraman 2014* (BV) całkowita odpowiedź wystąpiła u jednego z 12 uczestników badania (8%), a w badaniu *Yang 2014* u 19% chorych. W badaniu *Salihoglu 2014* i badaniu *Zinzani 2013* CR po 2-5 cyklach oraz po 3 cyklach

odnotowano u odpowiednio 27% i 22%, z kolei po co najmniej 6 cyklach i po 8 cyklach CR odnotowano odpowiednio u 22% i 23%.

W badaniu *Salihoglu 2014* całkowitą odpowiedź na leczenie oceniano także po 6 cyklach w podgrupie chorych, u których stosowano  $\leq 3$  cykle chemioterapii. W podgrupie tej CR uzyskała połowa chorych.

Dla porównania – w badaniu *Cole 2009* oceniającym chemioterapię w schemacie GEM+VIN CR ogółem odnotowano u 24% chorych, natomiast po 2, 4 i 10 cyklach odpowiednio u 28%, 12% i 4% chorych.

W ramach analizowanych badań dla allo-SCT nie przedstawiono danych dotyczących CR.

### **Częściowa odpowiedź na leczenie**

Częściową odpowiedź na leczenie (PR) w badaniach *Younes 2012* oraz *Zinzani 2013* oceniających BV wskazano odpowiednio u 40% (w ocenie niezależnego ośrodka) i 8% (ostatni pomiar w całej populacji badanej). W badaniu *Kahraman 2014* (BV) częściowa odpowiedź wystąpiła u jednego z 12 uczestników badania (8%), w czasie 16 mies. obserwacji. Z kolei w badaniu *Yang 2014* PR uzyskało 57% chorych, w czasie 20 mies. obserwacji. W badaniu *Salihoglu 2014* oraz w badaniu *Zinzani 2013* odpowiedź częściową po 2-5 cyklach oraz po 3 cyklach odnotowano odpowiednio u 37% i 49%, natomiast po co najmniej 6 cyklach i po 8 cyklach PR uzyskało odpowiednio 11% i 23%.

Dla porównania, w badaniu *Cole 2009* oceniającym schemat chemioterapii GEM+VIN ogółem PR wystąpiła u 8% chorych, natomiast zarówno po 2., jak i 6. cyklu u 4% chorych. Z kolei bardzo dobra odpowiedź częściowa została zaobserwowana ogółem u 44% chorych.

W ramach analizowanych badań dla allo-SCT nie przedstawiono danych dotyczących PR.

### **Stabilizacja choroby**

Stabilizację choroby ogółem w badaniach *Kahraman 2014*, *Yang 2014*, *Younes 2012* oraz *Zinzani 2013* oceniających BV odnotowano u kolejno: 33%, 19%, 22% oraz 9% chorych. Po 2-5 cyklach oraz po 3 cyklach stabilizację choroby zaobserwowano w badaniu *Salihoglu 2014* i *Zinzani 2013* odpowiednio u 8% i 17%, z kolei w ocenie po co najmniej 6 cyklach i po 8 cyklach stabilizacja wystąpiła odpowiednio u 5% i 23%.



Dla porównania w badaniu *Cole 2009* oceniającym chemioterapię w schemacie GEM+VIN stabilizacja choroby po 2 cyklach wystąpiła u 44%.

W ramach analizowanych badań dla allo-SCT nie przedstawiono danych dotyczących stabilizacji choroby.

### **Progresja choroby**

W badaniach *Yang 2014* i *Younes 2012* dotyczących zastosowania BV, progresję choroby ogółem odnotowano u jedynie 3-5% chorych, w odniesieniu do kolejno 20 mies. oraz 18,5 mies. obserwacji. Przy czym w badaniu *Younes 2012*, w odniesieniu do dłuższego okresu obserwacji (mediana 33,3 mies.) wskazano, iż progresja choroby nastąpiła u 67,6% chorych. W ocenie analityków różnica pomiędzy częstością występowania PD w badaniu *Younes 2012*, w odniesieniu do okresów obserwacji 18,5 mies. oraz 33,3 mies. związana jest z faktem, iż dla okresu obserwacji 18,5 mies. wskazano chorych z PD jako najlepszą odpowiedź na leczenie, natomiast w 33,3 mies. wskazano na progresję choroby bez względu na uzyskaną odpowiedź na leczenie.

W badaniu *Kahraman 2014* progresja wystąpiła u połowy chorych. W badaniu *Zinzani 2013* w chwili ostatniego pomiaru progresję odnotowano u 62%, przy czym po 3 i 8 cyklach odnotowano ją odpowiednio jedynie u 12 i 32% chorych. W badaniu *Salihoglu 2014* w ocenie po 2-5 cyklach oraz po 6. cyklach progresję choroby zaobserwowano u odpowiednio 29% i 62% uczestników.

Tymczasem, w badaniu *Cole 2009* oceniającym schemat GEM+VIN progresja/nawrót choroby wystąpiły u 48% chorych, natomiast w badaniach, w których chorzy poddani zostali allo-SCT u 45% chorych w czasie 36 mies. obserwacji.

Dokładne wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 46.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badań *Kahraman 2014*, *Salihoglu 2014*, *Yang 2014*, *Zinzani 2013*, *Younes 2012* (wraz z publikacją *Gopal 2015*), *Cole 2009*, *Sureda 2008* i *Marcais 2013*

| Badanie (publikacja)              | Leczenie            | Punkt końcowy                                      | Mediana okresu obserwacji [mies.]            | n (%) | N                                 |                         |                 |
|-----------------------------------|---------------------|--|--|-------|-----------------------------------|-------------------------|-----------------|
| <b>Obiektywna odpowiedź</b>       |                     |  |  |       |                                   |                         |                 |
| <i>Kahraman 2014</i>              | BV                  | ORR  |  | 16    | 2 (16,7)                          | 12                      |                 |
| <i>Salihoglu 2014</i>             |                     | ORR <sup>‡</sup> na podstawie wyniku TK lub PET/TK | Wynik po 2-5 cyklach <sup>†</sup>            | 28*   | 31 (63,3)                         | 49 <sup>‡‡</sup>        |                 |
|                                   |                     |  | Wynik po co najmniej 6 cyklach <sup>††</sup> |       | 12 (32,4)                         | 37 <sup>‡‡‡</sup>       |                 |
| <i>Yang 2014</i>                  |                     | ORR na podstawie wyniku PET/TK                     |  | 20*   | 16 (76,2)                         | 21 <sup>^</sup>         |                 |
| <i>Zinzani 2013</i>               |                     | ORR na podstawie wyniku PET/TK                     | Wynik po 3 cyklach                           | 13,2  | 46 (70,8)                         | 65                      |                 |
|                                   |                     |  | Wynik po 8 cyklach                           |       | 20 (45,5)                         | 44                      |                 |
| <i>Younes 2012</i>                |                     |  | W ocenie niezależnego ośrodka                | 18,5  | 76 (74,5) <sup>◊</sup>            | 102 <sup>◊◊</sup>       |                 |
|                                   |                     |  | W ocenie badaczy                             |       | 72,0 (61,8; 80,1) <sup>◊◊◊</sup>  | 102 <sup>◊◊</sup>       |                 |
| <i>Cole 2009</i>                  |                     | GEM+VIN  | ORR na podstawie wyniku PET                  | 27*   | Ogółem <sup>^^</sup>              | 19 (76,0) <sup>**</sup> | 25 <sup>#</sup> |
|                                   |                     |  | Wynik po 2. cyklach                          |       | 11 (44,0)                         | 25 <sup>#</sup>         |                 |
|                                   | Wynik po 4. cyklach |  | 5 (20,0)                                     |       | 25 <sup>#</sup>                   |                         |                 |
|                                   | Wynik po 6. cyklach |  | 2 (8,0)                                      |       | 25 <sup>#</sup>                   |                         |                 |
| <b>Całkowita kontrola choroby</b> |                     |  |  |       |                                   |                         |                 |
| <i>Younes 2012</i>                | BV                  | Całkowita kontrola choroby (CR + PR + SD)          | W ocenie niezależnego ośrodka                | 18,5  | 98 (96,1) <sup>□</sup>            | 102 <sup>◊◊</sup>       |                 |
|                                   |                     |  | W ocenie badaczy                             |       | 99,0 (94,7; 100,0) <sup>◊◊◊</sup> | 102 <sup>◊◊</sup>       |                 |
| <b>Całkowita odpowiedź</b>        |                     |  |  |       |                                   |                         |                 |
| <i>Kahraman 2014</i>              | BV                  | CR na podstawie wyniku TK                          |  | 16    | 1 (8,3)                           | 12                      |                 |
| <i>Salihoglu 2014</i>             |                     | CR <sup>‡</sup> na podstawie wyniku TK lub PET/TK  | Wynik po 2-5 cyklach <sup>†</sup>            | 28*   | 13 (26,5)                         | 49 <sup>‡‡</sup>        |                 |
|                                   |                     |  | Wynik po co najmniej 6 cyklach <sup>††</sup> |       | 8 (21,6)                          | 37 <sup>‡‡‡</sup>       |                 |

| Badanie (publikacja)                    | Leczenie       | Punkt końcowy   |  | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)                            | N                 |
|---|----------------|---|--|-----------------------------------|----------------------------------|-------------------|
|   |                |   | Chorzy leczeni ≤ 3 schematami chemioterapii          | Wynik po co najmniej 6 cyklach    | 6 (50,0)                         | 12                |
| Yang 2014                               |                | <b>CR na podstawie wyniku PET/TK</b>                    |  | 20*                               | 4 (19,0)                         | 21 <sup>^</sup>   |
| Zinzani 2013                            |                | <b>CR na podstawie wyniku PET</b>                       | Wynik po 3 cyklach                                   | 13,2                              | 14 (21,5)                        | 65                |
|   |                |   | Wynik po 8 cyklach                                   |                                   | 10 (22,7)                        | 44                |
|   |                |   | Ogółem (ostatni pomiar w całej populacji badanej)*** |                                   | 14 (21,5)                        | 65                |
| Younes 2012                             |                | <b>CR na podstawie wyniku PET/TK</b>                    | W ocenie niezależnego ośrodka                        | 18,5                              | 35 (34,3) <sup>□□</sup>          | 102 <sup>◇◇</sup> |
|   |                |   | W ocenie badaczy                                     |                                   | 33,0 (24,3; 43,4) <sup>◇◇◇</sup> | 102 <sup>◇◇</sup> |
| Cole 2009                               | <b>GEM+VIN</b> | <b>CR na podstawie wyniku PET</b>                       | Ogółem   | 27*                               | 6 (24,0)                         | 25 <sup>#</sup>   |
|   |                |   | Wynik 2 cyklach                                      |                                   | 3 (12,0)                         | 25 <sup>#</sup>   |
|   |                |   | Wynik 4 cyklach                                      |                                   | 2 (8,0)                          | 25 <sup>#</sup>   |
|   |                |   | Wynik 10 cyklach                                     |                                   | 1 (4,0) <sup>□□□</sup>           | 25 <sup>#</sup>   |
| <b>Bardzo dobra częściowa odpowiedź</b> |                |   |  |                                   |                                  |                   |
| Cole 2009                               | <b>GEM+VIN</b> | <b>VGPR na podstawie wyniku PET</b>                     | Ogółem   | 27*                               | 11 (44,0)                        | 25 <sup>#</sup>   |
|   |                |   | Wynik 2 cyklach                                      |                                   | 7 (28,0)                         | 25 <sup>#</sup>   |
|   |                |   | Wynik 4 cyklach                                      |                                   | 3 (12,0)                         | 25 <sup>#</sup>   |
|   |                |   | Wynik 6 cyklach                                      |                                   | 1 (4,0)                          | 25 <sup>#</sup>   |
| <b>Częściowa odpowiedź</b>              |                |   |  |                                   |                                  |                   |
| Kahraman 2014                           | <b>BV</b>      | <b>PR na podstawie wyniku TK</b>                        |  | 16                                | 1 (8,3)                          | 12                |
| Salihoglu 2014                          |                | <b>PR<sup>‡</sup> Na podstawie wyniku TK lub PET/TK</b> | Wynik po 2-5 cyklach <sup>†</sup>                    | 28*                               | 18 (36,7)                        | 49 <sup>‡‡</sup>  |
|   |                |   | Wynik po co najmniej 6 cyklach <sup>††</sup>         |                                   | 4 (10,8)                         | 37 <sup>‡‡‡</sup> |
| Yang 2014                               |                | <b>PR na podstawie wyniku PET/TK</b>                    |  | 20*                               | 12 (57,1)                        | 21 <sup>^</sup>   |

| Badanie (publikacja)        | Leczenie  | Punkt końcowy                                     |   | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)                   | N                 |
|-----------------------------|---|---|---|-----------------------------------|-------------------------|-------------------|
| Zinzani 2013                |   | PR na podstawie wyniku PET                        | Wynik po 3 cyklach                                | 13,2                              | 32 (49,2)               | 65                |
|                             |   |   | Wynik po 8 cyklach                                |                                   | 10 (22,7)               | 44                |
|                             |   |   | Ogółem (ostatni pomiar w całej populacji badanej) |                                   | 5 (7,7)                 | 65                |
| Younes 2012                 |   | PR w ocenie niezależnego ośrodka                  |   | 18,5                              | 41 (40,2)               | 102 <sup>oo</sup> |
| Cole 2009                   | GEM+VIN   | PR na podstawie wyniku PET                        | Ogółem  | 27*                               | 2 (8,0)                 | 25 <sup>#</sup>   |
| Cole 2009                   |   |   | Wynik po 2 cyklach                                |                                   | 1 (4,0)                 | 25 <sup>#</sup>   |
| Cole 2009                   |   |   | Wynik po 6 cyklach                                |                                   | 1 (4,0)                 | 25 <sup>#</sup>   |
| <b>Stabilizacja choroby</b> |   |   |   |                                   |                         |                   |
| Kahraman 2014               | BV  | SD na podstawie wyniku TK                         |   | 16                                | 4 (33,3)                | 12                |
| Salihoglu 2014              |   | SD <sup>†</sup> na podstawie wyniku TK lub PET/TK | Wynik po 2-5 cyklach <sup>†</sup>                 | 28*                               | 4 (8,2)                 | 49 <sup>††</sup>  |
|                             |   |   | Wynik po co najmniej 6 cyklach <sup>††</sup>      |                                   | 2 (5,4)                 | 37 <sup>†††</sup> |
| Yang 2014                   |   | SD na podstawie wyniku PET/TK                     |   | 20*                               | 4 (19,0)                | 21 <sup>^</sup>   |
| Zinzani 2013                |   | SD na podstawie wyniku PET                        | Wynik po 3 cyklach                                | 13,2                              | 11 (16,9)               | 65                |
|                             |   |   | Wynik po 8 cyklach                                |                                   | 10 (22,7)               | 44                |
|                             | Ogółem (ostatni pomiar w całej populacji badanej) |   | 6 (9,2)   |                                   | 65                      |                   |
| Younes 2012                 | SD na podstawie wyniku PET/TK                     |   | 18,5  | 22 (21,6)                         | 102 <sup>oo</sup>       |                   |
| Cole 2009                   | GEM+VIN   | SD na podstawie wyniku PET                        | Wynik po 2 cyklach                                | 27*                               | 11 (44,0) <sup>##</sup> | 25 <sup>#</sup>   |
| <b>Progresja choroby</b>    |   |   |   |                                   |                         |                   |
| Kahraman 2014               | BV  | PD na podstawie wyniku TK                         |   | 16                                | 6 (50,0)                | 12                |
| Salihoglu 2014              |   | PD <sup>†</sup> na podstawie wyniku TK lub PET/TK | Wynik po 2-5 cyklach <sup>†</sup>                 | 28*                               | 14 (28,6)               | 49 <sup>††</sup>  |
|                             |   |   | Wynik po co najmniej 6 cyklach <sup>††</sup>      |                                   | 23 (62,2)               | 37 <sup>†††</sup> |
| Yang 2014                   | PD na podstawie wyniku PET/TK                     |   | 20*   | 1 (4,8)                           | 21 <sup>^</sup>         |                   |

| Badanie (publikacja)     | Leczenie | Punkt końcowy                 | Mediana okresu obserwacji [mies.]                 | n (%)                    | N                 |
|--------------------------|----------|-------------------------------|---|--------------------------|-------------------|
| Zinzani 2013             |          | PD na podstawie wyniku PET    | Wynik po 3 cyklach                                | 8 (12,3)                 | 65                |
|                          |          |                               | Wynik po 8 cyklach                                | 14 (31,8)                | 44                |
|                          |          |                               | Ogółem (ostatni pomiar w całej populacji badanej) | 40 (61,5)                | 65                |
| Younes 2012              |          | PD na podstawie wyniku PET/TK | 18,5  | 3 (2,9)                  | 102 <sup>◇◇</sup> |
| Younes 2012 (Gopal 2015) |          | PD                            | 33,3  | 69 (67,6) <sup>^^^</sup> | 102               |
| Cole 2009                | GEM+VIN  | Nawrót/progresja              | 27*   | 12 (48,0) <sup>###</sup> | 25 <sup>#</sup>   |
| Sureda 2008              | allo-SCT |                               | 36  | 75 (44,6)                | 168               |
| Marçais 2013             |          |                               | 36  | 85 (44,5) <sup>###</sup> | 191               |

\* czas zbierania danych

\*\*95% CI dla prawdopodobieństwa odpowiedzi wynosił (54,9; 90,6)

\*\*\*u 9 chorych odnotowano CR w okresie obserwacji wynoszącym 14 miesięcy (mediana, zakres: 10; 19 miesięcy);

^ w badaniu Yang 2014 dane dotyczące odpowiedzi na leczenie przedstawiono dla N=22 chorych, jednak w przypadku n=1 (4,5%) chorego ocena odpowiedzi na leczenie nie była możliwa

^^u 6 chorych u których nie osiągnięto odpowiedzi na leczenie początkowo występowała stabilizacja choroby; progresja choroby wystąpiła między 2. a 7. cyklem leczenia# ocena odpowiedzi na leczenie nie była możliwa u 5 z 30 uczestniczących w badaniu chorych

^^^w publikacji dodatkowo wskazano, iż większość przypadków progresji choroby nastąpiła w czasie pierwszego roku obserwacji (54 z 69) u chorych z PD lub SD (47/54); w ocenie analityków różnica pomiędzy częstością występowania PD w badaniu Younes 2012, w odniesieniu do okresów obserwacji 18,5 mies. oraz 33,3 mies. związana jest z tym, że dla okresu obserwacji 18,5 mies. wskazano chorych z PD jako najlepszą odpowiedź na leczenie, natomiast w 33,3 mies. wskazano na progresję choroby bez względu na uzyskaną odpowiedź na leczenie

###w wyniku kontynuacji leczenia, u 6 chorych odnotowano odpowiedź na leczenie, w tym CR u 1 chorego, VGPR u 4 chorych oraz PR u 1 chorego

### skumulowana częstość (95% CI) wynosiła 36,0 (29,0; 43,0) po roku oraz 46,0 (38,0; 53,0) po 3 latach

†36 chorych oceniano za pomocą PET/TK, 13 chorych oceniano za pomocą TK

††31 chorych oceniano za pomocą PET/TK, 6 chorych oceniano za pomocą TK

◇ 95% CI dla prawdopodobieństwa odpowiedzi wynosił (64,9; 82,6)

◇◇ w przypadku n=1 chorego ocena nie była możliwa

◇◇◇ 95% CI

□ 95% CI dla prawdopodobieństwa odpowiedzi wynosił (90,3; 98,9)

□□ 95% CI dla prawdopodobieństwa odpowiedzi wynosił (25,2; 44,4);

□□□ u jednego chorego, który uzyskał CR po 10 cyklach chemioterapii, po 15. cyklu nastąpił nawrót

---

choroby

‡ nie uwzględniono danych w podgrupach dla odpowiedzi  $\geq 6$  cyklu w zależności od uzyskanej odpowiedzi w 2.-5. cyklu

‡‡ spośród 58 chorych ocena nie była możliwa u 9 chorych

‡‡‡ spośród 58 chorych ocena nie była możliwa u 21 chorych

Źródło: opracowanie własne

---

W badaniach *Younes 2012* oraz *Yang 2014* oceniających BV w ramach odpowiedzi na leczenie analizowano również czas do wystąpienia ORR oraz CR, a także czas trwania odpowiedzi na leczenie.

Wykazano, iż mediana czasu do wystąpienia obiektywnej odpowiedzi wyniosła niecałe 4 tygodnie (0,9 mies.) lub 5,7 tygodni, natomiast mediana czasu do osiągnięcia całkowitej odpowiedzi 12 tygodni. Jednocześnie oceniono, iż mediana czasu trwania ORR wynosiła od 4,4 miesiąca lub 6,7 miesiąca, a CR 20,5 miesięcy. W odniesieniu do dłuższego okresu obserwacji w badaniu *Younes 2012* (mediana 33,3 miesięcy) wykazano, iż mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie u chorych z co najmniej PR wyniosła 11,2 miesięcy, natomiast u chorych z CR nie została osiągnięta.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 47.**

**Czas do wystąpienia oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie na podstawie badań *Yang 2014* oraz *Younes 2012* (publikacja *Gopal 2015*)**

| Badanie (publikacja)            | Leczenie                          | Punkt końcowy           |                              | Mediana okresu obserwacji [mies.] | Mediana (95% CI) [tyg./mies.]      | N                |
|---------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|------------------|
| <i>Yang 2014</i>                | BV                                | Czas do wystąpienia ORR |                              | 20*                               | 0,9 mies. (0,7; 3,0) <sup>^</sup>  | 16 <sup>^^</sup> |
| <i>Younes 2012</i>              |                                   |                         |                              | 18,5                              | 5,7 tyg. (5,1; 56) <sup>**^</sup>  | 76               |
| <i>Younes 2012</i>              |                                   | Czas do wystąpienia CR  |                              | 18,5                              | 12 tyg. (5,1; 56) <sup>**</sup>    | 35               |
| <i>Yang 2014</i>                |                                   | Czas trwania ORR        |                              | 20*                               | 4,4 mies. (1,0; 17,4) <sup>^</sup> | 16 <sup>^^</sup> |
| <i>Younes 2012</i>              |                                   |                         |                              | 18,5                              | 6,7 mies. (3,6; 14,8)              | 76               |
| <i>Younes 2012</i>              |                                   | Czas trwania CR         |                              | 18,5                              | 20,5 mies. (10,8; n/o)             | 35               |
| <i>Younes 2012 (Gopal 2015)</i> |                                   | Czas trwania odpowiedzi | u chorych z co najmniej z PR | 33,3                              | 11,2 mies. (7,7; 18,7)             | 73               |
|                                 | u chorych z CR (w ocenie badaczy) |                         | 33,3                         | n/o mies. (20,5; n/o)             | 34                                 |                  |

\* czas zbierania danych

\*\*wyniki mediany wskazują przybliżony czas pierwszej po wyjściowej oceny, kolejno tomografii komputerowej (TK) oraz pozytonowej tomografii emisyjnej (PET)

<sup>^</sup> wynik jako mediana (zakres)

<sup>^^</sup>w badaniu *Yang 2014* dane dotyczące odpowiedzi na leczenie przedstawiono dla populacji ITT tj. N=22 chorych, jednak w przypadku n=1 (4,5%) chorego ocena odpowiedzi na leczenie nie była możliwa

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Younes 2012* oceniono również odsetek chorych z redukcją wielkości guza. Oceniono, iż w czasie obserwacji, którego mediana wynosiła 18,5 miesiąca wielkość guza uległa zmniejszeniu u 94,1% chorych.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 48.**  
**Częstość występowania redukcji wielkości guza na podstawie badania *Younes 2012***

| Badanie            | Punkt końcowy           | Mediana okresu obserwacji [mies.] | BV         |     |
|--------------------|-------------------------|-----------------------------------|------------|-----|
|                    |                         |                                   | n (%)      | N   |
| <i>Younes 2012</i> | Redukcja wielkości guza | 18,5                              | 96 (94,1)* | 102 |

\*danych dla 4 chorych autorzy publikacji nie uwzględnili w analizie: u 3 chorych nie wykazano możliwych do zmierzenia zmian (w ocenie niezależnego ośrodka), 1 chory nie posiadał żadnych wyników poza wyjściowymi

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Younes 2012*, dla dłuższego okresu obserwacji, którego mediana wyniosła 33,3 miesiące oceniono również częstość występowania długookresowej remisji.

Według danych przedstawionych w badaniu, wśród 24,6% chorych z ORR, w tym u 47,1% chorych z CR oraz 5,1% z PR odnotowano długookresową remisję choroby.

Szczegółowe dane przedstawione zostały poniżej.

**Tabela 49.**  
**Częstość występowania długookresowej remisji na podstawie badania *Younes 2012* (wraz z publikacją *Gopal 2015*)**

| Badanie (publikacja)                        | Leczenie | Punkt końcowy  | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)        | N         |    |
|---|----------|--|-----------------------------------|--------------|-----------|----|
| <i>Younes 2012</i><br>( <i>Gopal 2015</i> ) | BV       | Długookresowa remisja*   | 53,3                              | Chorzy z ORR | 18 (24,7) | 73 |
|   |          |  |                                   | Chorzy z CR  | 16 (47,1) | 34 |
|   |          |  |                                   | Chorzy z PR  | 2 (5,1)   | 39 |
|   |          | Długookresowa remisja u chorych z CR (bez konsolidującej terapii allo-SCT) |                                   | 52,5         | 12 (42,9) | 28 |

\*chorzy ci, po leczeniu BV nie stosowali innej terapii niż konsolidujące leczenie allo-SCT, które przeprowadzono u 6 chorych (u 4 z CR oraz 2 z PR)

Źródło: opracowanie własne

#### 4.5.5. Allo-SCT po leczeniu (BV)

W 3 z analizowanych badań dla BV – *Salihoglu 2014*, *Zinzano 2012* oraz *Younes 2012* (w tym publikacja *Gopal 2015*), po zakończeniu terapii BV chorzy mogli zostać poddani przeszczepieniu (w tym allogenicznemu).



W ramach badania *Salihoglu 2014*, w odniesieniu do wczesnej oceny po 2-5 cyklach BV wykazano, iż 5 z 13 chorych z CR poddano przeszczepieniu, w tym 3 chorych allogenicznemu. Nie odnotowano wśród nich zgonu w momencie analizy. Dodatkowo spośród 4 chorych z SD 1 został poddany allo-SCT. W przypadku tego chorego również nie odnotowano zgonu. Ponadto w momencie badania 1 chory przygotowywał się do allo-SCT.

W odniesieniu do późnej oceny – po co najmniej 6 cyklach BV wskazano, iż 14 chorych poddano przeszczepieniu, w tym 7 allogenicznemu. Po przeszczepieniu 3 chorych z CR w momencie allo-SCT pozostawało w CR odpowiednio po 1, 1 oraz 7 miesiącach po przeszczepieniu.

W ramach badania *Zinzani 2013* wskazano, iż u 4 z 10 chorych z CR, u których nie odnotowano zgonu, przeprowadzono konsolidujące allo-SCT, u wszystkich odnotowano kontynuację CR po 10, 15, 16 oraz 20 miesiącach.

Następnie w badaniu podano, iż grupa 9 chorych poddana została konsolidacji allo-SCT po medianie 6 cykli BV, w tym 5 chorych z CR, 1 z PR, 2 z SD oraz 1 z PD. Po przeszczepieniu u 5 chorych wykazano CR (w tym 4 z uprzednim CR oraz 1 z uprzednim PR), u 2 PR, natomiast 1 chory zmarł po 7 miesiącach z powodu działania niepożądanego związanego z przeszczepieniem, tymczasem u 1 chorego w momencie badania nie przeprowadzono jeszcze oceny po przeszczepieniu.

W badaniu *Younes 2012* w momencie analizy 8 chorych, u których odnotowano CR (5 chorych) lub PR (3 chorych) przeprowadzono allo-SCT zaraz po zakończeniu terapii BV. Mediana PFS u wskazanych wyżej chorych z CR wyniosła 21,1 miesięcy, natomiast u 30 chorych z CR, u których nie przeprowadzono allo-SCT wyniosła 21,7 miesięcy.

Następnie w ramach badania *Younes 2012* (wraz z publikacją *Gopal 2015*) w dłuższym okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 33,3 miesięcy wskazano, iż u 6 (4 chorych z CR i 2 chorych z PR) z 18 chorych, którzy pozostawali w długookresowej remisji po terapii BV, przeprowadzono konsolidujące allo-SCT. W publikacji wskazano, iż po przeprowadzeniu allo-SCT 2 chorych z PR wskazanych wyżej osiągnęło CR.

Wskazano, iż prawdopodobieństwo trzyletniego przeżycia całkowitego w podgrupie chorych z CR, u których przeprowadzono konsolidację allo-SCT wyniosło 80% i było wyższe niż w podgrupie chorych z CR, których nie poddano allo-SCT (71%), przy czym w badaniu nie podano czy różnica tych wyników jest znamienne statystycznie.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 50.**  
**Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego na podstawie badania *Younes 2012* (wraz z publikacją *Gopal 2015*)**

| Badanie (publikacja)                        | Leczenie | Punkt końcowy |   | Okres obserwacji [mies.] | % (95% CI)   | N  |
|---|----------|---------------|---|--------------------------|--------------|----|
| <i>Younes 2012</i><br>( <i>Gopal 2015</i> ) | BV       | OS*           | Chorzy z CR z konsolidującą terapią allo-SCT    | 36                       | 80 (45; 100) | 6  |
|   |          |               | Chorzy z CR bez konsolidującej terapii allo-SCT |                          | 71 (54; 88)  | 28 |

\*wynik estymowany z zastosowaniem estymatora Kaplana-Meiera

Źródło: opracowanie własne

W omawianym badaniu wskazano również na prawdopodobieństwo trzyletniego przeżycia wolnego od progresji choroby. W podgrupie chorych z CR, u których przeprowadzono konsolidację allo-SCT wyniosło 80% i było wyższe niż w podgrupie chorych z CR, których nie poddano allo-SCT (53%), przy czym w badaniu także nie podano czy różnica tych wyników jest znamienne statystycznie.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 51.**  
**Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badania *Younes 2012* (wraz z publikacją *Gopal 2015*)**

| Badanie (publikacja)                        | Leczenie | Punkt końcowy |   | Okres obserwacji [mies.] | % (95% CI)   | N  |
|---|----------|---------------|---|--------------------------|--------------|----|
| <i>Younes 2012</i><br>( <i>Gopal 2015</i> ) | BV       | PFS           | Chorzy z CR z konsolidującą terapią allo-SCT    | 36                       | 80 (45; 100) | 6  |
|   |          |               | Chorzy z CR bez konsolidującej terapii allo-SCT |                          | 53 (34; 73)  | 28 |

\*wynik estymowany z zastosowaniem estymatora Kaplana-Meiera

Źródło: opracowanie własne

## 4.6. Podsumowanie oceny skuteczności brentuksymabu vedotin w populacji mieszanej (dorośli oraz dzieci)

Ocena skuteczności brentuksymabu vedotin w populacji mieszanej (dorosłych oraz dzieci) została przeprowadzona na podstawie wyników z 5 badań jednoramiennych: *Kahraman 2014*, *Salihoglu 2014*, *Yang 2014*, *Zinzani 2013* oraz *Younes 2012* (publikacja *Gopal 2015*) oceniających BV, 1 badania oceniającego chemioterapię w schemacie GEM+VIN (badanie *Cole 2009*) oraz z 3 badań oceniających allo-SCT (badania *Marcais 2013*, *Devetten 2010*, *Sureda 2008*).

Zgony odnotowano u zróżnicowanego odsetka chorych stosujących BV, w zależności od badania. Najniższy odsetek wynosił 4,5% (badanie *Yang 2014*), natomiast najwyższy 27,5% (badanie *Younes 2012*) w czasie obserwacji niekrótszym niż 13,2 mies. W przypadku badań dla komparatorów zgony raportowano u 10% chorych w przypadku GEM+VIN w czasie 27 mies., natomiast w badaniach, w których chorych poddano allo-SCT u maksymalnie 56% chorych w czasie obserwacji wynoszącym od 36 do 60 mies.

W badaniach oceniających BV wykazano, iż estymowane roczne prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego było stosunkowo wysokie i wyniosło od 70,6 do 89%. Prawdopodobieństwo to było również wysokie u chorych stosujących chemioterapię w schemacie GEM+VIN (86%), natomiast niższe prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego odnotowano u chorych, u których przeprowadzono allo-SCT (56%). W przypadku trzyletniego prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego dla BV w podgrupach chorych z CR oraz chorych z CR bez konsolidującej terapii allo-SCT, również było ono stosunkowo wysokie, odpowiednio 73% oraz 71%. Z kolei prawdopodobieństwo trzyletniego przeżycia całkowitego u chorych, u których przeprowadzono allo-SCT wynosiło 63%.

Mediana czasu przeżycia całkowitego u chorych leczonych BV nie została osiągnięta (jedynie w badaniu *Younes 2012* podano, że wynosiła ona 22,4 miesiąca). U chorych leczonych allo-SCT wyniosła natomiast 55 miesięcy. W odniesieniu do dłuższego okresu obserwacji (mediana 33,3 mies.), w badaniu *Younes 2012*, mediana OS wyniosła 40,5 miesięcy, przy czym u chorych z CR nie została jeszcze osiągnięta.

Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby u chorych leczonych BV wynosiło od 24% do 58%, natomiast u chorych poddanych allo-SCT 20-40%. Tymczasem w przypadku trzyletniego prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji choroby u

chorych leczonych BV w podgrupach chorych z CR oraz z CR bez konsolidującej terapii allo-SCT, wyniosło ono odpowiednio 58% oraz 53%. Natomiast u chorych, u których przeprowadzono allo-SCT, w podgrupie chorych z CR prawdopodobieństwo trzyletniego PFS było nieco niższe i wyniosło 51%.

Mediana PFS u chorych stosujących BV wyniosła maksymalnie 12,5 miesiąca (w większości badań 6-7 miesięcy), natomiast u chorych poddanych allo-SCT – 13 miesięcy. W ocenie w podgrupach najdłuższą medianę PFS – niemal 22 miesiące, osiągnęli chorzy, którzy uzyskali CR (następnie poddani allo-SCT lub niepoddani allo-SCT).

ORR u chorych stosujących BV odnotowano u zróżnicowanego odsetka chorych (od 17% do 76%), przy czym w większości badań, uzyskała ją ponad połowa chorych. Wynik po 6-8 cyklach uzyskało 32-46% chorych leczonych BV, natomiast w zbliżonym czasie (po 6 cyklach) ORR uzyskało jedynie 8% chorych leczonych GEM+VIN.

Ponadto, na podstawie wyników z badania *Younes 2012* wskazano, iż niemal u wszystkich chorych stosujących BV odnotowano całkowitą kontrolę choroby.

W większości badań CR uzyskało około 20-30% chorych leczonych BV (także po 6-8 cyklach). Dla porównania po 4 i 10 cyklach u chorych leczonych GEM+VIN CR odnotowano jedynie u odpowiednio 12% i 4% chorych. Zróżnicowane odsetki raportowano także w przypadku PR u chorych leczonych BV (8-57% chorych). Należy jednak podkreślić, że po 6-8 cyklach PR wystąpiła u od 11 do 23% chorych stosujących BV, natomiast u chorych leczonych GEM+VIN PR po 6. cyklu odnotowano jedynie u 4%. U chorych leczonych BV maksymalny odsetek chorych z SD wynosił 33%, natomiast po 6-8 cyklach BV od 5 do 23% chorych. Z kolei po 2-5 cyklach SD wystąpiła u maksymalnie 17% chorych leczonych BV. Z kolei u chorych leczonych GEM+VIN po 2 cyklach SD odnotowano u 44% chorych.

W przypadku progresji choroby u chorych leczonych BV także zaobserwowano znaczne zróżnicowanie wyników. W części badań progresję choroby odnotowano u około 50-60% chorych, natomiast w innych badaniach wystąpiła zaledwie u 3-12% chorych. Dla porównania, u chorych leczonych GEM+VIN progresja/nawrót wystąpiły u 48% chorych, tymczasem u chorych poddanych allo-SCT u 45% chorych.

W badaniu *Younes 2012*, dla dłuższego okresu obserwacji (mediana 33,3 miesiące) wykazano także, iż w grupie 24,6% chorych z co najmniej PR, w tym u 47,1% chorych z CR odnotowano długookresową remisję choroby.

Dodatkowo w 3 z analizowanych badaniach (*Salihoglu 2014*, *Zinzano 2012* oraz *Younes 2012* (w tym publikacja *Gopal 2015*)) wskazano, iż po zakończeniu terapii BV chorzy mogli zostać poddani przeszczepieniu (w tym allogenicznemu). Większość przeszczepień podejmowano u chorych z CR lub PR. W badaniach wskazywano, iż większość chorych utrzymywała odpowiedź na leczenie uzyskaną po terapii BV (od 1 do 20 miesięcy po przeszczepieniu), u pojedynczych chorych dochodziło do poprawy odpowiedzi (z PR na CR). Zgony odnotowywano jedynie u pojedynczych chorych.

Ponadto w badaniu *Younes 2012* wskazano, iż mediana PFS u chorych z CR, u których przeprowadzono allo-SCT po terapii BV oraz u których nie przeprowadzono przeszczepienia nie różniły się znacząco (odpowiednio 21,1 miesiące i 21,7 miesiące). Następnie w dłuższym okresie obserwacji (mediana 33,3 miesiące) wskazano, iż prawdopodobieństwo trzyletniego przeżycia całkowitego oraz trzyletniego przeżycia wolnego od progresji choroby w podgrupie chorych z CR, u których przeprowadzono konsolidację allo-SCT były wyższe niż w podgrupie chorych z CR, których nie poddano allo-SCT (odpowiednio 80% i 71% oraz 80% i 53%).

Z uwagi na metodykę analizowanych badań, obliczenie parametrów wskazujących na siłę badanej interwencji nie było możliwe. Należy jednak zauważyć, iż uzyskane wyniki wskazują na skuteczność leczenia z zastosowaniem brentuksymabu vedotin w analizowanej populacji chorych, zwłaszcza w odniesieniu do wydłużenia czasu przeżycia całkowitego i uzyskania odpowiedzi na leczenie. Jednocześnie należy zauważyć, iż ze względu na duże różnice w okresach obserwacji porównanie BV i CHEM lub allo-SCT jest utrudnione. Dodatkowo w części badań dla BV wskazano, iż terapia BV może być skuteczną terapią stosowaną przed konsolidującym przeszczepieniem allogenicznym.

## 4.7. Ocena bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w populacji mieszanej (dorośli i dzieci)

Ocena bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w populacji mieszanej (dorosłych i dzieci) została wykonana w oparciu o wyniki z 4 badań jednoramiennych oceniających BV: *Salihoglu 2014*, *Yang 2014*, *Zinzani 2013* oraz *Younes 2012* (w tym publikacje *EMA 2012* i *Gopal 2015*), a także 1 badania oceniającego chemioterapię w schemacie GEM+VIN (badanie *Cole 2009*) oraz 3 badań oceniających allo-SCT (badania *Marcais 2013*, *Devetten 2010*, *Sureda 2008*).

Analizę przeprowadzono względem następujących kategorii punktów końcowych:

- ⊗ częstość występowania zgonów związanych z leczeniem;
- ⊗ częstość występowania ciężkich działań niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania działań niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Wyniki przedstawiono w podrozdziałach zamieszczonych poniżej.

### 4.7.1. Zgony związane z leczeniem

Zgony związane z leczeniem raportowano jedynie w badaniach oceniających komparatory, natomiast w badaniach dla BV nie analizowano danych dotyczących tego punktu końcowego.

W badaniu oceniającym GEM+VIN nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem, natomiast w przypadku badań, w których przeprowadzono allo-SCT śmiertelność w czasie trwania badania kształtowała się na poziomie od 3 do 36%.

Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się poniżej.

**Tabela 52.**

**Częstość występowania zgonów związanych z leczeniem na podstawie na podstawie badań *Cole 2009*, *Marcais 2013*, *Devetten 2010* i *Sureda 2008***

| Badanie             | Leczenie | Punkt końcowy | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)       | N   |
|---------------------|----------|---------------|-----------------------------------|-------------|-----|
| <i>Cole 2009</i>    | GEM+VIN  | Zgony         | 27*                               | 0 (0,0)     | 30  |
| <i>Marcais 2013</i> | allo-SCT |               | 36                                | 6 (3,1)^ ** | 191 |

| Badanie              | Leczenie | Punkt końcowy | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)        | N   |
|----------------------|----------|---------------|-----------------------------------|--------------|-----|
| <i>Devetten 2010</i> |          |               | 60*                               | 8 (5,6) **   | 143 |
| <i>Sureda 2008</i>   |          |               | 59*                               | 60 (35,7)*** | 168 |

\* czas zbierania danych.

\*\*z powodu GVHD

\*\*\*zgon nastąpił z przyczyn związanych z przeszczepieniem

^ skumulowana śmiertelność niezwiązana z nawrotem choroby (95% CI) po 3 mies. oraz 3 latach wynosiła odpowiednio 6% (3; 10), 16% (11; 21)

Źródło: opracowanie własne

#### 4.7.2. Ciężkie działania niepożądane oraz działania niepożądane

U chorych stosujących BV ciężkie działania niepożądane ogółem odnotowano u 14% chorych w czasie okresu obserwacji, którego mediana wyniosła 18,5 mies (badanie *Younes 2012*). Do najczęściej raportowanych zaliczono gorączkę oraz polineuropatię demielinizacyjną (2% chorych). Pozostałe ciężkie działania niepożądane wystąpiły zaledwie u 1% chorych.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe zestawienie.

**Tabela 53.**

**Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych na podstawie badania *Younes 2012* (wraz z publikacją *EMA 2012*)**

| Badanie                                     | Leczenie | Punkt końcowy <sup>A*</sup>   | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)     | N   |
|---|----------|---|-----------------------------------|-----------|-----|
| <b>Ciężkie działania niepożądane ogółem</b> |          |   |                                   |           |     |
| <i>Younes 2012 (EMA 2012)</i>               | BV       | Ciężkie działania niepożądane   | 18,5                              | 14 (13,7) | 102 |
| <b>Zakażenia i zakażenia pasożytnicze</b>   |          |   |                                   |           |     |
| <i>Younes 2012 (EMA 2012)</i>               | BV       | Bakteriemia wywołana przez gronkowce  | 18,5                              | 1 (1,0)   | 102 |
|   |          | Pneumocystoza wywołana przez grzyba z gatunku <i>Pneumocystis jirovecii</i> |                                   | 1 (1,0)   | 102 |
|   |          | Zespół Stevensa-Johnsona  |                                   | 1 (1,0)   | 102 |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>   |          |   |                                   |           |     |
| <i>Younes 2012 (EMA 2012)</i>               | BV       | Trombocytopeni  | 18,5                              | 1 (1,0)   | 102 |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>  |          |   |                                   |           |     |
| <i>Younes 2012 (EMA 2012)</i>               | BV       | Hiperglikemia   | 18,5                              | 1 (1,0)   | 102 |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>                |          |   |                                   |           |     |

| Badanie   | Leczenie | Punkt końcowy <sup>^*</sup>                         | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)   | N   |
|---|----------|---|-----------------------------------|---------|-----|
| Younes 2012 (EMA 2012)  | BV       | Zmiany stanu psychicznego                           | 18,5                              | 1 (1,0) | 102 |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                    |          |   |                                   |         |     |
| Younes 2012 (EMA 2012)  | BV       | Obwodowa neuropatia ruchowa                         | 18,5                              | 1 (1,0) | 102 |
|   |          | Oslabienie mięśni                                   |                                   | 1 (1,0) | 102 |
|   |          | Polineuropatia demielinizacyjna                     |                                   | 2 (2,0) | 102 |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |          |   |                                   |         |     |
| Younes 2012 (EMA 2012)  | BV       | Zapalenie płuc                                      | 18,5                              | 1 (1,0) | 102 |
|   |          | Stan zapalny mięszu płuc (ang. <i>pneumonitis</i> ) |                                   | 1 (1,0) | 102 |
|   |          | Zator tętnicy płucnej                               |                                   | 1 (1,0) | 102 |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |          |   |                                   |         |     |
| Younes 2012 (EMA 2012)  | BV       | Ból brzucha   | 18,5                              | 1 (1,0) | 102 |
|   |          | Krwawe wymioty                                      |                                   | 1 (1,0) | 102 |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>                    |          |   |                                   |         |     |
| Younes 2012 (EMA 2012)  | BV       | Gorączka  | 18,5                              | 2 (2,0) | 102 |

\*w ocenie badaczy

<sup>^</sup>nie wymieniono zdarzeń, których nie odnotowano

Źródło: opracowanie własne

Częstość występowania działań niepożądanych ogółem w badaniu *Younes 2012* wynosiła 92%. Do najczęściej obserwowanych działań powodowanych przez BV niezależnie od stopnia nasilenia zaliczono neutropenię (19-28%), obwodową neuropatię czuciową (42%), neuropatię obwodową (31%), nudności (do 35%), wymioty (do 26%), łysienie (do 21%), bóle mięśni (do 26%), ból kończyny (21%), zmęczenie (do 50%). Pozostałe działania niepożądane niezależnie od stopnia nasilenia, tj. obwodowa neuropatia ruchowa, biegunka, zaparcia, świąd, skurcze mięśni, bóle stawów oraz gorączka wystąpiły z częstością od 10 do 20%.

Ponadto przedstawiono działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia. Do najczęstszych należały: neutropenia (do 32%) oraz trombocytopenia (14%). Pozostałe działania odnotowano u mniej niż 5% chorych.

W badaniach, w których chorzy zostali poddani allo-SCT, do najczęstszych działań niepożądanych zaliczono GVHD, która wystąpiła ogółem u niemal 50% chorych (ostra GVHD). Dwuletnia skumulowana częstość występowania przewlekłej GVHD wynosiła 68%, natomiast roczna skumulowana częstość występowania przewlekłej GVHD wynosiła 66%.



Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

**Tabela 54.**

**Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badań *Younes 2012* (wraz z publikacją *EMA 2012*), *Yang 2014*, *Salihoglu 2014*, *Sureda 2008*, *Marcais 2013* i *Devetten 2010***

| Badanie                                       | Leczenie | Punkt końcowy <sup>†</sup>                                    |                   | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)             | N       |          |
|---|----------|---|-------------------|-----------------------------------|-------------------|---------|----------|
| <b>Działania niepożądane ogółem</b>           |          |   |                   |                                   |                   |         |          |
| <i>Younes 2012</i><br>( <i>EMA 2012</i> )     | BV       | Działania niepożądane (w ocenie badacza)                      | Ogółem            | 18,5                              | 94 (92,2)         | 102     |          |
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>     |          |   |                   |                                   |                   |         |          |
| <i>Yang 2014</i>                              | BV       | Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego                       | 3. lub 4. stopnia | 20*                               | 1 (4,5)           | 22      |          |
|   |          | Zapalenie płuc  | 3. lub 4. stopnia |                                   | 1 (4,5)           | 22      |          |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>     |          |   |                   |                                   |                   |         |          |
| <i>Younes 2012</i>                            | BV       | Neutropenia   | Ogółem            | 18,5                              | 19 (18,6)         | 102     |          |
| <i>Salihoglu 2014</i>                         |          |   |                   | 29*                               | 16 (27,6)         | 58      |          |
| <i>Yang 2014</i>                              |          |   |                   | 3. lub 4. stopnia                 | 29*               | 1 (1,7) | 58       |
|   |          |   |                   | Trombocytopenia                   | 3. lub 4. stopnia | 20*     | 7 (31,8) |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>     |          |   |                   |                                   |                   |         |          |
| <i>Sureda 2008</i>                            | allo-SCT | Ostra GVHD  | Ogółem            | 59*                               | 75 (48,7)         | 154     |          |
|   |          |   | 1. stopnia        | 59*                               | 25 (16,2)         | 154     |          |
|   |          |   | 2. stopnia        | 59*                               | 33 (21,4)         | 154     |          |
|   |          |   | 3. stopnia        | 59*                               | 11 (7,1)          | 154     |          |
|   |          |   | 4. stopnia        | 59*                               | 6 (3,9)           | 154     |          |
| <i>Marcais 2013</i>                           | allo-SCT |   | 2-4. stopnia      | 36                                | 28,0 (b/d)**      | 191     |          |
| <i>Sureda 2008</i>                            | allo-SCT | Samoistna przewlekła GVHD u chorych w grupie ryzyka           | Ogółem            | 59*                               | 47 (39,2)         | 120     |          |
| <i>Sureda 2008</i>                            |          | Ograniczona postać przewlekłej GVHD u chorych w grupie ryzyka | Ogółem            | 59*                               | 24 (20,0)         | 120     |          |
| <i>Sureda 2008</i>                            |          | Rozległa postać przewlekłej GVHD u chorych w grupie ryzyka    | Ogółem            | 59*                               | 18 (15,0)         | 120     |          |
| <i>Sureda 2008</i>                            |          | Przewlekła GVHD o nieznanym zasięgu u chorych w grupie ryzyka | Ogółem            | 59*                               | 5 (4,2)           | 120     |          |
| <b>Skumulowana częstość występowania GVHD</b> |          |   |                   |                                   |                   |         |          |

| Badanie   | Leczenie                                      | Punkt końcowy <sup>†</sup>  |                      | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)               | N   |
|---|---|---|----------------------|-----------------------------------|---------------------|-----|
| Devetten 2010   | allo-SCT                                      | Dwuletnia częstość występowania przewlekłej GVHD <sup>††</sup>  | Ogółem               | 24* ^                             | 68,0 (60,0; 76,0)** | 143 |
|   |   | Roczna częstość występowania przewlekłej GVHD <sup>††</sup>   | Ogółem               | 12* ^                             | 66,0 (58,0; 74,0)** | 143 |
| Częstość występowania ostrej GVHD po 100 dniach <sup>††</sup> |   | Ogółem  | 12                   | 30,0 (b/d)**                      | 191                 |     |
|   |   | 2-4. stopnia  | 12* ^                | 60,0 (51,0; 69,0)**               | 143                 |     |
| Marcais 2013  |   | Roczna częstość występowania przewlekłej GVHD u chorych bez progresji lub nawrotu po 100 dniach                   | Ogółem               | 12                                | 24,0 (18,0; 31,0)** | b/d |
|   |   | Roczna częstość występowania rozległej postaci przewlekłej GVHD u chorych bez progresji lub nawrotu po 100 dniach | Ogółem               |                                   | 14,0 (9,0; 9,0)** # | b/d |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                            |   |   |                      |                                   |                     |     |
| Younes 2012   | BV  | Obwodowa neuropatia czuciowa  | Ogółem               | 18,5                              | 43 (42,2)           | 102 |
| Yang 2014   |   |   | 3. lub 4. stopnia*** |                                   | 0 (0,0)             | 22  |
| Salihoglu 2014  |   | Neuropatia obwodowa <sup>#</sup>  | Ogółem               | 29*                               | 18 (31,0)           | 58  |
|   |   |   | 3. lub 4. stopnia    |                                   | 2 (3,4)             | 58  |
| Younes 2012   |   | Obwodowa neuropatia ruchowa   | Ogółem               | 18,5                              | 11 (10,8)           | 102 |
| Salihoglu 2014  |   | Uogólnione toniczne napady padaczkowe <sup>#</sup>  | 3. stopnia           | 29*                               | 2 (3,4)             | 58  |
| Yang 2014   | Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia | 3. lub 4. stopnia   | 20*                  | 0 (0,0)                           | 22                  |     |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                             |   |   |                      |                                   |                     |     |
| Salihoglu 2014  | BV  | Nudności  | Ogółem               | 29*                               | 19 (32,8)           | 58  |
| Younes 2012   |   |   |                      | 18,5                              | 36 (35,3)           | 102 |
| Salihoglu 2014  |   |   | 3. lub 4. stopnia    | 29*                               | 2 (3,4)             | 58  |
| Yang 2014   |   |   |                      | 20*                               | 1 (4,5)             | 22  |
| Salihoglu 2014  |   | Wymioty   | Ogółem               | 29*                               | 15 (25,9)           | 58  |

| Badanie  | Leczenie | Punkt końcowy <sup>†</sup> |                   | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)     | N   |
|--|----------|----------------------------|-------------------|-----------------------------------|-----------|-----|
| Younes 2012  | BV       |                            |                   | 18,5                              | 13 (12,7) | 102 |
| Salihoglu 2014   |          |                            | 3. lub 4. stopnia | 29*                               | 1 (1,7)   | 58  |
| Younes 2012  |          | <b>Biegunka</b>            | Ogółem            | 18,5                              | 18 (17,6) | 102 |
| Salihoglu 2014   |          | <b>Zaparcia</b>            | Ogółem            | 29*                               | 7 (12,1)  | 58  |
| Yang 2014  |          |                            | 3. lub 4. stopnia | 29*                               | 0 (0,0)   | 58  |
|  |          |                            |                   | 20*                               | 1 (4,5)   | 22  |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>              |          |                            |                   |                                   |           |     |
| Salihoglu 2014   | BV       | <b>Łysienie</b>            | Ogółem            | 29*                               | 12 (20,7) | 58  |
| Younes 2012  |          |                            |                   | 18,5                              | 10 (9,8)  | 102 |
| Salihoglu 2014   |          |                            | 3. lub 4. stopnia | 29*                               | 0 (0,0)   | 58  |
| Younes 2012  |          | <b>Świąd</b>               | Ogółem            | 29*                               | 7 (12,1)  | 58  |
| Salihoglu 2014   |          |                            |                   | 18,5                              | 12 (11,8) | 102 |
| Salihoglu 2014   |          |                            | 3. lub 4. stopnia | 29*                               | 0 (0,0)   | 58  |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |          |                            |                   |                                   |           |     |
| Salihoglu 2014   | BV       | <b>Bóle mięśni</b>         | Ogółem            | 29*                               | 15 (25,9) | 58  |
| Younes 2012  |          |                            |                   | 18,5                              | 11 (10,8) | 102 |
| Salihoglu 2014   |          |                            | 3. lub 4. stopnia | 29*                               | 2 (3,4)   | 58  |
| Yang 2014  |          |                            |                   | 20*                               | 1 (4,5)   | 22  |
| Salihoglu 2014   |          | <b>Skurcze mięśni</b>      | Ogółem            | 29*                               | 8 (13,8)  | 58  |
|  |          |                            | 3. lub 4. stopnia |                                   | 0 (0,0)   | 58  |
|  |          | <b>Ból kończyny</b>        | Ogółem            |                                   | 12 (20,7) | 58  |
|  |          |                            | 3. lub 4. stopnia |                                   | 2 (3,4)   | 58  |
| Younes 2012  |          | <b>Bóle stawów</b>         | Ogółem            | 18,5                              | 12 (11,8) | 102 |
| <b>Zaburzenia ogóle i stany w miejscu podania</b>        |          |                            |                   |                                   |           |     |
| Salihoglu 2014   | BV       | <b>Zmęczenie</b>           | Ogółem            | 29*                               | 29 (50,0) | 58  |
| Younes 2012  |          |                            |                   | 18,5                              | 35 (34,3) | 102 |
| Salihoglu 2014   |          |                            | 3. lub 4. stopnia | 29*                               | 0 (0,0)   | 58  |
|  |          | <b>Gorączka</b>            | Ogółem            |                                   | 8 (13,8)  | 58  |

| Badanie               | Leczenie | Punkt końcowy <sup>†</sup> |                   | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)     | N   |
|-----------------------|----------|----------------------------|-------------------|-----------------------------------|-----------|-----|
| <i>Younes 2012</i>    |          |                            |                   | 18,5                              | 14 (13,7) | 102 |
| <i>Salihoglu 2014</i> |          |                            | 3. lub 4. stopnia | 29*                               | 0 (0,0)   | 58  |

\* czas zbierania danych

\*\*przedział ufności

\*\*\* z uwagi na retrospektywny charakter badania częstość występowania obwodowej neuropatii 1. lub 2. stopnia nie została w pełni oceniona

^w badaniu podano informację, że ostra GVHD wystąpiła u 39 chorych w grupie stosującej standardowe leczenie mieloablacyjne oraz u 45 chorych stosujących RIC

# u 1 chorego napad wystąpił po 2 i po 5 cyklach BV w czasie terapii nerkozastępczej, nie wykluczono związku zdarzeń z leczeniem, dlatego przzerwano podawanie BV

†w badaniu *Salihoglu 2014* znajduje się informacja, że omawiane zdarzenia są związane z leczeniem (tj. są działaniami niepożądanymi), tym samym odniesiono się jednak do tabeli, w której podano, że zamieszczone w niej zdarzenia zostały przedstawione niezależnie od związku z leczeniem; konserwatywnie przyjęto, że zdarzenia te należy uznać za działania niepożądane

†† wynik estymowany z zastosowaniem estymatora Kaplana-Meiera

Źródło: opracowanie własne

### 4.7.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane

U chorych leczonych BV ciężkie zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia nasilenia wystąpiły u 25% chorych, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia odnotowano u 24% chorych. Do najczęstszych ciężkich zdarzeń niepożądanych zaliczono polineuropatię demielinizacyjną, zator tętnicy płucnej, stan zapalny miąższu płuc (ang. *pneumonitis*), ból brzucha, odmiedniczkowe zapalenie nerek, gorączkę (wszystkie zdarzenia niezależnie od stopnia nasilenia oraz w co najmniej 3. stopniu nasilenia) oraz odmę opłucnową (niezależnie od stopnia nasilenia), które wystąpiły u 2% chorych. Pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 1% chorych.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 55.**

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania Younes 2012 (wraz z publikacją EMA 2012)**

| Badanie   | Leczenie | Punkt końcowy*  | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%) | N         |     |
|---|----------|---|-----------------------------------|-------|-----------|-----|
| <b>Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem</b>                                 |          |   |                                   |       |           |     |
| Younes 2012 (EMA 2012)  | BV       | Ciężkie zdarzenia niepożądane   | Ogółem                            | 18,5  | 25 (24,5) | 102 |
|   |          |   | ≥ 3. stopnia                      |       | 24 (23,5) | 102 |
| <b>Zakażenia i zakażenia pasożytnicze</b>                                   |          |   |                                   |       |           |     |
| Younes 2012 (EMA 2012)  | BV       | Bakteriemia wywołana przez gronkowce  | Ogółem                            | 18,5  | 1 (1,0)   | 102 |
|   |          |   | ≥ 3. stopnia                      |       | 1 (1,0)   | 102 |
|   |          | Kandydoza   | Ogółem                            |       | 1 (1,0)   | 102 |
|   |          |   | ≥ 3. stopnia                      |       | 0 (0,0)   | 102 |
|   |          | Pneumocystoza wywołana przez grzyba z gatunku <i>Pneumocystis jirovecii</i> | Ogółem                            |       | 1 (1,0)   | 102 |
|   |          |   | ≥ 3. stopnia                      |       | 1 (1,0)   | 102 |
|   |          | Wstrząs septyczny   | Ogółem                            |       | 1 (1,0)   | 102 |
|   |          |   | ≥ 3. stopnia                      |       | 1 (1,0)   | 102 |
|   |          | Zakażenie płuc  | Ogółem                            |       | 1 (1,0)   | 102 |
|   |          |   | ≥ 3. stopnia                      |       | 1 (1,0)   | 102 |
|   |          | Zakażenie wywołane wirusem grypy H1N1                                       | Ogółem                            |       | 1 (1,0)   | 102 |
|   |          |   | ≥ 3. stopnia                      |       | 1 (1,0)   | 102 |
|   |          | Zapalenie tkanki łącznej  | Ogółem                            |       | 1 (1,0)   | 102 |
|   |          |   | ≥ 3. stopnia                      |       | 1 (1,0)   | 102 |
|   |          | Zakażenie tkanki miękkiej   | Ogółem                            |       | 1 (1,0)   | 102 |
|   |          |   | ≥ 3. stopnia                      |       | 1 (1,0)   | 102 |
|   |          | Zespół Stevensa-Johnsona  | Ogółem                            |       | 1 (1,0)   | 102 |
|   |          |   | ≥ 3. stopnia                      |       | 1 (1,0)   | 102 |
| <b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b> |          |   |                                   |       |           |     |
| Younes 2012 (EMA 2012)  | BV       | Nawrotowy HL  | Ogółem                            | 18,5  | 1 (1,0)   | 102 |
|   |          |   | ≥ 3. stopnia                      |       | 1 (1,0)   | 102 |
|   |          | Chłoniak rozlany z dużych komórek typu B                                    | Ogółem                            |       | 1 (1,0)   | 102 |
|   |          |   | ≥ 3. stopnia                      |       | 0 (0,0)   | 102 |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>                                   |          |   |                                   |       |           |     |
| Younes 2012 (EMA 2012)  | BV       | Trombocytopenia   | Ogółem                            | 18,5  | 1 (1,0)   | 102 |
|   |          |   | ≥ 3. stopnia                      |       | 1 (1,0)   | 102 |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>                                  |          |   |                                   |       |           |     |
| Younes 2012   | BV       | Hiperglikemia   | Ogółem                            | 18,5  | 1 (1,0)   | 102 |

| Badanie   | Leczenie | Punkt końcowy*                                       | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)        | N       |     |
|---|----------|--|-----------------------------------|--------------|---------|-----|
| (EMA 2012)  |          | ≥ 3. stopnia   |                                   | 1 (1,0)      | 102     |     |
|   |          | Śpiączka cukrzycowa                                  |                                   | Ogółem       | 1 (1,0) | 102 |
|   |          | ≥ 3. stopnia   |                                   | 1 (1,0)      | 102     |     |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>  |          |  |                                   |              |         |     |
| Younes 2012 (EMA 2012)  | BV       | Zmiany stanu psychicznego                            | 18,5                              | Ogółem       | 1 (1,0) | 102 |
|   |          | ≥ 3. stopnia   |                                   | 0 (0,0)      | 102     |     |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                    |          |  |                                   |              |         |     |
| Younes 2012 (EMA 2012)  | BV       | Polineuropatia demielinizacyjna                      | 18,5                              | Ogółem       | 2 (2,0) | 102 |
|   |          |  |                                   | ≥ 3. stopnia | 2 (2,0) | 102 |
|   |          | Obwodowa neuropatia ruchowa                          |                                   | Ogółem       | 1 (1,0) | 102 |
|   |          |  |                                   | ≥ 3. stopnia | 1 (1,0) | 102 |
|   |          | Osłabienie mięśni                                    |                                   | Ogółem       | 1 (1,0) | 102 |
|   |          |  |                                   | ≥ 3. stopnia | 1 (1,0) | 102 |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |          |  |                                   |              |         |     |
| Younes 2012 (EMA 2012)  | BV       | Zator tętnicy płucnej                                | 18,5                              | Ogółem       | 2 (2,0) | 102 |
|   |          |  |                                   | ≥ 3. stopnia | 2 (2,0) | 102 |
|   |          | Odma opłucnowa                                       |                                   | Ogółem       | 2 (2,0) | 102 |
|   |          |  |                                   | ≥ 3. stopnia | 1 (1,0) | 102 |
|   |          | Stan zapalny miąższu płuc (ang. <i>pneumonitis</i> ) |                                   | Ogółem       | 2 (2,0) | 102 |
|   |          |  |                                   | ≥ 3. stopnia | 2 (2,0) | 102 |
|   |          | Krwioplucie  |                                   | Ogółem       | 1 (1,0) | 102 |
|   |          |  |                                   | ≥ 3. stopnia | 1 (1,0) | 102 |
|   |          | Wysięk opłucnowy                                     |                                   | Ogółem       | 1 (1,0) | 102 |
|   |          |  |                                   | ≥ 3. stopnia | 0 (0,0) | 102 |
|   |          | Zapalenie oskrzeli                                   |                                   | Ogółem       | 1 (1,0) | 102 |
|   |          |  |                                   | ≥ 3. stopnia | 0 (0,0) | 102 |
|   |          | Zapalenie płuc                                       |                                   | Ogółem       | 1 (1,0) | 102 |
|   |          |  |                                   | ≥ 3. stopnia | 1 (1,0) | 102 |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |          |  |                                   |              |         |     |
| Younes 2012 (EMA 2012)  | BV       | Ból brzucha  | 18,5                              | Ogółem       | 2 (2,0) | 102 |
|   |          |  |                                   | ≥ 3. stopnia | 2 (2,0) | 102 |
|   |          | Ból nadbrzusza                                       |                                   | Ogółem       | 1 (1,0) | 102 |
|   |          |  |                                   | ≥ 3. stopnia | 1 (1,0) | 102 |
|   |          | Biegunka   |                                   | Ogółem       | 1 (1,0) | 102 |
|   |          |  |                                   | ≥ 3. stopnia | 0 (0,0) | 102 |
|   |          | Krwawe wymioty                                       |                                   | Ogółem       | 1 (1,0) | 102 |

| Badanie  | Leczenie | Punkt końcowy*                 |              | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)   | N       |     |
|--|----------|--------------------------------|--------------|-----------------------------------|---------|---------|-----|
|  |          | Krwotok żołądkowo-jelitowy     | ≥ 3. stopnia |                                   | 1 (1,0) | 102     |     |
|  |          |                                | Ogółem       |                                   | 1 (1,0) | 102     |     |
|  |          | Nudności                       | ≥ 3. stopnia |                                   | 1 (1,0) | 102     |     |
|  |          |                                | Ogółem       |                                   | 1 (1,0) | 102     |     |
|  |          | Perforacja jelit               | ≥ 3. stopnia |                                   | 0 (0,0) | 102     |     |
|  |          |                                | Ogółem       |                                   | 1 (1,0) | 102     |     |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |          |                                |              |                                   |         |         |     |
| Younes 2012 (EMA 2012)                                   | BV       | Złamanie nadgarstka            | Ogółem       | 18,5                              | 1 (1,0) | 102     |     |
|  |          |                                | ≥ 3. stopnia |                                   | 1 (1,0) | 102     |     |
|  |          | Ból w okolicy lędźwiowej       | Ogółem       |                                   | 18,5    | 1 (1,0) | 102 |
|  |          |                                | ≥ 3. stopnia |                                   |         | 0 (0,0) | 102 |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                 |          |                                |              |                                   |         |         |     |
| Younes 2012 (EMA 2012)                                   | BV       | Odmiedniczkowe zapalenie nerek | Ogółem       | 18,5                              | 2 (2,0) | 102     |     |
|  |          |                                | ≥ 3. stopnia |                                   | 2 (2,0) | 102     |     |
|  |          | Zakażenie dróg moczowych       | Ogółem       |                                   | 1 (1,0) | 1 (1,0) | 102 |
|  |          |                                | ≥ 3. stopnia |                                   |         | 1 (1,0) | 102 |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>       |          |                                |              |                                   |         |         |     |
| Younes 2012 (EMA 2012)                                   | BV       | Gorączka                       | Ogółem       | 18,5                              | 2 (2,0) | 102     |     |
|  |          |                                | ≥ 3. stopnia |                                   | 2 (2,0) | 102     |     |

\*nie wymieniono zdarzeń, których nie odnotowano

Źródło: opracowanie własne

W ramach badania *Younes 2012* w dłuższym okresie obserwacji (mediana 33,3 miesiące) raportowano także częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w podgrupach wyodrębnionych ze względu na odpowiedź na leczenie – chorzy w długookresowej remisji, inni chorzy z odpowiedzią na leczenie oraz chorzy bez odpowiedzi na leczenie.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły kolejno u 16,7%, 20,0% oraz 37,9% chorych.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 56.**

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w podgrupach na podstawie badania *Younes 2012* (wraz z publikacją *Gopal 2015*)**

| Badanie (publikacja)                        | Leczenie | Punkt końcowy                        | Mediana okresu obserwacji [mies.]       | n (%) | N         |    |
|---|----------|--------------------------------------|---|-------|-----------|----|
| <b>Ocena w podgrupach</b>                   |          |                                      |   |       |           |    |
| <b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>         |          |                                      |   |       |           |    |
| <i>Younes 2012</i><br>( <i>Gopal 2015</i> ) | BV       | <b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b> | Chorzy w długookresowej remisji*        | 33,3  | 3 (16,7)  | 18 |
|   |          |                                      | Inni chorzy z odpowiedzią na leczenie** |       | 11 (20,0) | 55 |
|   |          |                                      | Chorzy bez odpowiedzi na leczenie***    |       | 11 (37,9) | 29 |

\*podgrupa chorych z CR lub PR, którzy wciąż uczestniczą w badaniu oraz są w remisji bez rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej, innej niż allo-SCT

\*\*podgrupa chorych z CR lub PR w czasie terapii BV, u których następnie stwierdzono progresję choroby lub rozpoczęli nową terapię lub przegrali udział w badaniu z powodu zgonu, wycofania zgody na udział w badaniu, decyzji badacza lub utraty z okresu obserwacji

\*\*\*podgrupa chorych, która nie osiągnęła co najmniej PR w czasie terapii BV

Źródło: opracowanie własne

W przypadku badań oceniających BV zdarzenia niepożądane ogółem (niezależnie od stopnia nasilenia) wystąpiły u niemal wszystkich chorych (98%). W 1., 2., 3., 4. i 5. stopniu nasilenia odnotowano odpowiednio 11%, 32%, 40%, 14% i 1% zdarzeń.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych (niezależnie od stopnia nasilenia) zaliczono neuropatie obwodowe (55%), obwodową neuropatię czuciową (47%), ból głowy (47%), zakażenie górnych dróg oddechowych (37%), nudności (42%), biegunkę (36%), zmęczenie (46%) oraz gorączkę (29%). Zdarzenia, które wystąpiły u 10-25% chorych to neutropenia, powiększenie węzłów chłonnych, zmniejszenie łaknienia, zaburzenia układu nerwowego ogółem, bezsenność, zawroty głowy, duszność, kaszel, wymioty, ból brzucha, zaparcia, świąd, wysypka, łysienie, bóle stawów, mięśni i pleców, dreszcze, nocne poty. Pozostałe zdarzenia wystąpiły u mniej niż 10% chorych.

Do najczęstszych zdarzeń w 2., 3. lub 4. stopniu nasilenia w badaniach oceniających BV zaliczono neutropenię (do 14%), trombocytopenię (do 8%), neuropatie obwodowe (do 20%), obwodową neuropatię czuciową (do 8%). Pozostałe zdarzenia wystąpiły z częstością poniżej 7% chorych.

Dla porównania, w badaniach oceniających komparatory (schemat GEM+VIN oraz allo-SCT) do najczęstszych zdarzeń w 3. lub 4. stopniu nasilenia zaliczono nieprawidłowości



w badaniach laboratoryjnych, które odnotowano nawet u niemal 90% chorych, w tym nieprawidłowy poziom płytek krwi, neutrofilów, leukocytów, hemoglobiny, ALAT i AspAT. Pozostałe zdarzenia niepożądane, z wyjątkiem zakażenia w wyniku neutropenii po 1-2 cyklach leczenia występującego u 27% chorych, raportowano nie częściej niż u 2 chorych.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 57.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań Younes 2012 (publikacja EMA 2012), Cole 2009 i Zinzani 2013**

| Badanie (publikacja)  | Leczenie          | Punkt końcowy <sup>†</sup>  | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)             | N         |         |
|---|-------------------|---|-----------------------------------|-------------------|-----------|---------|
| <b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>   |                   |   |                                   |                   |           |         |
| Younes 2012 (EMA 2012)  | BV                | Zdarzenia niepożądane   | Ogółem                            | 100 (98,0)        | 102       |         |
|   |                   |   | 1. stopnia                        | 11 (10,8)         | 102       |         |
|   |                   |   | 2. stopnia                        | 33 (32,4)         | 102       |         |
|   |                   |   | 3. stopnia                        | 41 (40,2)         | 102       |         |
|   |                   |   | 4. stopnia                        | 14 (13,7)         | 102       |         |
|   |                   |   | 5. stopnia                        | 1 (1,0)†          | 102       |         |
| <b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b> |                   |   |                                   |                   |           |         |
| Cole 2009   | GEM+VIN           | Wtórny nowotwór złośliwy (zespół mielodysplastyczny) <sup>^</sup> | Ogółem                            | 27 <sup>#</sup>   | 1 (3,3)   | 30      |
| <b>Zakażenia i zakażenia pasożytnicze</b>                                   |                   |   |                                   |                   |           |         |
| Zinzani 2013  | BV                | Aspergiloza płuc i wątroby*                                       | 3. lub 4. stopnia                 | 13,2              | 1 (1,5)** | 65      |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>                                   |                   |   |                                   |                   |           |         |
| Younes 2012 (EMA 2012)  | BV                | Neutropenia   | Ogółem                            | 18,5              | 22 (21,6) | 102     |
| Younes 2012   |                   |   | 3. stopnia                        |                   | 14 (13,7) | 102     |
|   |                   |   | 4. stopnia                        | 6 (5,9)           | 102       |         |
|   |                   |   | Zinzani 2013                      | 3. lub 4. stopnia | 13,2      | 3 (4,6) |
| Younes 2012 (EMA 2012)  |                   | Powiększenie węzłów chłonnych                                     | Ogółem                            | 18,5              | 11 (10,8) | 102     |
| Younes 2012   |                   | Trombocytopenia   | Ogółem                            |                   | 8 (7,8)   | 102     |
|   |                   |   | ≥3. stopnia                       |                   | 8 (7,8)   | 102     |
| Zinzani 2013  | 3. lub 4. stopnia |   | 13,2                              | 3 (4,6)           | 65        |         |

| Badanie (publikacja)                | Leczenie                     | Punkt końcowy <sup>†</sup>                   |                                  | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)           | N                      |
|-------------------------------------|------------------------------|--|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------|------------------------|
| Younes 2012                         |                              | Niedokrwistość                               |                                  | ≥3. stopnia                       | 18,5            | 6 (5,9)                |
|                                     |                              | Gorączka neutropeniczna                      |                                  |                                   |                 | 0 (0,0)                |
| Cole 2009                           | GEM+VIN                      | Zakażenie w wyniku neutropenii <sup>^^</sup> | 1-2 cykle                        | 3. lub 4. stopnia                 | 27 <sup>#</sup> | 8 (26,7)               |
|                                     |                              |  | 3-4 cykle                        |                                   |                 | 2 (9,5)                |
|                                     |                              |  | 5-6 cykli                        |                                   |                 | 1 (12,5)               |
|                                     |                              | Gorączka neutropeniczna                      | 1-2 cykle                        | 3. lub 4. stopnia                 |                 | 2 (6,7) <sup>##</sup>  |
|                                     |                              |  | 3-4 cykle                        |                                   |                 | 2 (9,5) <sup>##</sup>  |
|                                     |                              |  | 5-6 cykli                        |                                   |                 | 1 (12,5) <sup>##</sup> |
|                                     |                              | Nieprawidłowe stężenie bilirubiny            | 1-2 cykle                        | 3. lub 4. stopnia                 |                 | 2 (6,7)                |
|                                     |                              |  | 3-4 cykle                        |                                   |                 | 0 (0,0)                |
|                                     |                              |  | 5-6 cykli                        |                                   |                 | 2 (25,0)               |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania |                              |  |                                  |                                   |                 |                        |
| Younes 2012 (EMA 2012)              | BV                           | Zmniejszenie łaknienia                       |                                  | Ogółem                            | 18,5            | 11 (10,8)              |
| Zinzani 2013                        |                              | Cukrzyca                                     |                                  | 3. lub 4. stopnia                 | 13,2            | 1 (1,5)                |
| Cole 2009                           | GEM+VIN                      | Odwodnienie                                  | 1-2 cykle                        | 3. lub 4. stopnia                 | 27 <sup>#</sup> | 0 (0,0)                |
|                                     |                              |  | 3-4 cykle                        |                                   |                 | 0 (0,0)                |
|                                     |                              |  | 5-6 cykli                        |                                   |                 | 1 (12,5)               |
| Zaburzenia układu nerwowego         |                              |  |                                  |                                   |                 |                        |
| Zinzani 2013                        | BV                           | Zaburzenia układu nerwowego ogółem           |                                  | Ogółem                            | 13,2            | 14 (21,5)              |
| Younes 2012                         |                              | Neuropatie obwodowe                          | Ogółem                           |                                   | 18,5            | 56 (54,9)              |
|                                     |                              |  | 2. stopnia                       |                                   |                 | 20 (19,6)              |
|                                     |                              |  | 3. stopnia                       |                                   |                 | 11 (10,7)              |
|                                     |                              |  | 4. stopnia                       |                                   |                 | 0 (0,0)                |
| Zinzani 2013                        |                              | 3. lub 4. stopnia <sup>**</sup>              |                                  | 13,2                              | 4 (6,2)         |                        |
| Younes 2012 (EMA 2012)              |                              | Obwodowa neuropatia czuciowa                 |                                  | Ogółem                            | 18,5            | 48 (47,1)              |
| Zinzani 2013                        |                              | Obwodowa neuropatia czuciowa                 | 1. lub 2. stopnia                |                                   | 13,2            | 9 (13,8)               |
|                                     |                              |  | 3. lub 4. stopnia <sup>***</sup> |                                   | 13,2            | 5 (7,7) <sup>*</sup>   |
| Younes 2012                         | Obwodowa neuropatia czuciowa | 3. stopnia                                   |                                  | 18,5                              | 8 (7,8)         |                        |
|                                     |                              | 4. stopnia                                   |                                  |                                   | 0 (0,0)         |                        |
| Cole 2009                           | GEM+VIN                      | Neuropatia czuciowa                          | 1-2 cykle                        | 3. lub 4. stopnia                 | 27 <sup>#</sup> | 0 (0,0)                |
|                                     |                              |  | 3-4 cykle                        |                                   |                 | 0 (0,0)                |
|                                     |                              |  | 5-6 cykli                        |                                   |                 | 0 (0,0)                |

| Badanie (publikacja)  | Leczenie | Punkt końcowy <sup>†</sup>             |            | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)           | N                     |     |
|---|----------|--|------------|-----------------------------------|-----------------|-----------------------|-----|
| Younes 2012   | BV       | Obwodowa neuropatia ruchowa            | 3. stopnia | 18,5                              | 1 (1,0)         | 102                   |     |
|   |          |  | 4. stopnia |                                   | 0 (0,0)         | 102                   |     |
| Cole 2009   | GEM+VIN  | Neuropatia ruchowa                     | 1-2 cykle  | 3. lub 4. stopnia                 | 27 <sup>#</sup> | 0 (0,0)               | 30  |
|   |          |  | 3-4 cykle  |                                   |                 | 0 (0,0)               | 21  |
|   |          |  | 5-6 cykli  |                                   |                 | 0 (0,0)               | 8   |
| Younes 2012 (EMA 2012)  | BV       | Ból głowy                              |            | Ogółem                            | 18,5            | 48 (47,1)             | 102 |
| Cole 2009   | GEM+VIN  | Ból głowy                              | 1-2 cykle  | 3. lub 4. stopnia                 | 27 <sup>#</sup> | 1 (3,3)               | 30  |
|   |          |  | 3-4 cykle  |                                   |                 | 0 (0,0)               | 21  |
|   |          |  | 5-6 cykli  |                                   |                 | 1 (12,5)              | 8   |
| Younes 2012 (EMA 2012)  | BV       | Bezsenność                             |            | Ogółem                            | 18,5            | 14 (13,7)             | 102 |
|   |          | Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i> ) |            |                                   |                 | 11 (10,8)             | 102 |
| <b>Zaburzenia serca</b>   |          |  |            |                                   |                 |                       |     |
| Younes 2012 (EMA 2012)  | BV       | Duszność                               |            | Ogółem                            | 18,5            | 13 (12,7)             | 102 |
| Cole 2009   | GEM+VIN  | Duszność                               | 1-2 cykl   | 3. lub 4. stopnia                 | 27 <sup>#</sup> | 0 (0,0)               | 30  |
|   |          |  | 3-4 cykl   |                                   |                 | 0 (0,0)               | 21  |
|   |          |  | 5-6 cykl   |                                   |                 | 2 (25,0)              | 8   |
|   |          | Ból w klatce piersiowej                | 1-2 cykle  | 3. lub 4. stopnia                 |                 | 0 (0,0)               | 30  |
|   |          |  | 3-4 cykle  |                                   |                 | 0 (0,0)               | 21  |
|   |          |  | 5-6 cykli  |                                   |                 | 1 (12,5)              | 8   |
|   |          | Wysiłek osierdziowy                    | 1-2 cykle  | 3. lub 4. stopnia                 |                 | 0 (0,0)               | 30  |
|   |          |  | 3-4 cykle  |                                   |                 | 1 (4,8) <sup>^^</sup> | 21  |
|   |          |  | 5-6 cykli  |                                   |                 | 1 (12,5)              | 8   |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>  |          |  |            |                                   |                 |                       |     |
| Cole 2009   | GEM+VIN  | Nadciśnienie                           | 1-2 cykle  | 3. lub 4. stopnia                 | 27 <sup>#</sup> | 0 (0,0)               | 30  |
|   |          |  | 3-4 cykle  |                                   |                 | 0 (0,0)               | 21  |
|   |          |  | 5-6 cykli  |                                   |                 | 0 (0,0)               | 8   |
|   |          | Niedociśnienie                         | 1-2 cykle  | 3. lub 4. stopnia                 |                 | 0 (0,0)               | 30  |
|   |          |  | 3-4 cykle  |                                   |                 | 0 (0,0)               | 21  |
|   |          |  | 5-6 cykli  |                                   |                 | 1 (12,5)              | 8   |
|   |          | Zakrzepica/zakrzep/zator               | 1-2 cykle  | 3. lub 4. stopnia                 |                 | 0 (0,0)               | 30  |
|   |          |  | 3-4 cykle  |                                   |                 | 1 (4,8)               | 21  |
|   |          |  | 5-6 cykli  |                                   |                 | 0 (0,0)               | 8   |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |          |  |            |                                   |                 |                       |     |
| Younes 2012   | BV       | Kaszel                                 |            | Ogółem                            | 18,5            | 21 (20,6)             | 102 |

| Badanie (publikacja)                        | Leczenie | Punkt końcowy <sup>†</sup>                  |                | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)           | N                 |                 |         |    |
|---|----------|---|----------------|-----------------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|---------|----|
| (EMA 2012)                                  |          | <b>Zakażenie górnych dróg oddechowych</b>   |                |                                   | 38 (37,3)       | 102               |                 |         |    |
| Cole 2009                                   | GEM+VIN  | <b>Niedotlenienie</b>                       | 1-2 cykle      | 3. lub 4. stopnia                 | 27 <sup>#</sup> | 0 (0,0)           | 30              |         |    |
|   |          |   | 3-4 cykle      |                                   |                 | 0 (0,0)           | 21              |         |    |
|   |          |   | 5-6 cykli      |                                   |                 | 1 (12,5)          | 8               |         |    |
|   |          | <b>Wysięk opłucnowy, niezłośliwy</b>        | 1-2 cykle      | 3. lub 4. stopnia                 |                 | 0 (0,0)           | 30              |         |    |
|   |          |   | 3-4 cykle      |                                   |                 | 0 (0,0)           | 21              |         |    |
|   |          |   | 5-6 cykli      |                                   |                 | 1 (12,5)          | 8               |         |    |
|   |          | <b>Zapalenie płuc / przesączanie płucne</b> | 1-2 cykle      | 3. lub 4. stopnia                 |                 | 0 (0,0)           | 30              |         |    |
|   |          |   | 3-4 cykle      |                                   |                 | 0 (0,0)           | 21              |         |    |
|   |          |   | 5-6 cykli      |                                   |                 | 1 (12,5)          | 8               |         |    |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>           |          |   |                |                                   |                 |                   |                 |         |    |
| Younes 2012 (EMA 2012)                      | BV       | <b>Nudności</b>                             |                | Ogółem                            | 18,5            | 43 (42,2)         | 102             |         |    |
| Younes 2012                                 |          |   |                | 3. stopnia                        |                 | 0 (0,0)           | 102             |         |    |
|   |          |   |                | 4. stopnia                        |                 | 0 (0,0)           | 102             |         |    |
| Younes 2012 (EMA 2012)                      |          | <b>Biegunka</b>                             |                | Ogółem                            |                 | 37 (36,3)         | 102             |         |    |
| Younes 2012                                 |          |   |                | 3. stopnia                        |                 | 1 (1,0)           | 102             |         |    |
|   |          |   |                | 4. stopnia                        |                 | 0 (0,0)           | 102             |         |    |
| Younes 2012 (EMA 2012)                      |          | <b>Wymioty</b>                              |                | Ogółem                            |                 | 22 (21,6)         | 102             |         |    |
| Younes 2012                                 |          |   |                | 3. stopnia                        |                 | 0 (0,0)           | 102             |         |    |
|   |          |   |                | 4. stopnia                        |                 | 0 (0,0)           | 102             |         |    |
| Cole 2009                                   |          | GEM+VIN                                     | <b>Wymioty</b> | 1-2 cykle                         |                 | 3. lub 4. stopnia | 27 <sup>#</sup> | 1 (3,3) | 30 |
|   |          |   |                | 3-4 cykle                         |                 |                   |                 | 0 (0,0) | 21 |
|   |          |   |                | 5-6 cykli                         |                 |                   |                 | 0 (0,0) | 8  |
| Younes 2012 (EMA 2012)                      | BV       | <b>Ból brzucha</b>                          |                | Ogółem                            | 18,5            | 17 (16,7)         | 102             |         |    |
|   |          | <b>Zaparcia</b>                             |                | Ogółem                            | 18,5            | 16 (15,7)         | 102             |         |    |
| Cole 2009                                   | GEM+VIN  | <b>Zaparcia</b>                             | 1-2 cykle      | 3. lub 4. stopnia                 | 27 <sup>#</sup> | 0 (0,0)           | 30              |         |    |
|   |          |   | 3-4 cykle      |                                   |                 | 0 (0,0)           | 21              |         |    |
|   |          |   | 5-6 cykli      |                                   |                 | 0 (0,0)           | 8               |         |    |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b> |          |   |                |                                   |                 |                   |                 |         |    |
| Younes 2012 (EMA 2012)                      | BV       | <b>Świąd</b>                                |                | Ogółem                            | 18,5            | 16 (15,7)         | 102             |         |    |
| Younes 2012                                 |          |   |                | 3. stopnia                        |                 | 0 (0,0)           | 102             |         |    |
|   |          |   |                | 4. stopnia                        |                 | 0 (0,0)           | 102             |         |    |
| Younes 2012                                 |          | <b>Wysypka</b>                              |                | Ogółem                            |                 | 14 (13,7)         | 102             |         |    |

| Badanie (publikacja)                                     | Leczenie   | Punkt końcowy <sup>†</sup>               |             | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)           | N                 |                 |         |    |
|--|------------|--|-------------|-----------------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|---------|----|
| (EMA 2012)   |            | Łysienie                                 |             |                                   | 13 (12,7)       | 102               |                 |         |    |
| Younes 2012  | Ogółem     |  |             |                                   | 0 (0,0)         | 102               |                 |         |    |
|  | 3. stopnia |  |             |                                   | 0 (0,0)         | 102               |                 |         |    |
|  |            | 4. stopnia                               |             |                                   | 0 (0,0)         | 102               |                 |         |    |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |            |  |             |                                   |                 |                   |                 |         |    |
| Younes 2012 (EMA 2012)                                   | BV         | Bóle stawów                              |             | 18,5                              | Ogółem          | 19 (18,6)         | 102             |         |    |
| Younes 2012  |            |  |             |                                   | 3. stopnia      | 0 (0,0)           | 102             |         |    |
| Younes 2012  |            |  |             |                                   | 4. stopnia      | 0 (0,0)           | 102             |         |    |
| Younes 2012 (EMA 2012)                                   |            | Bóle mięśni                              |             |                                   | Ogółem          | 17 (16,7)         | 102             |         |    |
| Younes 2012  |            |  |             |                                   | 3. stopnia      | 0 (0,0)           | 102             |         |    |
| Younes 2012  |            |  |             |                                   | 4. stopnia      | 0 (0,0)           | 102             |         |    |
| Younes 2012 (EMA 2012)                                   |            | Ból pleców                               |             |                                   | Ogółem          | 14 (13,7)         | 102             |         |    |
| Younes 2012 (EMA 2012)                                   |            | Dreszcze                                 |             |                                   |                 | 13 (12,7)         | 102             |         |    |
| Younes 2012 (EMA 2012)                                   |            | Ból kończyn                              |             |                                   |                 | 10 (9,8)          | 102             |         |    |
| Cole 2009  |            | GEM+VIN                                  | Ból kończyn |                                   | 1-2 cykle       | 3. lub 4. stopnia | 27 <sup>#</sup> | 1 (3,3) | 30 |
|  |            |  |             |                                   | 3-4 cykle       |                   |                 | 0 (0,0) | 21 |
|  |            |  |             |                                   | 5-6 cykli       |                   |                 | 0 (0,0) | 8  |
| <b>Zaburzenia ogóle i stany w miejscu podania</b>        |            |  |             |                                   |                 |                   |                 |         |    |
| Younes 2012 (EMA 2012)                                   | BV         | Zmęczenie                                |             | 18,5                              | Ogółem          | 47 (46,1)         | 102             |         |    |
| Younes 2012  |            |  |             |                                   | 3. stopnia      | 2 (2,0)           | 102             |         |    |
| Younes 2012  |            |  |             |                                   | 4. stopnia      | 0 (0,0)           | 102             |         |    |
| Cole 2009  | GEM+VIN    | Zmęczenie                                | 1-2 cykle   | 3. lub 4. stopnia                 | 27 <sup>#</sup> | 0 (0,0)           | 30              |         |    |
|  |            |  | 3-4 cykle   |                                   |                 | 0 (0,0)           | 21              |         |    |
|  |            |  | 5-6 cykli   |                                   |                 | 1 (12,5)          | 8               |         |    |
| Younes 2012 (EMA 2012)                                   | BV         | Gorączka                                 |             | 18,5                              | Ogółem          | 30 (29,4)         | 102             |         |    |
| Younes 2012  |            |  |             |                                   | 3. stopnia      | 2 (2,0)           | 102             |         |    |
| Younes 2012  |            |  |             |                                   | 4. stopnia      | 0 (0,0)           | 102             |         |    |
| Younes 2012 (EMA 2012)                                   |            | Nocne poty                               |             |                                   | Ogółem          | 12 (11,8)         | 102             |         |    |
| Cole 2009  | GEM+VIN    | Gorączka (bez neutropenii) <sup>##</sup> | 1-2 cykle   | 3. lub 4. stopnia                 | 27 <sup>#</sup> | 1 (3,3)           | 30              |         |    |
|  |            |  | 3-4 cykle   |                                   |                 | 0 (0,0)           | 21              |         |    |
|  |            |  | 5-6 cykli   |                                   |                 | 0 (0,0)           | 8               |         |    |
|  |            | Nieprawidłowy poziom płytek krwi         | 1-2 cykle   | 3. lub 4. stopnia                 |                 | 26 (86,7)         | 30              |         |    |
|  |            |  | 3-4 cykle   |                                   |                 | 17 (81,0)         | 21              |         |    |
|  |            |  | 5-6 cykli   |                                   |                 | 6 (75,0)          | 8               |         |    |

| Badanie (publikacja)                                  | Leczenie  | Punkt końcowy <sup>†</sup>       |           |                   | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)     | N  |
|---|-----------|----------------------------------|-----------|-------------------|-----------------------------------|-----------|----|
|   |           | Nieprawidłowy poziom neutrofilów | 1-2 cykle | 3. lub 4. stopnia |                                   | 23 (76,7) | 30 |
|   |           |                                  | 3-4 cykle |                   |                                   | 15 (71,4) | 21 |
|   |           |                                  | 5-6 cykli |                   |                                   | 6 (75,0)  | 8  |
|   |           | Nieprawidłowy poziom leukocytów  | 1-2 cykle | 3. lub 4. stopnia |                                   | 22 (73,3) | 30 |
|   |           |                                  | 3-4 cykle |                   |                                   | 15 (71,4) | 21 |
|   |           |                                  | 5-6 cykli |                   |                                   | 6 (75,0)  | 8  |
|   |           | Nieprawidłowy poziom hemoglobiny | 1-2 cykle | 3. lub 4. stopnia |                                   | 15 (50,0) | 30 |
|   |           |                                  | 3-4 cykle |                   |                                   | 11 (52,4) | 21 |
|   |           |                                  | 5-6 cykli |                   |                                   | 4 (50,0)  | 8  |
|   |           | Nieprawidłowy poziom ALAT        | 1-2 cykle | 3. lub 4. stopnia |                                   | 10 (33,3) | 30 |
|   |           |                                  | 3-4 cykle |                   |                                   | 5 (23,8)  | 21 |
|   |           |                                  | 5-6 cykli |                   |                                   | 1 (12,5)  | 8  |
|   |           | Nieprawidłowy poziom AspAT       | 1-2 cykle | 3. lub 4. stopnia |                                   | 5 (16,7)  | 30 |
|   |           |                                  | 3-4 cykle |                   |                                   | 0 (0,0)   | 21 |
|   |           |                                  | 5-6 cykli |                   |                                   | 0 (0,0)   | 8  |
|   |           | Zapalenie błon śluzowych         | 1-2 cykle | 3. lub 4. stopnia |                                   | 1 (3,3)   | 30 |
|   |           |                                  | 3-4 cykle |                   |                                   | 0 (0,0)   | 21 |
|   |           |                                  | 5-6 cykli |                   |                                   | 1 (12,5)  | 8  |
| Nieprawidłowy poziom glukozy                          | 1-2 cykle | 3. lub 4. stopnia                | 0 (0,0)   | 30                |                                   |           |    |
|   | 3-4 cykle |                                  | 0 (0,0)   | 21                |                                   |           |    |
|   | 5-6 cykli |                                  | 1 (12,5)  | 8                 |                                   |           |    |
| Nieprawidłowa zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla | 1-2 cykle | 3. lub 4. stopnia                | 0 (0,0)   | 30                |                                   |           |    |
|   | 3-4 cykle |                                  | 1 (4,8)   | 21                |                                   |           |    |
|   | 5-6 cykli |                                  | 0 (0,0)   | 8                 |                                   |           |    |

\* u jednego z tych chorych (1,5%) wystąpiła także ruchowa neuropatia obwodowa stopnia 4.

\*\*neuropatia obwodowa ustąpiła całkowicie lub częściowo u 90% chorych w czasie 12 tygodni (mediana)

\*\*\*związek między zdarzeniem a leczeniem nie jest jasny

# czas zbierania danych

## zdarzenie wystąpiło bez wyraźnej przyczyny (brak udokumentowanego zakażenia)

^u chorego po pierwszym cyklu leczenia stwierdzono opóźnienie przywrócenia prawidłowej liczby płytek krwi i podjęto decyzję o jego wykluczeniu z badania celem zastosowania u chorego terapii alternatywnej. Po 2 miesiącach rozpoznano u chorego zespół mielodysplastyczny i wykonano przeszczepienie

^^w tym udokumentowane, zapalenie ucha zewnętrznego, zapalenie opon mózgowych, zapalenie dziąseł, zapalenie zatok, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie dróg moczowych, zakażenie w miejscu wprowadzenia cewnika, zakażenie rany. U niektórych chorych raportowano więcej niż jedno ww. zdarzenie

^^^2 tygodnie po 4. cyklu leczenia u chorej stwierdzono obrzęk oraz zwiększenie masy ciała, które doprowadziły do rozwoju wysięku osierdziowego. Pomimo odsączenia płynu i podjęcia leczenia chirurgicznego po kolejnym cyklu chemioterapii odnotowano ponowne wystąpienie wysięku

osiedziowego, a także obustronnego wysieku opłucnowego. Jednocześnie w badaniu radiograficznym stwierdzono u chorej uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) oraz podjęto decyzję o zaprzestaniu podawania schematu chemioterapii GEM+VIN. Zdarzenie to prawdopodobnie związane było z uprzednio zastosowaną radioterapią.

†zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji *EMA 2012* po dacie odcięcia nie odnotowano u chorych uczestniczących w badaniu żadnych dodatkowych ciężkich zdarzeń niepożądanych

Źródło: opracowanie własne

W ramach badania *Younes 2012* raportowano także częstość występowania zdarzeń niepożądanych w podgrupach wyodrębnionych ze względu na odpowiedź na leczenie – chorzy w długookresowej remisji, inni chorzy z odpowiedzią na leczenie oraz chorzy bez odpowiedzi na leczenie.

Zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia wystąpiły kolejno u 61,%, 50,9% oraz 58,6%. Natomiast neuropatia obwodowa u 72,2%, 50,9% i 51,7%.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 58.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w podgrupach na podstawie badania *Younes 2012* (wraz z publikacją *Gopal 2015*)**

| Badanie (publikacja)                        | Leczenie | Punkt końcowy   |   | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)     | N  |
|---|----------|---|---|-----------------------------------|-----------|----|
| <b>Ocena w podgrupach</b>                   |          |   |   |                                   |           |    |
| <b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>         |          |   |   |                                   |           |    |
| <i>Younes 2012</i><br>( <i>Gopal 2015</i> ) | BV       | <b>Zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia</b> | Chorzy w długookresowej remisji*        | 33,3                              | 11 (61,1) | 18 |
|   |          |   | Inni chorzy z odpowiedzią na leczenie** |                                   | 28 (50,9) | 55 |
|   |          |   | Chorzy bez odpowiedzi na leczenie***    |                                   | 17 (58,6) | 29 |
|   |          | <b>Neuropatia obwodowa</b>                                      | Chorzy w długookresowej remisji         |                                   | 13 (72,2) | 18 |
|   |          |   | Inni chorzy z odpowiedzią na leczenie   |                                   | 28 (50,9) | 55 |
|   |          |   | Chorzy bez odpowiedzi na leczenie       |                                   | 15 (51,7) | 29 |

\*podgrupa chorych z CR lub PR, którzy wciąż uczestniczą w badaniu oraz są w remisji bez rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej, innej niż allo-SCT

\*\*podgrupa chorych z CR lub PR w czasie terapii BV, u których następnie stwierdzono progresję choroby lub rozpoczęli nową terapię lub przegrali udział w badaniu z powodu zgonu, wycofania zgody na udział w badaniu, decyzji badacza lub utraty z okresu obserwacji

\*\*\*podgrupa chorych, która nie osiągnęła co najmniej PR w czasie terapii BV

Źródło: opracowanie własne

## **4.8. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w populacji mieszanej (dorośli i dzieci)**

Ocenę bezpieczeństwa BV w populacji mieszanej (dorośli i dzieci) wykonano na podstawie 4 badań jednoramiennych dla BV: *Salihoglu 2014*, *Yang 2014*, *Zinzani 2013* oraz *Younes 2012* (w tym publikacja *EMA 2012* i *Gopal 2015*), a także 1 badania oceniającego chemioterapię w schemacie GEM+VIN (badanie *Cole 2009*) oraz 3 badań oceniających allo-SCT (badania *Marcais 2013*, *Devetten 2010*, *Sureda 2008*).

Należy podkreślić, iż ze względu na duże różnice w okresach obserwacji porównanie profili bezpieczeństwa BV z chemioterapią lub allo-SCT jest utrudnione.

W ramach analizowanych badań nie przedstawiono danych na temat częstości występowania zgonów związanych z leczeniem u chorych leczonych BV. Natomiast w badaniu oceniającym GEM+VIN nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem, a u chorych leczonych allo-SCT zgon wystąpił u od 3 do 36%.

Ciężkie działania niepożądane ogółem odnotowano u 14% chorych stosujących BV w odniesieniu do okresu obserwacji wynoszącego 18,5 mies. Najczęściej (2% chorych) występowały gorączka i polineuropatia demielinizacyjna. Pozostałe ciężkie działania niepożądane wystąpiły zaledwie u 1% chorych. Z kolei działania niepożądane ogółem wystąpiły u 92% chorych. Najczęściej raportowano (niezależnie od stopnia nasilenia) neutropenię (do 28%), obwodową neuropatię czuciową (42%), neuropatię obwodową (31%), nudności (do 35%), wymioty (do 26%), łysienie (do 21%), bóle mięśni (do 26%), ból kończyny (21%) zmęczenie (do 50%). Pozostałe działania niepożądane niezależnie od stopnia nasilenia (obwodowa neuropatia ruchowa, biegunka, zaparcia, świąd, skurcze mięśni, bóle stawów oraz gorączka) wystąpiły u 10- 20% chorych. Do najczęstszych działań w 3. lub 4. stopniu nasilenia zaliczono neutropenię (do 32%) oraz trombocytopenię (14%). Pozostałe działania wystąpiły u nie więcej niż 5% chorych. Dla porównania u chorych poddanych allo-SCT – najczęstszym działaniem niepożądanym była GVHD, która wystąpiła u prawie 50% chorych. Jednoroczna i dwuletnia skumulowana częstość występowania przewlekłej GVHD wynosiła niemal 70%.



U chorych leczonych BV ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane w czasie 18,5 mies. obserwacji wystąpiły u 25%, przy czym zdarzenia w co najmniej 3. stopniu nasilenia odnotowano u 24% chorych. Najczęściej (1-2% chorych) obserwowano polineuropatię demielinizacyjną, zator tętnicy płucnej, stan zapalny mięszu płuc, ból brzucha, odmiedniczkowe zapalenie nerek, gorączkę (wszystkie zdarzenia niezależnie od stopnia nasilenia oraz w co najmniej 3. stopniu nasilenia) oraz odnę opłucnową (niezależnie od stopnia nasilenia). Z kolei zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano niemal u wszystkich chorych leczonych BV. Najczęściej obserwowano (niezależnie od stopnia nasilenia) neuropatie obwodowe (55%), obwodową neuropatię czuciową (47%), ból głowy (47%), zakażenie górnych dróg oddechowych (37%), nudności (42%), biegunkę (36%), zmęczenie (46%) oraz gorączkę (29%). Zdarzenia, które wystąpiły u 10-25% chorych to neutropenia, powiększenie węzłów chłonnych, zmniejszenie łaknienia, zaburzenia układu nerwowego ogółem, bezsenność, zawroty głowy, duszność, kaszel, wymioty, ból brzucha, zaparcia, świąd, wysypka, łysienie, bóle stawów, mięśni i pleców, dreszcze, nocne poty. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych w 2., 3. lub 4. stopniu nasilenia w badaniach oceniających BV zaliczono neutropenię (do 14%), trombocytopenię (do 8%), neuropatie obwodowe (do 20%) oraz obwodową neuropatię czuciową (do 8%). Dla porównania, u chorych leczonych GEM+VIN oraz allo-SCT w 3. lub 4. stopniu nasilenia najczęściej występowały nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, które wystąpiły maksymalnie u niemal 90% chorych. Pozostałe zdarzenia niepożądane, poza zakażeniem w wyniku neutropenii po 1-2 cyklach leczenia występującego u 27% chorych, raportowano u mniej niż u 2 chorych.

Mimo że neuropatia obwodowa była często występującym zdarzeniem niepożądany u chorych leczonych BV, należy pamiętać, że jest ona powszechna w przypadku leków hamujących podział mikrotubul. Chorzy uczestniczący w badaniu z uwagi na ekspozycję na wcześniejsze złożone leczenie chemioterapeutyczne mogli być predysponowani do rozwoju neuropatii obwodowej.

---

## 5. Dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin u chorych na HL

Dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie 1 badania: *Younes 2010*. Jest to badanie I fazy – eskalacji dawki w ramach, którego wykorzystano wyłącznie wyniki dla populacji chorych przyjmującej BV w analizowanej dawce, tj 1,8 mg/kg.

Ze względu na metodologię badania *Younes 2010*, którego głównym celem było określenie maksymalnej tolerowanej dawki leku, analiza wyników pochodzących z tego badania powinna być traktowana jako dodatkowa ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa BV.

W dodatkowej ocenie umieszczono również wyniki z badania *AETHERA*. Zostało ono włączone, ponieważ przedstawiono w nim wyniki z niezakończonego badania dotyczącego ocenianej technologii z grupą kontrolną, w którym porównano leczenie z wykorzystaniem BV w skojarzeniu z najlepszą terapią wspomagającą względem placebo w skojarzeniu z najlepszą terapią wspomagającą. Należy jednak zauważyć, iż w badaniu tym BV zastosowano jako terapię konsolidacyjną po ASCT w populacji chorych na HL z ryzykiem nawrotu lub progresji choroby (chorzy z co najmniej jednym z następujących czynników ryzyka: pierwotnie oporna postać HL (brak całkowitej remisji w ocenie badacza), nawrót choroby w czasie krótszym niż 12 miesięcy po odpowiedzi na leczenie I linii, pozawęzłowe umiejscowienie zmian w czasie nawrotu choroby przed przeprowadzeniem chemioterapii ratunkowej zastosowanej przed przeszczepieniem).

Ponadto, w rozdziale tym zaprezentowano również wyniki z badań *Chen 2014* oraz *Chen 2012*, które dotyczyły oceny zastosowania BV jako terapii ratunkowej z następującym po nim przeszczepieniem allogenicznym.

---

## 5.1. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w populacji dorosłych na podstawie badania I fazy (eskalacji dawki)

### 5.1.1. Ocena skuteczności

W ramach oceny skuteczności brentuksymabu vedotin w populacji dorosłych na podstawie wyników badania *Younes 2010* dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 33 miesiące, analizowano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ częstość występowania odpowiedzi na leczenie:
  - ⊕ obiektywna odpowiedź;
  - ⊕ całkowita odpowiedź;
  - ⊕ częściowa odpowiedź;
  - ⊕ stabilizacja choroby;
  - ⊕ progresja choroby.

Wyniki przedstawiono w rozdziale poniżej.

#### 5.1.1.1. Odpowiedź na leczenie

W badaniu *Younes 2010* odpowiedź na leczenie oceniano za pomocą wyników obrazowania radiologicznego. W protokole badania dołączonym do publikacji wskazano, iż możliwe było zastosowanie badania TK lub PET/TK oraz ewentualnie RM (rezonansu magnetycznego).

W omawianym badaniu wykazano, że obiektywna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 66,7% chorych (według oceny niezależnych recenzentów), natomiast w ocenie badaczy ORR odnotowano u 50% chorych.

Całkowitą odpowiedź osiągnęło 33,3% chorych, natomiast częściową odpowiedź 16,7%. Jednocześnie stabilizację choroby wykazano u 41,7% chorych. Tymczasem progresja choroby nastąpiła jedynie u 1 chorego (8,3%).

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 59.**

**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania *Younes 2010***

| Badanie            | Punkt końcowy |                                   | Mediana okresu obserwacji [mies.] | BV       |    |
|--------------------|---------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------|----|
|                    |               |                                   |                                   | n (%)    | N  |
| <i>Younes 2010</i> | ORR           | W ocenie niezależnych recenzentów | 33                                | 8 (66,7) | 12 |
|                    |               | W ocenie badaczy                  |                                   | 6 (50,0) |    |
|                    | CR            |                                   |                                   | 4 (33,3) | 12 |
|                    | PR            |                                   |                                   | 2 (16,7) | 12 |
|                    | SD            |                                   |                                   | 5 (41,7) | 12 |
|                    | PD            |                                   |                                   | 1 (8,3)  | 12 |

Źródło: opracowanie własne

### 5.1.2. Ocena bezpieczeństwa

W ramach oceny bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w populacji dorosłych na podstawie wyników badania *Younes 2010* dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 33 miesiące, analizowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Wyniki przedstawiono w rozdziale poniżej.

#### 5.1.2.1. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *Younes 2010* ciężkie zdarzenia niepożądane 3. stopnia wystąpiły łącznie u 3 chorych (odnotowano po 1 przypadku omdlenia, aspergilozy i reakcji anafilaktycznej).

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym był spadek całkowitej liczby limfocytów 3. stopnia, który raportowano u 4 chorych (33,3%). Ponadto odnotowano pojedyncze przypadki (1-3 chorych) zdarzeń niepożądanych, głównie 1. lub 2. stopnia, w odniesieniu do poszczególnych kategorii zaburzeń lub nie odnotowano ich występowania.

Zestawienie szczegółowych danych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 60.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *Younes 2010***

| Badanie                              | Punkt końcowy                            |              | Mediana okresu obserwacji [mies.] | BV      |    |
|--------------------------------------|--|--------------|-----------------------------------|---------|----|
|                                      |  |              |                                   | n (%)   | N  |
| <b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b> |  |              |                                   |         |    |
| <i>Younes 2010</i>                   | Ciężkie zdarzenia niepożądane 3. stopnia | Aspergiloza* | 33                                | 1 (8,3) | 12 |
|                                      |  | Omdlenia*    |                                   | 1 (8,3) | 12 |

| Badanie   | Punkt końcowy                             |                                | Mediana okresu obserwacji [mies.] | BV       |    |
|---|---|--------------------------------|-----------------------------------|----------|----|
|   |   |                                |                                   | n (%)    | N  |
|   |   | <b>Reakcja anafilaktyczna*</b> |                                   | 1 (8,3)  | 12 |
| <b>Zdarzenia niepożądane<sup>#</sup></b>                              |   |                                |                                   |          |    |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>                             |   |                                |                                   |          |    |
| Younes 2010   | <b>Trombocytopenia 4. stopnia**</b>       |                                | 33                                | 1 (8,3)  | 12 |
|   | <b>Neutropenia</b>                        | 1. stopnia                     |                                   | 0 (0,0)  | 12 |
|   |   | 2. stopnia                     |                                   | 3 (25,0) | 12 |
|   |   | 3. stopnia                     |                                   | 1 (8,3)  | 12 |
|   | <b>Niedokrwistość</b>                     | 1. stopnia                     |                                   | 0 (0,0)  | 12 |
|   |   | 2. stopnia                     |                                   | 0 (0,0)  | 12 |
|   |   | 3. stopnia                     |                                   | 0 (0,0)  | 12 |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>  |   |                                |                                   |          |    |
| Younes 2010   | <b>Bezsenność</b>                         | 1. stopnia                     | 33                                | 0 (0,0)  | 12 |
|   |   | 2. stopnia                     |                                   | 0 (0,0)  | 12 |
|   |   | 3. stopnia                     |                                   | 0 (0,0)  | 12 |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                    |   |                                |                                   |          |    |
| Younes 2010   | <b>Neuropatia obwodowa</b>                | 1. stopnia                     | 33                                | 2 (16,7) | 12 |
|   |   | 2. stopnia                     |                                   | 2 (16,7) | 12 |
|   |   | 3. stopnia                     |                                   | 0 (0,0)  | 12 |
|   | <b>Ból głowy</b>                          | 1. stopnia                     |                                   | 3 (25,0) | 12 |
|   |   | 2. stopnia                     |                                   | 0 (0,0)  | 12 |
|   |   | 3. stopnia                     |                                   | 0 (0,0)  | 12 |
| <b>Zaburzenia serca</b>   |   |                                |                                   |          |    |
| Younes 2010   | <b>Częstoskurcz</b>                       | 1. stopnia                     | 33                                | 0 (0,0)  | 12 |
|   |   | 2. stopnia                     |                                   | 0 (0,0)  | 12 |
|   |   | 3. stopnia                     |                                   | 0 (0,0)  | 12 |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |   |                                |                                   |          |    |
| Younes 2010   | <b>Zakażenia górnych dróg oddechowych</b> | 1. stopnia                     | 33                                | 0 (0,0)  | 12 |
|   |   | 2. stopnia                     |                                   | 1 (8,3)  | 12 |
|   |   | 3. stopnia                     |                                   | 0 (0,0)  | 12 |
|   | <b>Kaszel</b>                             | 1. stopnia                     |                                   | 2 (16,7) | 12 |
|   |   | 2. stopnia                     |                                   | 1 (8,3)  | 12 |
|   |   | 3. stopnia                     |                                   | 0 (0,0)  | 12 |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |   |                                |                                   |          |    |
| Younes 2010   | <b>Biegunka</b>                           | 1. stopnia                     | 33                                | 1 (8,3)  | 12 |
|   |   | 2. stopnia                     |                                   | 0 (0,0)  | 12 |
|   |   | 3. stopnia                     |                                   | 0 (0,0)  | 12 |

| Badanie   | Punkt końcowy            |            | Mediana okresu obserwacji [mies.] | BV       |    |
|---|--------------------------|------------|-----------------------------------|----------|----|
|   |                          |            |                                   | n (%)    | N  |
|   | Nudności                 | 1. stopnia |                                   | 4 (33,3) | 12 |
|   |                          | 2. stopnia |                                   | 0 (0,0)  | 12 |
|   |                          | 3. stopnia |                                   | 0 (0,0)  | 12 |
|   | Zaparcia                 | 1. stopnia |                                   | 1 (8,3)  | 12 |
|   |                          | 2. stopnia |                                   | 0 (0,0)  | 12 |
|   |                          | 3. stopnia |                                   | 0 (0,0)  | 12 |
|   | Ból brzucha              | 1. stopnia |                                   | 2 (16,7) | 12 |
|   |                          | 2. stopnia |                                   | 0 (0,0)  | 12 |
|   |                          | 3. stopnia |                                   | 0 (0,0)  | 12 |
|   | Wymioty                  | 1. stopnia |                                   | 2 (16,7) | 12 |
|   |                          | 2. stopnia |                                   | 0 (0,0)  | 12 |
|   |                          | 3. stopnia |                                   | 0 (0,0)  | 12 |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>                    |                          |            |                                   |          |    |
| Younes 2010   | Ból pleców               | 1. stopnia | 33                                | 2 (16,7) | 12 |
|   |                          | 2. stopnia |                                   | 0 (0,0)  | 12 |
|   |                          | 3. stopnia |                                   | 1 (8,3)  | 12 |
|   | Ból kończyn              | 1. stopnia |                                   | 1 (8,3)  | 12 |
|   |                          | 2. stopnia |                                   | 0 (0,0)  | 12 |
|   |                          | 3. stopnia |                                   | 1 (8,3)  | 12 |
|   | Bóle stawów              | 1. stopnia |                                   | 1 (8,3)  | 12 |
|   |                          | 2. stopnia |                                   | 0 (0,0)  | 12 |
|   |                          | 3. stopnia |                                   | 0 (0,0)  | 12 |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>                          |                          |            |                                   |          |    |
| Younes 2010   | Zmęczenie                | 1. stopnia | 33                                | 2 (16,7) | 12 |
|   |                          | 2. stopnia |                                   | 2 (16,7) | 12 |
|   |                          | 3. stopnia |                                   | 0 (0,0)  | 12 |
|   | Gorączka                 | 1. stopnia |                                   | 3 (25,0) | 12 |
|   |                          | 2. stopnia |                                   | 0 (0,0)  | 12 |
|   |                          | 3. stopnia |                                   | 0 (0,0)  | 12 |
|   | Łysienie                 | 1. stopnia |                                   | 1 (8,3)  | 12 |
|   |                          | 2. stopnia |                                   | 0 (0,0)  | 12 |
|   |                          | 3. stopnia |                                   | 0 (0,0)  | 12 |
|   | Nocne poty               | 1. stopnia |                                   | 2 (16,7) | 12 |
|   |                          | 2. stopnia |                                   | 0 (0,0)  | 12 |
|   |                          | 3. stopnia |                                   | 0 (0,0)  | 12 |
| <b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ^ co najmniej 3. stopnia</b> |                          |            |                                   |          |    |
| Younes  | Spadek całkowitej liczby | 3. stopnia | 33                                | 4 (33,3) | 12 |

| Badanie | Punkt końcowy                        |            | Mediana okresu obserwacji [mies.] | BV       |    |
|---------|--------------------------------------|------------|-----------------------------------|----------|----|
|         |                                      |            |                                   | n (%)    | N  |
| 2010    | limfocytów                           | 4. stopnia |                                   | 1 (8,3)  | 12 |
|         |                                      | 3. stopnia |                                   | 2 (16,7) | 12 |
|         | Spadek całkowitej liczby neutrofilów | 4. stopnia |                                   | 0 (0,0)  | 12 |
|         |                                      | 3. stopnia |                                   | 1 (8,3)  | 12 |
|         | Spadek stężenia fosforu              | 4. stopnia |                                   | 0 (0,0)  | 12 |
|         |                                      | 3. stopnia |                                   | 0 (0,0)  | 12 |
|         | Spadek poziomu hemoglobiny           | 4. stopnia |                                   | 0 (0,0)  | 12 |
|         |                                      | 3. stopnia |                                   | 0 (0,0)  | 12 |
|         | Spadek stężenia potasu               | 4. stopnia |                                   | 0 (0,0)  | 12 |
|         |                                      | 3. stopnia |                                   | 2 (16,7) | 12 |
|         | Spadek liczby płytek krwi            | 4. stopnia |                                   | 1 (8,3)  | 12 |
|         |                                      | 3. stopnia |                                   | 0 (0,0)  | 12 |
|         | Spadek liczby białych krwinek        | 4. stopnia |                                   | 0 (0,0)  | 12 |
|         |                                      | 3. stopnia |                                   | 1 (8,3)  | 12 |
|         | Wzrost poziomu fosfatazy alkalicznej | 4. stopnia |                                   | 0 (0,0)  | 12 |
|         |                                      | 3. stopnia |                                   | 0 (0,0)  | 12 |

\*aspergiloza oraz omdlenia zostały uznane przez badaczy za zdarzenia niezwiązane z leczeniem, natomiast reakcja anafilaktyczna za zdarzenie związane z leczeniem, przy czym związek ten mógł być mało prawdopodobny, możliwy, prawdopodobny lub pewny

\*\*zdarzenie to wystąpiło na etapie ustalania maksymalnej tolerowanej dawki, gdzie BV w dawce 1,8 mg/kg zastosowano u 6 chorych. Po zwiększeniu liczby chorych otrzymujących BV w dawce 1,8 mg/kg do 12, zdarzenie nie występowało

^ocenione za pomocą NCI CTCEA (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) wersja 3.

#dotyczy zdarzeń niepożądanych w najwyższym stopniu nasilenia, występujących w czasie trwania badania u co najmniej 10% chorych. Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych zbierano przez co najmniej 30 dni od przyjęcia przez chorego ostatniej dawki BV

Źródło: opracowanie własne

## 5.2. Podsumowanie oceny brentuksymabu vedotin skuteczności i bezpieczeństwa w populacji dorosłych na podstawie badania I fazy (eskalacji dawki)

W ramach dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowano wyniki jednoramiennego badania I fazy *Younes 2010* dla okresu obserwacji którego mediana wynosiła 33 miesiące.

Jakość i wagę danych analizowanego badania oceniono według zaleceń GRADE [8].

Analiza metodyki badania wykazała następujące ograniczenia: jest to badanie jednoramienne, I fazy (eskalacji dawki), w którym analizowano dane jedynie dla 12 chorych.

Dodatkowo, napotkano na problem z precyzyjnym określeniem okresu obserwacji. W związku z powyższym jakość danych oceniono jako bardzo niską.

W odniesieniu do oceny skuteczności wagę punktów końcowych, w których oceniano odpowiedź na leczenie oceniono jako wysoką.

W ramach oceny bezpieczeństwa waga wszystkich istotnych klinicznie punktów końcowych została określona jako krytyczna (zdarzenia niepożądane), ponieważ mają one kluczowe znaczenie we wnioskowaniu o profilu bezpieczeństwa leku.

Kwalifikacji zdarzeń niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA.

Podsumowując, w badaniu wskazano, że obiektywna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 66,7% chorych (w oparciu o niezależną ocenę). W tym, całkowitą odpowiedź osiągnęło 33,3% chorych, a częściową odpowiedź 16,7%. Natomiast stabilizację choroby odnotowano u 41,7% chorych. Tymczasem progresja choroby nastąpiła jedynie u 1 chorego (8,3%).

W ramach oceny bezpieczeństwa analiza wykazała, iż w podgrupie przyjmującej BV w dawce 1,8 mg/kg odnotowano 3 przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych w 3. stopniu nasilenia. Ponadto raportowano pojedyncze przypadki zdarzeń niepożądanych, głównie w 1. lub 2. stopniu nasilenia.

### **5.3. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w populacji dorosłych na podstawie badania randomizowanego**

Zdecydowano o prezentacji wyników z jedyne badania randomizowanego, w którym porównano BV z PLC w odniesieniu do okresu obserwacji, którego mediana wyniosła 30 miesięcy, pomimo, iż badanie to nie spełnia kryteriów włączenia pod względem komparatora (placebo) oraz populacji (chorzy na HL z ryzykiem nawrotu lub progresji choroby).

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr OR i RD, a gdy parametr RD był istotny statystycznie również NNT i NNH. Każdy z parametrów przedstawiano z 95%



przedziałem ufności. Dla zmiennych o charakterze ciągłym dane przedstawiono, jako medianę wraz z przedziałem ufności (CI, ang. *confidence interval*).

W odniesieniu do negatywnych punktów końcowych (np. wymioty ogółem) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej, natomiast wartość parametru OR powyżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy kontrolnej.

Przykładowo, dla punktu końcowego wymioty ogółem w czasie 30 miesięcy parametr OR wyniósł 2,61 (95% CI: 1,25; 5,46), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej BV jest 2,61 razy wyższa niż w grupie kontrolnej przyjmującej placebo. Na podstawie przedziału ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,09 (95% CI: 0,02; 0,16), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 9% wyższe w grupie leczonej BV niż w grupie PLC. Zgodnie z wartościami przedziału ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNH dla tego punktu końcowego wynosiła 11 (95% CI: 6; 50), co oznacza, że podanie 11 chorym badanej interwencji zamiast interwencji kontrolnej wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego zdarzenia jakim są wymioty w czasie 30 miesięcy.

W przypadku parametru HR np. dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby jego wartość wyniosła 0,57 (95% CI: 0,40; 0,81) i oznacza, że zastosowanie u chorych terapii BV istotnie statystycznie wydłużyło czas przeżycia wolnego od progresji choroby o 43% w porównaniu z zastosowaniem placebo.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów OR, RD, NNH i HR zamieszczono w rozdziale 3.7.

### **5.3.1. Ocena skuteczności**

Analizowano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ częstość występowania zgonów;
- ⊕ czas przeżycia całkowitego;
- ⊕ czas przeżycia wolny od progresji choroby (prawdopodobieństwo i mediana).

Wyniki zamieszczono w rozdziałach poniżej.

---

### 5.3.1.1. Zgony

Według danych przedstawionych w publikacji *Moskowitz 2015* zarówno w odniesieniu do częstości występowania zgonów ogółem, jak i w przypadku oceny tego punktu końcowego w podgrupach, nie odnotowano istotnych różnic między badanymi grupami w czasie 30 miesięcy obserwacji.

Brak znamienych różnic między chorymi stosującymi BV i chorymi otrzymującymi PLC wykazano także w przypadku oceny częstości występowania zgonów przed stwierdzeniem progresji choroby (na podstawie niezależnej oceny oraz w ocenie badaczy).

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 61.**

**Częstość występowania zgonów na podstawie badania AETHERA (publikacja Moskowitz 2015)**

| Badanie (publikacja)     | Punkt końcowy                |                                   | Mediana okresu obserwacji [mies.] | BV         |     | PLC        |     | OR (95% CI)        | RD (95% CI)           | IS  |
|--------------------------|------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------|-----|------------|-----|--------------------|-----------------------|-----|
|                          |                              |                                   |                                   | n (%)      | N   | n (%)      | N   |                    |                       |     |
| AETHERA (Moskowitz 2015) | Zgony                        | Ogółem                            | 30                                | 28 (16,8)  | 167 | 25 (15,6)  | 160 | 1,09 (0,60; 1,96)  | 0,01 (-0,07; 0,09)    | NIE |
|                          |                              | Obecność związku z chorobą        |                                   | 18 (10,8)* | 167 | 17 (10,6)* | 160 | 1,02 (0,50; 2,05)  | 0,00 (-0,07; 0,07)    | NIE |
|                          |                              | Brak związku z chorobą podstawową |                                   | 9 (5,4)**  | 167 | 7 (4,4)**  | 160 | 1,25 (0,45; 3,43)  | 0,01 (-0,04; 0,06)    | NIE |
|                          |                              | Związek z chorobą nieznaną        |                                   | 1 (0,6)*** | 167 | 1 (0,6)*** | 160 | 0,96 (0,06; 15,44) | -0,0003 (-0,02; 0,02) | NIE |
|                          | Zgony przed stwierdzeniem PD | Na podstawie niezależnej oceny    | 30                                | 4 (2,4)    | 167 | 3 (1,9)    | 160 | 1,28 (0,28; 5,83)  | 0,01 (-0,03; 0,04)    | NIE |
|                          |                              | Na podstawie oceny badaczy        |                                   | 5 (3,0)    | 167 | 3 (1,9)    | 160 | 1,62 (0,38; 6,87)  | 0,01 (-0,02; 0,04)    | NIE |

\*w grupie BV z powodu: progresji choroby (5 chorych) oraz chłoniaka Hodgkina (13 chorych), w grupie PLC z powodu: zespołu ostrej niewydolności oddechowej (1 chory), progresji choroby (9 chorych) oraz chłoniaka Hodgkina (7 chorych)

\*\*w grupie BV z powodu: zespołu ostrej niewydolności oddechowej (2 chorych) – wskazane 2 przypadki zgonów uznano za związane z leczeniem i przedstawiono osobno w rozdziale 5.3.2.1, raka pęcherza moczowego (1 chory), nagłego zatrzymania krążenia (1 chory), zakażenia płuc (1 chory), zespołu mielodysplastycznego (1 chory), zawału mięśnia sercowego (1 chory), raka trzustki (1 chory), posocznicy (1 chory), w grupie PLC z powodu: niedokrwistości aplastycznej (1 chory), choroby-przeszczep przeciwko gospodarzowi (3 chorych), grypy (1 chory), zespołu mielodysplastycznego (1 chory), zapalenia płuc (1 chory)

\*\*\*w grupie BV z powodu: inna przyczyna (1 chory), w grupie PLC: grzybicze zapalenie płuc (1 chory)

Źródło: opracowanie własne

### 5.3.1.2. Czas przeżycia całkowitego

Dla okresu obserwacji, którego mediana wyniosła 30 miesięcy przewagę BV w porównaniu z PLC odnośnie wydłużenia czasu przeżycia całkowitego wykazano w przypadku chorych, u których występują co najmniej 2 lub 3 czynniki ryzyka. Różnice między grupami nie były jednak istotne statystycznie. Dodatkowo należy zauważyć, iż ocena OS była utrudniona, ponieważ chorzy z grupy PLC, u których odnotowano progresję choroby mogli rozpocząć terapię BV.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono poniżej.

**Tabela 62.**

**Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania AETHERA (publikacja Moskowitz 2015)**

| Badanie (publikacja)     | Punkt końcowy   |                                 | Mediana okresu obserwacji [mies.] | HR (95% CI)       | N   | IS    |
|--------------------------|-----------------|---------------------------------|-----------------------------------|-------------------|-----|-------|
| AETHERA (Moskowitz 2015) | OS <sup>#</sup> | Chorzy z ≥ 1 czynnikiem ryzyka* | 30                                | 1,15 (0,67; 1,97) | 329 | NIE** |
|                          |                 | Chorzy z ≥ 2 czynnikami ryzyka* |                                   | 0,94 (0,53; 1,67) | 280 | NIE   |
|                          |                 | Chorzy z ≥ 3 czynnikami ryzyka* |                                   | 0,92 (0,45; 1,88) | 166 | NIE   |

\*za czynniki ryzyka przyjęto: nawrót choroby w czasie krótszym niż 12 miesięcy od zakończenia leczenia lub oporność na leczenie I linii; PR lub SD jako najlepsza odpowiedź na ostatnią terapię ratującą; pozawęzłowe umiejscowienie zmian w czasie nawrotu choroby przed przeprowadzeniem ASCT; obecność objawów B przed zastosowaniem ASCT, co najmniej 2 uprzednie terapie ratujące

\*\*p-wartość=0,62

<sup>#</sup>wynik estymowany z zastosowaniem estymatora Kaplana-Meiera

Źródło: opracowanie własne

### 5.3.1.3. Czas przeżycia wolny od progresji choroby

Dla okresu obserwacji, którego mediana wyniosła 30 miesięcy wykazano znamienne statystycznie przewagę BV w porównaniu z PLC w odniesieniu do wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (zarówno na podstawie oceny niezależnej jak i oceny badaczy).

Wyniki szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 63.**

**Czas przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badania AETHERA (publikacja Moskowitz 2015)**

| Badanie (publikacja)                  | Punkt końcowy    | Mediana okresu obserwacji [mies.]               | BV                       |     | PLC                                     |     | HR (95% CI)          | IS                |
|---------------------------------------|------------------|---|--------------------------|-----|---|-----|----------------------|-------------------|
|                                       |                  |   | Mediana (95% CI) [mies.] | N   | Mediana (95% CI) [mies.]                | N   |                      |                   |
| <b>Na podstawie niezależnej oceny</b> |                  |   |                          |     |   |     |                      |                   |
| AETHERA (Moskowitz 2015)              | PFS <sup>^</sup> | Chorzy z ≥ 1 czynnikiem ryzyka*                 | 42,9 (30,4; 42,9)        | 165 | 24,1 (11,5; brak możliwości obliczenia) | 164 | 0,57 (0,40; 0,81) ** | TAK <sup>^^</sup> |
|                                       |                  | Chorzy z ≥ 2 czynnikami ryzyka* <sup>^^^</sup>  | b/d                      | b/d | b/d                                     | b/d | 0,49 (0,34; 0,71)    | TAK               |
|                                       |                  | Chorzy z ≥ 3 czynnikami ryzyka* <sup>^^^^</sup> | b/d                      | b/d | b/d                                     | b/d | 0,43 (0,27; 0,68)    | TAK               |
| <b>Na podstawie oceny badaczy</b>     |                  |   |                          |     |   |     |                      |                   |
| AETHERA (Moskowitz 2015)              | PFS <sup>^</sup> | 30  | b/d                      | 165 | b/d                                     | 164 | 0,50 (0,36; 0,70)    | TAK               |

\*za czynniki ryzyka przyjęto: nawrót choroby w czasie krótszym niż 12 miesięcy od zakończenia leczenia lub oporność na leczenie I linii; PR lub SD jako najlepsza odpowiedź na ostatnią terapię ratującą; pozawęzłowe umiejscowienie zmian w czasie nawrotu choroby przed przeprowadzeniem ASCT; obecność objawów B przed zastosowaniem ASCT, co najmniej 2 uprzednie terapie ratujące

\*\*zgodnie z wytycznymi EMA parametr HR wyniósł 0,55 (95% CI: 0,39; 0,77)

<sup>^</sup>wynik estymowany z zastosowaniem estymatora Kaplana-Meiera

<sup>^^</sup>p-wartość =0,0013

<sup>^^^</sup>w publikacji wskazano N=280 dla obu grup

<sup>^^^^</sup>w publikacji wskazano N=166 dla obu grup

Źródło: opracowanie własne

Według danych przedstawionych w publikacji Moskowitz 2015 prawdopodobieństwo dwuletniego przeżycia wolnego od progresji choroby było wyższe w grupie chorych stosujących BV w porównaniu w grupą chorych otrzymujących PLC, zarówno w przypadku niezależnej oceny (odpowiednio 63 i 51%) jak i oceny badaczy (odpowiednio 65 i 45%).

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 64.**  
**Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badania AETHERA (publikacja Moskowitz 2015)**

| Badanie (publikacja)           | Punkt końcowy | Okres obserwacji [mies.] | BV          |     | PLC         |     | IS  |
|--------------------------------|---------------|--------------------------|-------------|-----|-------------|-----|-----|
|                                |               |                          | % (95% CI)  | N   | % (95% CI)  | N   |     |
| Na podstawie niezależnej oceny |               |                          |             |     |             |     |     |
| AETHERA (Moskowitz 2015)       | PFS*          | 24                       | 63 (55; 70) | 165 | 51 (43; 59) | 164 | b/d |
| Na podstawie oceny badaczy     |               |                          |             |     |             |     |     |
| AETHERA (Moskowitz 2015)       | PFS*          | 24                       | 65 (57; 72) | 165 | 45 (37; 52) | 164 | b/d |

\*wynik estymowany z zastosowaniem estymatora Kaplana-Meiera

Źródło: opracowanie własne

### 5.3.2. Ocena bezpieczeństwa

Analizowano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ częstość występowania zgonów związanych z leczeniem;
- ⊗ częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Wyniki zamieszczono w rozdziałach poniżej.

#### 5.3.2.1. Zgony związane z leczeniem

Dla okresu obserwacji wynoszącego 30 miesięcy (mediana) zgony związane z leczeniem wystąpiły u 2 (1,2%) chorych leczonych BV.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 65.**  
**Częstość występowania zgonów na podstawie badania AETHERA (publikacja Moskowitz 2015)**

| Badanie (publikacja)     | Punkt końcowy     | Mediana okresu obserwacji [mies.] | BV       |     |
|--------------------------|-------------------|-----------------------------------|----------|-----|
|                          |                   |                                   | n (%)    | N   |
| AETHERA (Moskowitz 2015) | Zgony w grupie BV | 30                                | 2 (1,2)^ | 167 |

^Jeden ze zgonów wystąpił w czasie 30 dni od terapii BV, spowodowany był on wystąpieniem zespołu ostrej niewydolności oddechowej związanego ze stano zapalnym miąższu płuc (ang. *pneumonitis*), (uznanym w badaniu za działanie niepożądane). Drugi zgon wystąpił w 40. dniu trwania badania,

---

w wyniku zespołu ostrej niewydolności oddechowej powstałej po wystąpieniu ostrego zapalenia trzustki (uznane w badaniu za działanie niepożądane<sup>40</sup>)

Źródło: opracowanie własne

### **5.3.2.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane**

W ramach badania *AETHERA* raportowano również częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych, które odnotowano u co najmniej 2 chorych w grupie otrzymującej BV.

Zdarzenia te ogółem wystąpiły u 24,6% chorych leczonych BV oraz u 12,5% chorych leczonych PLC. Różnica ta była istotna statystycznie na korzyść placebo. Jednakże w odniesieniu do poszczególnych grup zdarzeń, w żadnej z nich nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy BV i PLC.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

---

<sup>40</sup> w chwili zgonu ostre zapalenie trzustki nie występowało

---

Tabela 66.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *AETHERA* (publikacja *Moskowitz 2015*)

| Badanie (publikacja)  | Punkt końcowy   | Mediana okresu obserwacji [mies.] | BV        |     | PLC       |     | OR (95% CI)            | RD (95% CI)            | NNH / NNT (95% CI) | IS  |
|---|---|-----------------------------------|-----------|-----|-----------|-----|------------------------|------------------------|--------------------|-----|
|   |   |                                   | n (%)     | N   | n (%)     | N   |                        |                        |                    |     |
| <b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>                                   |   |                                   |           |     |           |     |                        |                        |                    |     |
| <i>AETHERA</i><br>( <i>Moskowitz 2015</i> )                           | <b>Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem</b>               | 30                                | 41 (24,6) | 167 | 20 (12,5) | 160 | 2,28<br>(1,27; 4,09)   | 0,12<br>(0,04; 0,20)   | NNH=8<br>(5; 25)   | TAK |
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>                             |   |                                   |           |     |           |     |                        |                        |                    |     |
| <i>AETHERA</i><br>( <i>Moskowitz 2015</i> )                           | <b>Zapalenie płuc</b>                                     | 30                                | 7 (4,2)   | 167 | 4 (2,5)   | 160 | 1,71<br>(0,49; 5,94)   | 0,02<br>(-0,02; 0,06)  | n/d                | NIE |
|   | <b>Półpasiec</b>  |                                   | 2 (1,2)   | 167 | 1 (0,6)   | 160 | 1,93<br>(0,17; 21,46)  | 0,01<br>(-0,01; 0,03)  | n/d                | NIE |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                    |   |                                   |           |     |           |     |                        |                        |                    |     |
| <i>AETHERA</i><br>( <i>Moskowitz 2015</i> )                           | <b>Ból głowy</b>  | 30                                | 2 (1,2)   | 167 | 0 (0,0)   | 160 | 7,13<br>(0,44; 114,53) | 0,01<br>(-0,01; 0,03)  | n/d                | NIE |
|   | <b>Obwodowa neuropatia czuciowa</b>                       |                                   | 3 (1,8)   | 167 | 0 (0,0)   | 160 | 7,17<br>(0,74; 69,47)  | 0,02<br>(-0,01; 0,04)  | n/d                | NIE |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |   |                                   |           |     |           |     |                        |                        |                    |     |
| <i>AETHERA</i><br>( <i>Moskowitz 2015</i> )                           | <b>Stan zapalny mięszu płuc (ang. <i>pneumonitis</i>)</b> | 30                                | 2 (1,2)   | 167 | 0 (0,0)   | 160 | 7,13<br>(0,44; 114,53) | 0,01<br>(-0,01; 0,03)  | n/d                | NIE |
|   | <b>Zespół ostrej niewydolności oddechowej</b>             |                                   | 2 (1,2)   | 167 | 1 (0,6)   | 160 | 1,93<br>(0,17; 21,46)  | 0,01<br>(-0,01; 0,03)  | n/d                | NIE |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |   |                                   |           |     |           |     |                        |                        |                    |     |
| <i>AETHERA</i><br>( <i>Moskowitz 2015</i> )                           | <b>Nudności</b>   | 30                                | 4 (2,4)   | 167 | 1 (0,6)   | 160 | 3,90<br>(0,43; 35,29)  | 0,02<br>(-0,01; 0,04)  | n/d                | NIE |
|   | <b>Wymioty</b>  |                                   | 5 (3,0)   | 167 | 1 (0,6)   | 160 | 4,91<br>(0,57; 42,47)  | 0,02<br>(-0,005; 0,05) | n/d                | NIE |
|   | <b>Zaparcia</b>   |                                   | 2 (1,2)   | 167 | 0 (0,0)   | 160 | 7,13                   | 0,01                   | n/d                | NIE |



| Badanie (publikacja)                              | Punkt końcowy            | Mediana okresu obserwacji [mies.] | BV      |     | PLC     |     | OR (95% CI)           | RD (95% CI)           | NNH / NNT (95% CI) | IS  |
|---|--------------------------|-----------------------------------|---------|-----|---------|-----|-----------------------|-----------------------|--------------------|-----|
|   |                          |                                   | n (%)   | N   | n (%)   | N   |                       |                       |                    |     |
|   |                          |                                   |         |     |         |     | (0,44; 114,53)        | (-0,01; 0,03)         |                    |     |
| <b>Zaburzenia ogóle i stany w miejscu podania</b> |                          |                                   |         |     |         |     |                       |                       |                    |     |
| AETHERA<br>(Moskowitz 2015)                       | <b>Gorączka</b>          | 30                                | 6 (3,6) | 167 | 2 (1,3) | 160 | 2,94<br>(0,59; 14,81) | 0,02<br>(-0,01; 0,06) | n/d                | NIE |
|   | <b>Hepatotoksyczność</b> |                                   | 3 (1,8) | 167 | 1 (0,6) | 160 | 2,91<br>(0,30; 28,26) | 0,01<br>(-0,01; 0,04) | n/d                | NIE |

Źródło: opracowanie własne

### 5.3.2.3. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 97,6% chorych leczonych BV oraz u 88,8% chorych leczonych PLC. Różnica ta była istotna statystycznie na korzyść placebo.

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym była neuropatia obwodowa, która wystąpiła u 67% chorych leczonych BV oraz u 19% leczonych PLC. Z raportowanych neuropatii obwodowych najczęstszą była czuciowa. Neuropatie występowały najczęściej w nasileniu 1. lub 2. stopnia, ponadto w tej kategorii nie odnotowano żadnych zdarzeń w 4. stopniu nasilenia.

W grupie chorych stosujących BV, w przypadku 85% chorych nastąpiła poprawa lub ustąpienie objawów neuropatii.

Większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych o nasileniu co najmniej 3. stopnia wystąpiła u nie więcej niż 3% chorych stosujących BV (za wyjątkiem obwodowej neuropatii ruchowej – 6,0% chorych, ciężkich infekcji – 6,6%, obwodowej neuropatii czuciowej – 10,2%, oraz neutropenii – 29,3%).

W odniesieniu do częstości występowania następujących zdarzeń niepożądanych nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między badanymi grupami:

- ⊕ zdarzenia w co najmniej 3. stopniu nasilenia – duszność, parestezje, ból mięśniowy, bóle stawów, zmniejszenie apetytu, biegunka, wymioty, zaparcia, ból brzucha, zmniejszenie masy ciała;
- ⊕ zdarzenia ogółem i/lub w co najmniej 3. stopniu nasilenia – ból głowy, kaszel, skurcze mięśni, dreszcze, świąd, zmęczenie oraz gorączka, toksyczność płucna (ang. *pulmonary toxic effects*), ciężkie zakażenia.

Pozostałe rejestrowane zdarzenia niepożądane, występowały znamienne statystycznie rzadziej w przypadku chorych stosujących PLC względem chorych otrzymujących BV.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 67.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *AETHERA* (publikacja *Moskowitz 2015*)

| Badanie (publikacja)                        | Punkt końcowy                          |             | Mediana okresu obserwacji [mies.] | BV         |     | PLC        |     | OR (95% CI)            | RD (95% CI)           | NNH / NNT (95% CI) | IS  |
|---|--|-------------|-----------------------------------|------------|-----|------------|-----|------------------------|-----------------------|--------------------|-----|
|   |  |             |                                   | n (%)      | N   | n (%)      | N   |                        |                       |                    |     |
| <b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>         |  |             |                                   |            |     |            |     |                        |                       |                    |     |
| <i>AETHERA</i><br>( <i>Moskowitz 2015</i> ) | <b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>    | Ogółem      | 30                                | 163 (97,6) | 167 | 142 (88,8) | 160 | 5,17<br>(1,71; 15,62)  | 0,09<br>(0,03; 0,14)  | NNH=11<br>(7; 33)  | TAK |
|   |  | ≥3. stopnia |                                   | 93 (55,7)  | 167 | 51 (31,9)  | 160 | 2,69<br>(1,71; 4,22)   | 0,24<br>(0,13; 0,34)  | NNH=4<br>(2; 7)    | TAK |
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>   |  |             |                                   |            |     |            |     |                        |                       |                    |     |
| <i>AETHERA</i><br>( <i>Moskowitz 2015</i> ) | <b>Ciężkie zakażenia (≥3. stopnia)</b> |             | 30                                | 11 (6,6)   | 167 | 9 (5,6)    | 160 | 1,18<br>(0,48; 2,94)   | 0,01<br>(-0,04; 0,06) | n/d                | NIE |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>   |  |             |                                   |            |     |            |     |                        |                       |                    |     |
| <i>AETHERA</i><br>( <i>Moskowitz 2015</i> ) | <b>Neutropenia</b>                     | Ogółem      | 30                                | 58 (34,7)  | 167 | 19 (11,9)  | 160 | 3,95<br>(2,22; 7,02)   | 0,23<br>(0,14; 0,32)  | NNH=4<br>(3; 7)    | TAK |
|   |  | ≥3. stopnia |                                   | 49 (29,3)  | 167 | 16 (10,0)  | 160 | 3,74<br>(2,02; 6,91)   | 0,19<br>(0,11; 0,28)  | NNH=5<br>(3; 9)    | TAK |
|   | <b>Gorączka neutropeniczna</b>         |             |                                   | 1 (0,6)    | 167 | b/d        | 160 | -                      | -                     | -                  | -   |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>  |  |             |                                   |            |     |            |     |                        |                       |                    |     |
| <i>AETHERA</i><br>( <i>Moskowitz 2015</i> ) | <b>Zmniejszenie apetytu</b>            | Ogółem      | 30                                | 20 (12,0)  | 167 | 9 (5,6)    | 160 | 2,28<br>(1,01; 5,18)   | 0,06<br>(0,003; 0,12) | NNH=16<br>(8; 333) | TAK |
|   |  | ≥3. stopnia |                                   | 1 (0,6)    | 167 | 0 (0,0)    | 160 | 7,09<br>(0,14; 357,42) | 0,01<br>(-0,01; 0,02) | n/d                | NIE |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>          |  |             |                                   |            |     |            |     |                        |                       |                    |     |
| <i>AETHERA</i><br>( <i>Moskowitz 2015</i> ) | <b>Ból głowy</b>                       | Ogółem      | 30                                | 19 (11,4)  | 167 | 13 (8,1)   | 160 | 1,45<br>(0,69; 3,05)   | 0,03<br>(-0,03; 0,10) | n/d                | NIE |
|   |  | ≥3. stopnia |                                   | 3 (1,8)    | 167 | 1 (0,6)    | 160 | 2,91<br>(0,30; 28,26)  | 0,01<br>(-0,01; 0,04) | n/d                | NIE |

| Badanie (publikacja)  | Punkt końcowy                      |                              | Mediana okresu obserwacji [mies.] | BV          |           | PLC       |           | OR (95% CI)              | RD (95% CI)         | NNH / NNT (95% CI) | IS           |
|---|------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|-------------|-----------|-----------|-----------|--------------------------|---------------------|--------------------|--------------|
|   |                                    |                              |                                   | n (%)       | N         | n (%)     | N         |                          |                     |                    |              |
|   | Neuropatia obwodowa                | Ogółem                       |                                   | 112 (67,1)* | 167       | 31 (19,4) | 160       | 8,47 (5,10; 14,08)       | 0,48 (0,38; 0,57)   | NNH=2 (1; 2)       | TAK          |
|   |                                    | Obwodowa neuropatia czuciowa |                                   | Ogółem      | 94 (56,3) | 167       | 25 (15,6) | 160                      | 6,95 (4,11; 11,75)  | 0,41 (0,31; 0,50)  | NNH=2 (2; 3) |
|   | ≥3. stopnia                        |                              |                                   | 17 (10,2)   | 167       | 2 (1,3)   | 160       | 8,95 (2,03; 39,41)       | 0,09 (0,04; 0,14)   | NNH=11 (7; 25)     | TAK          |
|   | Obwodowa neuropatia ruchowa        |                              |                                   | Ogółem      | 38 (22,8) | 167       | 3 (1,9)   | 160                      | 15,42 (4,65; 51,09) | 0,21 (0,14; 0,28)  | NNH=4 (3; 7) |
|   |                                    | ≥3. stopnia                  |                                   | 10 (6,0)    | 167       | 1 (0,6)   | 160       | 10,13 (1,28; 80,05)      | 0,05 (0,02; 0,09)   | NNH=20 (11; 50)    | TAK          |
|   | Parestezje                         | Ogółem                       |                                   | 16 (9,6)    | 167       | 2 (1,3)   | 160       | 8,37 (1,89; 37,02)       | 0,08 (0,04; 0,13)   | NNH=12 (7; 25)     | TAK          |
|   |                                    | ≥3. stopnia                  |                                   | 3 (1,8)     | 167       | 0 (0,0)   | 160       | 7,17 (0,74; 69,47)       | 0,02 (-0,01; 0,04)  | n/d                | NIE          |
|   | <b>Zaburzenia serca</b>            |                              |                                   |             |           |           |           |                          |                     |                    |              |
| AETHERA (Moskowitz 2015)  | Duszność                           | Ogółem                       | 30                                | 21 (12,6)   | 167       | 10 (6,3)  | 160       | 2,16 (0,98; 4,74)        | 0,06 (0,0005; 0,13) | NNH=16 (7; 2000)   | TAK          |
|   |                                    | ≥3. stopnia                  |                                   | 0 (0,0)     | 167       | 1 (0,6)   | 160       | 0,13 (0,003; 6,53)       | -0,01 (-0,02; 0,01) | n/d                | NIE          |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                                    |                              |                                   |             |           |           |           |                          |                     |                    |              |
| AETHERA (Moskowitz 2015)  | Zakażenie górnych dróg oddechowych | Ogółem                       | 30                                | 44 (26,3)   | 167       | 37 (23,1) | 160       | 1,19 (0,72; 1,97)        | 0,03 (-0,06; 0,13)  | n/d                | NIE          |
|   |                                    | ≥3. stopnia                  |                                   | 0 (0,0)     | 167       | 2 (1,3)   | 160       | 0,13 (0,01; 2,07)        | -0,01 (-0,03; 0,01) | n/d                | NIE          |
|   | Kaszel                             | Ogółem                       |                                   | 35 (21,0)   | 167       | 26 (16,3) | 160       | 1,37 (0,78; 2,40)        | 0,05 (-0,04; 0,13)  | n/d                | NIE          |
|   |                                    | ≥3. stopnia                  |                                   | 0 (0,0)     | 167       | 0 (0,0)   | 160       | Niemożliwe do obliczenia | 0,00 (-0,01; 0,01)  | n/d                | NIE          |

| Badanie (publikacja)                                     | Punkt końcowy         |             | Mediana okresu obserwacji [mies.] | BV        |     | PLC       |     | OR (95% CI)                   | RD (95% CI)            | NNH / NNT (95% CI)  | IS  |
|--|-----------------------|-------------|-----------------------------------|-----------|-----|-----------|-----|-------------------------------|------------------------|---------------------|-----|
|  |                       |             |                                   | n (%)     | N   | n (%)     | N   |                               |                        |                     |     |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                        |                       |             |                                   |           |     |           |     |                               |                        |                     |     |
| <b>AETHERA</b><br>(Moskowitz 2015)                       | <b>Nudności</b>       | Ogółem      | 30                                | 36 (21,6) | 167 | 12 (7,5)  | 160 | 3,39<br>(1,69; 6,79)          | 0,14<br>(0,07; 0,22)   | NNH=7<br>(4; 14)    | TAK |
|  |                       | ≥3. stopnia |                                   | 5 (3,0)   | 167 | 0 (0,0)   | 160 | 7,26<br>(1,24; 42,38)         | 0,03<br>(0,002; 0,06)  | NNH=33<br>(16; 500) | TAK |
|  | <b>Biegunka</b>       | Ogółem      |                                   | 33 (19,8) | 167 | 16 (10,0) | 160 | 2,22<br>(1,17; 4,21)          | 0,10<br>(0,02; 0,17)   | NNH=10<br>(5; 50)   | TAK |
|  |                       | ≥3. stopnia |                                   | 3 (1,8)   | 167 | 1 (0,6)   | 160 | 2,91<br>(0,30; 28,26)         | 0,01<br>(-0,01; 0,04)  | n/d                 | NIE |
|  | <b>Wymioty</b>        | Ogółem      |                                   | 27 (16,2) | 167 | 11 (6,9)  | 160 | 2,61<br>(1,25; 5,46)          | 0,09<br>(0,02; 0,16)   | NNH=11<br>(6; 50)   | TAK |
|  |                       | ≥3. stopnia |                                   | 4 (2,4)   | 167 | 0 (0,0)   | 160 | 7,22<br>(1,01; 51,72)         | 0,02<br>(-0,002; 0,05) | n/d                 | NIE |
|  | <b>Zaparcia</b>       | Ogółem      |                                   | 21 (12,6) | 167 | 5 (3,1)   | 160 | 4,46<br>(1,64; 12,13)         | 0,09<br>(0,04; 0,15)   | NNH=11<br>(6; 25)   | TAK |
|  |                       | ≥3. stopnia |                                   | 4 (2,4)   | 167 | 0 (0,0)   | 160 | 7,22<br>(1,01; 51,72)         | 0,02<br>(-0,002; 0,05) | n/d                 | NIE |
|  | <b>Ból brzucha</b>    | Ogółem      |                                   | 23 (13,8) | 167 | 5 (3,1)   | 160 | 4,95<br>(1,83; 13,37)         | 0,11<br>(0,05; 0,17)   | NNH=9<br>(6; 20)    | TAK |
|  |                       | ≥3. stopnia |                                   | 3 (1,8)   | 167 | 0 (0,0)   | 160 | 7,17<br>(0,74; 69,47)         | 0,02<br>(-0,01; 0,04)  | n/d                 | NIE |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |                       |             |                                   |           |     |           |     |                               |                        |                     |     |
| <b>AETHERA</b><br>(Moskowitz 2015)                       | <b>Skurcze mięśni</b> | Ogółem      | 30                                | 18 (10,8) | 167 | 9 (5,6)   | 160 | 2,03<br>(0,88; 4,66)          | 0,05<br>(-0,01; 0,11)  | n/d                 | NIE |
|  |                       | ≥3. stopnia |                                   | 0 (0,0)   | 167 | 0 (0,0)   | 160 | Nieosiągalne<br>do obliczenia | 0,00<br>(-0,01; 0,01)  | n/d                 | NIE |
|  | <b>Ból mięśniowy</b>  | Ogółem      |                                   | 18 (10,8) | 167 | 6 (3,8)   | 160 | 3,10<br>(1,20; 8,03)          | 0,07<br>(0,01; 0,13)   | NNH=14<br>(7; 100)  | TAK |

| Badanie (publikacja)                               | Punkt końcowy                               |             | Mediana okresu obserwacji [mies.] | BV        |         | PLC       |                     | OR (95% CI)              | RD (95% CI)         | NNH / NNT (95% CI) | IS  |
|--|---|-------------|-----------------------------------|-----------|---------|-----------|---------------------|--------------------------|---------------------|--------------------|-----|
|  |   |             |                                   | n (%)     | N       | n (%)     | N                   |                          |                     |                    |     |
|  | Artralgia (ból stawów)                      | ≥3. stopnia | 30                                | 1 (0,6)   | 167     | 0 (0,0)   | 160                 | 7,09 (0,14; 357,42)      | 0,01 (-0,01; 0,02)  | n/d                | NIE |
|  |   | Ogółem      |                                   | 30 (17,9) | 167     | 15 (9,4)  | 160                 | 2,12 (1,09; 4,11)        | 0,09 (0,01; 0,16)   | NNH=11 (6; 100)    | TAK |
|  | ≥3. stopnia                                 | 1 (0,6)     |                                   | 167       | 0 (0,0) | 160       | 7,09 (0,14; 357,42) | 0,01 (-0,01; 0,02)       | n/d                 | NIE                |     |
|  | Dreszcze                                    | Ogółem      |                                   | 17 (10,2) | 167     | 8 (5,0)   | 160                 | 2,15 (0,90; 5,14)        | 0,05 (-0,01; 0,11)  | n/d                | NIE |
|  |   | ≥3. stopnia |                                   | 0 (0,0)   | 167     | 0 (0,0)   | 160                 | Niemożliwe do obliczenia | 0,00 (-0,01; 0,01)  | n/d                | NIE |
|  | <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b> |             |                                   |           |         |           |                     |                          |                     |                    |     |
| AETHERA (Moskowitz 2015)                           | Świąd                                       | Ogółem      | 30                                | 20 (11,9) | 167     | 12 (7,5)  | 160                 | 1,68 (0,79; 3,56)        | 0,04 (-0,02; 0,11)  | n/d                | NIE |
|  |   | ≥3. stopnia |                                   | 1 (0,6)   | 167     | 0 (0,0)   | 160                 | 7,09 (0,14; 357,42)      | 0,01 (-0,01; 0,02)  | n/d                | NIE |
| <b>Zaburzenia ogóle i stany w miejscu podania</b>  |   |             |                                   |           |         |           |                     |                          |                     |                    |     |
| AETHERA (Moskowitz 2015)                           | Zmęczenie                                   | Ogółem      | 30                                | 40 (24,0) | 167     | 29 (18,1) | 160                 | 1,42 (0,83; 2,43)        | 0,06 (-0,03; 0,15)  | n/d                | NIE |
|  |   | ≥3. stopnia |                                   | 3 (1,8)   | 167     | 4 (2,5)   | 160                 | 0,71 (0,16; 3,24)        | -0,01 (-0,04; 0,02) | n/d                | NIE |
|  | Gorączka                                    | Ogółem      |                                   | 31 (18,6) | 167     | 25 (15,6) | 160                 | 1,23 (0,69; 2,19)        | 0,03 (-0,05; 0,11)  | n/d                | NIE |
|  |   | ≥3. stopnia |                                   | 3 (1,8)   | 167     | 0 (0,0)   | 160                 | 7,17 (0,74; 69,47)       | 0,02 (-0,01; 0,04)  | n/d                | NIE |
| <b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b> |   |             |                                   |           |         |           |                     |                          |                     |                    |     |
| AETHERA (Moskowitz 2015)                           | Zmniejszenie masy ciała                     | Ogółem      | 30                                | 32 (19,2) | 167     | 9 (5,6)   | 160                 | 3,98 (1,83; 8,63)        | 0,14 (0,07; 0,20)   | NNH=7 (5; 14)      | TAK |

| Badanie (publikacja)                             | Punkt końcowy   |             | Mediana okresu obserwacji [mies.] | BV      |     | PLC     |     | OR (95% CI)            | RD (95% CI)           | NNH / NNT (95% CI) | IS  |
|--|---|-------------|-----------------------------------|---------|-----|---------|-----|------------------------|-----------------------|--------------------|-----|
|  |   |             |                                   | n (%)   | N   | n (%)   | N   |                        |                       |                    |     |
|  |   | ≥3. stopnia |                                   | 1 (0,6) | 167 | 0 (0,0) | 160 | 7,09<br>(0,14; 357,42) | 0,01<br>(-0,01; 0,02) | n/d                | NIE |
| <b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b> |   |             |                                   |         |     |         |     |                        |                       |                    |     |
| <b>AETHERA</b><br>(Moskowitz 2015)               | <b>Toksyczność płucna</b><br>(ang. <i>pulmonary toxic effects</i> ) |             | 30                                | 8 (4,8) | 167 | 5 (3,1) | 160 | 1,56<br>(0,50; 4,87)   | 0,02<br>(-0,03; 0,06) | n/d                | NIE |

\*w tej kategorii zdarzenia 3.stopnia odnotowano u 22 (13,2%) chorych, natomiast nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych 4. stopnia; w grupie chorych stosujących BV, u których wystąpiła neuropatia obwodowa w przypadku około 85% chorych nastąpiła poprawa lub ustąpienie objawów neuropatii (w czasie, którego mediana wyniosła 23,4 tygodni)

Źródło: opracowanie własne

## 5.4. Podsumowanie skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w populacji dorosłych na podstawie badania randomizowanego

W ramach dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa w populacji dorosłych chorych na HL zdecydowano również o prezentacji wyników z badania randomizowanego *AETHERA* przedstawionych w publikacji *Moskowitz 2015*, w odniesieniu do okresu obserwacji, którego mediana wyniosła 30 miesięcy.

Jakość i wagę danych analizowanego badania oceniono według zaleceń GRADE [8].

Jakość danych z badania *AETHERA* oceniono jako wysoką, jest to badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, w którym utrata chorych została udokumentowana.

W odniesieniu do oceny skuteczności wagę punktów końcowych, w których oceniano czas przeżycia całkowitego, czas przeżycia wolny od progresji choroby i częstość występowania zgonów oceniono jako krytyczną, ponieważ są one istotne klinicznie i mają kluczowe znaczenie dla wnioskowania o skuteczności ocenianej interwencji. Waga pozostałych punktów końcowych została oceniona jako wysoka.

W ramach oceny bezpieczeństwa waga wszystkich istotnych klinicznie punktów końcowych została określona jako krytyczna (zgony związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane), ponieważ mają one kluczowe znaczenie we wnioskowaniu o profilu bezpieczeństwa leku.

Kwalifikacji zdarzeń niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA.

Podsumowując, na podstawie danych przedstawionych w badaniu *AETHERA* zarówno w odniesieniu do częstości występowania zgonów jak i prawdopodobieństwa wydłużenia czasu przeżycia całkowitego nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami. Należy jednak zauważyć, iż ocena OS była utrudniona, ponieważ chorzy z grupy PLC, u których odnotowano progresję choroby mogli rozpocząć terapię BV.

Znamienną statystycznie przewagę BV jako terapii konsolidacyjnej po ASCT w porównaniu z PLC wykazano natomiast w odniesieniu do wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji



choroby (zarówno na podstawie oceny niezależnej jak i oceny badaczy). Przewagę BV w porównaniu z PLC wykazano także w odniesieniu do prawdopodobieństwa dwuletniego przeżycia wolnego od progresji choroby, przy czym w badaniu nie określono istotności statystycznej przedstawionych wyników.

W odniesieniu do oceny bezpieczeństwa wykazano, iż zgony związane z leczeniem wystąpiły u 2 (1,2%) chorych stosujących BV. Ponadto, dla okresu obserwacji wynoszącego 30 miesięcy (mediana) ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły ogółem u 24,6% chorych leczonych BV oraz u 12,5% chorych leczonych PLC, co wskazuje na istotną statystycznie przewagę placebo. Jednocześnie w odniesieniu do poszczególnych grup zdarzeń, w żadnej z nich nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy BV i PLC.

Zdarzenia niepożądane odnotowano ogółem u 97,6% chorych leczonych BV oraz u 88,8% chorych leczonych PLC (różnica istotna statystycznie na korzyść placebo).

Najczęściej raportowano neuropatię obwodową, która wystąpiła u 67% chorych leczonych BV oraz u 19% leczonych PLC. Jednakże neuropatie występowały najczęściej w nasileniu 1. lub 2. stopnia, ponadto nie odnotowano żadnych zdarzeń w tej kategorii w 4. stopniu nasilenia. Ważnym jest, iż w grupie BV, w przypadku około 85% chorych nastąpiła poprawa lub ustąpienie objawów neuropatii.

Większość z raportowanych zdarzeń niepożądanych o nasileniu co najmniej 3. stopnia wystąpiła u nie więcej niż 3% chorych stosujących BV.

Znamienych statystycznie różnic między badanymi grupami nie odnotowano w odniesieniu do zdarzeń w co najmniej 3. stopniu nasilenia takich jak: duszność, parestezje, ból mięśniowy, bóle stawów, zmniejszenie apetytu, biegunka, wymioty, zaparcia, ból brzucha, zmniejszenie masy ciała, a także zdarzeń ogółem i/lub w co najmniej 3. stopniu nasilenia takich jak: ból głowy, kaszel, skurcze mięśni, dreszcze, świąd, zmęczenie, gorączka, toksyczność płucna oraz ciężkie zakażenia. Pozostałe rejestrowane zdarzenia niepożądane, występowały znamienne statystycznie rzadziej w przypadku chorych stosujących PLC względem chorych otrzymujących BV.

Podsumowując, można wnioskować, iż zastosowanie BV jako konsolidacji po ASCT u chorych z niekorzystnymi czynnikami ryzyka, predysponujących do nawrotu lub progresji po przeszczepieniu, istotnie wpływa na poprawę czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w tej populacji.

## 5.5. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin jako terapii ratunkowej zastosowanej przed allo-SCT w populacji dorosłych

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin jako terapii ratunkowej przed allo-SCT w populacji dorosłych została wykonana w oparciu o wyniki z 2 badań retrospektywnych: badania *Chen 2014*, w którym porównano BV + allo-SCT względem allo-SCT oraz jednoramiennego badania *Chen 2012*, w którym oceniono BV + allo-SCT.

Analizę przeprowadzono dla okresów obserwacji, których mediany wynosiły 29,9 i 85,3 miesięcy (badanie *Chen 2014*) lub 14 miesięcy (badanie *Chen 2012*).

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr OR i RD. Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności. Ze względu na znaczne różnice w okresach obserwacji analizowanych grup chorych oraz brak możliwości porównania czasu leczenia BV + allo-SCT oraz samego allo-SCT uznano, iż poprawna interpretacja parametrów NNT/ NNH byłaby niemożliwa, dlatego też zrezygnowano z obliczania wspomnianych parametrów.

W odniesieniu do negatywnych punktów końcowych (np. działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia w czasie 29,9 miesięcy lub 85,3 miesięcy parametr OR wyniósł 0,13 (95% CI: 0,02; 0,98), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej BV+allo-SCT stanowi 13% tej szansy w grupie kontrolnej allo-SCT. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,17 (95% CI: -0,34; -0,01), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 17% niższe w grupie leczonej BV+allo-SCT niż w grupie allo-SCT. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

W przypadku parametru HR np. dla prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji choroby jego wartość wyniosła 2,27 (95% CI: 1,04; 4,97) i oznacza, że zastosowanie u chorych terapii BV + allo-SCT istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo

przeżycia wolnego od progresji choroby 2,27 razy w porównaniu z zastosowaniem wyłącznie samego przeszczepienia allogenicznego.

Dokładny opis sposobu interpretacji parametrów OR, RD i HR zamieszczono w rozdziale 3.7.

### 5.5.1. Ocena skuteczności

Analizę przeprowadzono względem następujących kategorii punktów końcowych:

- ⊕ częstość występowania zgonów;
- ⊕ czas przeżycia całkowitego (prawdopodobieństwo);
- ⊕ czas przeżycia wolny od progresji choroby (prawdopodobieństwo);
- ⊕ prawdopodobieństwo nawrotu lub progresji choroby;
- ⊕ częstość występowania braku progresji choroby lub nawrotu choroby;
- ⊕ częstość występowania odpowiedzi na leczenie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w podrozdziałach poniżej.

#### 5.5.1.1. Zgony

W badaniu *Chen 2012* w czasie 14 miesięcy obserwacji nie odnotowano żadnego zgonu w badanej populacji.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 68.**  
**Częstość występowania zgonów na podstawie badania *Chen 2012***

| Badanie          | Leczenie    | Punkt końcowy | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)   | N  |
|------------------|-------------|---------------|-----------------------------------|---------|----|
| <i>Chen 2012</i> | BV+allo-SCT | Zgony ogółem  | 14                                | 0 (0,0) | 18 |

Źródło: opracowanie własne

#### 5.5.1.2. Czas przeżycia całkowitego

W ramach badania *Chen 2014* analizowano prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (estymowany odsetek chorych, którzy przeżyli w danym okresie czasu).

Wykazano, iż prawdopodobieństwo dwuletniego przeżycia całkowitego było wyższe w grupie BV + allo-SCT, jednakże różnica ta nie była istotna statystycznie.

W tabeli poniżej zestawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 69.**  
**Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego na podstawie badania Chen 2014**

| Badanie          | Punkt końcowy | Okres obserwacji [mies.] | BV+allo-SCT        |    | Allo-SCT             |    | IS            |
|------------------|---------------|--------------------------|--------------------|----|----------------------|----|---------------|
|                  |               |                          | % (95% CI)         | N  | % (95% CI)           | N  |               |
| <i>Chen 2014</i> | <b>OS*</b>    | 24                       | 71,1<br>(43,2; 87) | 21 | 56,5<br>(34,3; 73,8) | 23 | NIE<br>p=0,22 |

\*wynik estymowany z zastosowaniem estymatora Kaplana-Meiera

Źródło: opracowanie własne

Tymczasem w badaniu *Chen 2012* wskazano, iż prawdopodobieństwo rocznego przeżycia całkowitego w populacji chorych leczonych BV + allo-SCT wyniosło 100%.

W tabeli poniżej zestawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 70.**  
**Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego na podstawie badania Chen 2012**

| Badanie          | Leczenie           | Punkt końcowy | Okres obserwacji [mies.] | % (95% CI) | N  |
|------------------|--------------------|---------------|--------------------------|------------|----|
| <i>Chen 2012</i> | <b>BV+allo-SCT</b> | <b>OS*</b>    | 12                       | 100 (b/d)  | 18 |

\*wynik estymowany z zastosowaniem estymatora Kaplana-Meiera

Źródło: opracowanie własne

### 5.5.1.3. Czas przeżycia wolny od progresji choroby

W ramach badania *Chen 2014* analizowano również prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby.

Wykazano, iż prawdopodobieństwo dwuletniego przeżycia wolnego od progresji choroby było znamienne statystycznie wyższe w grupie BV + allo-SCT.

Dodatkowo, w badaniu na podstawie analizy jednoczynnikowej przeprowadzonej w oparciu o model Cox'a zastosowanie BV uznano za niezależny czynnik poprawy PFS. Parametr HR wyniósł 2,27 (95% CI 1,04; 4,97).

W tabeli poniżej zestawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 71.**  
**Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badania Chen 2014**

| Badanie          | Punkt końcowy | Okres obserwacji [mies.] | BV+allo-SCT          |    | Allo-SCT             |    | HR (95% CI)          | IS            |
|------------------|---------------|--------------------------|----------------------|----|----------------------|----|----------------------|---------------|
|                  |               |                          | % (95% CI)           | N  | % (95% CI)           | N  |                      |               |
| <i>Chen 2014</i> | <b>PFS*</b>   | 24                       | 59,3<br>(33,9; 77,7) | 21 | 26,1<br>(10,6; 44,7) | 23 | 2,27<br>(1,04; 4,97) | TAK<br>p=0,04 |

\*wynik estymowany z zastosowaniem estymatora Kaplana-Meiera

Źródło: opracowanie własne

Natomiast w badaniu *Chen 2012* wskazano, iż prawdopodobieństwo rocznego przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji chorych leczonych BV + allo-SCT wyniosło 92,3%.

W tabeli poniżej zestawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 72.**  
**Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badania Chen 2012**

| Badanie          | Leczenie           | Punkt końcowy | Okres obserwacji [mies.] | % (95% CI)        | N  |
|------------------|--------------------|---------------|--------------------------|-------------------|----|
| <i>Chen 2012</i> | <b>BV+allo-SCT</b> | <b>PFS*</b>   | 12                       | 92,3 (61,3; 98,7) | 18 |

\*wynik estymowany z zastosowaniem estymatora Kaplana-Meiera

Źródło: opracowanie własne

#### 5.5.1.4. Progresja choroby

W badaniu *Chen 2014* wykazano, iż dwuletnie prawdopodobieństwo nawrotu lub progresji choroby było znamienne statystycznie niższe w grupie BV + allo-SCT w porównaniu z grupą, u której przeprowadzono wyłącznie allo-SCT.

W tabeli poniżej zestawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 73.**  
**Prawdopodobieństwo nawrotu lub progresji choroby na podstawie badania Chen 2014**

| Badanie          | Punkt końcowy                     | Okres obserwacji [mies.] | BV+allo-SCT          |    | Allo-SCT             |    | IS            |
|------------------|-----------------------------------|--------------------------|----------------------|----|----------------------|----|---------------|
|                  |                                   |                          | % (95% CI)           | N  | % (95% CI)           | N  |               |
| <i>Chen 2014</i> | <b>Nawrót/ progresja choroby*</b> | 24                       | 23,8<br>(11,1; 51,2) | 21 | 56,5<br>(39,5; 80,9) | 23 | TAK<br>p=0,03 |

\*wynik estymowany z zastosowaniem metody skumulowanego występowania

Źródło: opracowanie własne

Natomiast w badaniu *Chen 2012* wskazano, iż roczne prawdopodobieństwo nawrotu lub progresji choroby w populacji chorych leczonych BV + allo-SCT było niskie i wyniosło 7,7%.

W tabeli poniżej zestawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 74.**  
**Prawdopodobieństwo nawrotu lub progresji choroby na podstawie badania *Chen 2012***

| Badanie          | Leczenie    | Punkt końcowy             | Okres obserwacji [mies.] | % (95% CI)      | N  |
|------------------|-------------|---------------------------|--------------------------|-----------------|----|
| <i>Chen 2012</i> | BV+allo-SCT | Nawrót/progresja choroby* | 12                       | 7,7 (1,3; 38,7) | 18 |

\*wynik estymowany z zastosowaniem metody skumulowanego występowania

Źródło: opracowanie własne

Ponadto, w badaniu *Chen 2012* wskazano, iż w czasie 14 miesięcy progresja choroby nie wystąpiła u 89% chorych leczonych BV + allo-SCT, natomiast nawrót choroby odnotowano u jedynie 11% chorych.

W tabeli poniżej zestawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 75.**  
**Częstość występowania braku progresji choroby lub nawrotu choroby na podstawie badania *Chen 2012***

| Badanie          | Leczenie    | Punkt końcowy          | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)     | N  |
|------------------|-------------|------------------------|-----------------------------------|-----------|----|
| <i>Chen 2012</i> | BV+allo-SCT | Brak progresji choroby | 14                                | 16 (88,9) | 18 |
|                  |             | Nawrót choroby         |                                   | 2 (11,1)* | 18 |

\*wyłącznie u 1 chorego nastąpił nawrót choroby w czasie 1 roku od przeprowadzenia allo-SCT w stanie chemioopornej progresji choroby, u którego po początkowym osiągnięciu całkowitej odpowiedzi w czasie terapii BV nastąpił nawrót, a następnie progresja choroby po 2 różnych terapiach ratunkowych

Źródło: opracowanie własne

### 5.5.1.5. Odpowiedź na leczenie

W ramach badania *Chen 2014* wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie oceniono jako najlepszą odpowiedź na leczenie brentuksymabem vedotin, następnie jako odpowiedź pod koniec terapii brentuksymabem vedotin oraz odpowiedź w czasie przeszczepienia allogenicznego.

W grupie BV + allo-SCT wykazano, iż ORR odnotowano u 20 z 21 (95,2%) chorych jako najlepszą odpowiedź na BV. Pod koniec terapii BV liczba chorych z ORR zmniejszyła się do 11 (52,4%) chorych, natomiast w czasie allo-SCT odnotowano wzrost do 15 (71,4%)

chorych. Dla porównania w grupie kontrolnej poddanej wyłącznie allo-SCT ORR odnotowano u 10 z 23 (43,5%) chorych (różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie).

W ramach obiektywnej odpowiedzi na leczenie CR odnotowano u 6 z 21 (28,6%) chorych jako najlepszą odpowiedź na BV. Pod koniec terapii BV liczba chorych z CR zmniejszyła się do 4 (19,0%) chorych, natomiast w czasie allo-SCT odnotowano wzrost do 6 (28,6%) chorych. Porównując, w grupie kontrolnej poddanej wyłącznie allo-SCT CR odnotowano jedynie u 1 z 23 (4,3%) chorych, co wskazuje na istotną statystycznie przewagę terapii z wykorzystaniem allo-SCT poprzedzonego BV.

Wyniki dotyczące częściowej odpowiedzi oraz stabilizacji/progresji choroby nie wykazały przewagi żadnej z badanych grup.

Dodatkowo brak istotnych różnic pomiędzy grupami BV+allo-SCT oraz allo-SCT wykazano również w zakresie parametrów wszczepu. Mediana czasu do odzyskania absolutnej liczby neutrofilii ( $\geq 500$  komórek/ $\mu\text{l}$ ) wyniosła odpowiednio 14 dni oraz 15 dni, mediana do odzyskania absolutnej liczby płytek krwi ( $> 20\ 000$  komórek/ $\mu\text{l}$ ) bez transfuzji wyniosła po 13 dni w obu grupach. Wszyscy chorzy osiągnęli ponad 99% chimeryzmu.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 76.**  
**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania *Chen 2014***

| Badanie                     | Leczenie              | Punkt końcowy | Okres obserwacji [mies.] | BV+allo-SCT |    | Allo-SCT  |    | OR (95% CI)        | RD (95% CI)          | NNT (95% CI) | IS  |
|-----------------------------|-----------------------|---------------|--------------------------|-------------|----|-----------|----|--------------------|----------------------|--------------|-----|
|                             |                       |               |                          | n (%)       | N  | n (%)     | N  |                    |                      |              |     |
| <b>Obiektywna odpowiedź</b> |                       |               |                          |             |    |           |    |                    |                      |              |     |
| <i>Chen 2014</i>            | BV*                   | ORR           | b/d**                    | 20 (95,2)   | 21 | n/d       | 23 | n/d                | n/d                  | n/d          | n/d |
|                             | Pod koniec terapii BV | ORR           | b/d**                    | 11 (52,4)   | 21 | n/d       | 23 | n/d                | n/d                  | n/d          | n/d |
|                             | W czasie allo-SCT     | ORR           | b/d                      | 15 (71,4)   | 21 | 10 (43,5) | 23 | 3,25 (0,93; 11,40) | 0,28 (-0,0005, 0,56) | n/d          | NIE |
| <b>Odpowiedź całkowita</b>  |                       |               |                          |             |    |           |    |                    |                      |              |     |
| <i>Chen 2014</i>            | BV*                   | CR            | b/d**                    | 6 (28,6)    | 21 | n/d       | 23 | n/d                | n/d                  | n/d          | n/d |
|                             | Pod koniec terapii BV | CR            | b/d**                    | 4 (19,0)    | 21 | n/d       | 23 | n/d                | n/d                  | n/d          | n/d |

| Badanie  | Leczenie              | Punkt końcowy | Okres obserwacji [mies.] | BV+allo-SCT |    | Allo-SCT  |    | OR (95% CI)        | RD (95% CI)           | NNT (95% CI)           | IS  |
|--|-----------------------|---------------|--------------------------|-------------|----|-----------|----|--------------------|-----------------------|------------------------|-----|
|  |                       |               |                          | n (%)       | N  | n (%)     | N  |                    |                       |                        |     |
|  | W czasie allo-SCT     | CR            | b/d                      | 6 (28,6)    | 21 | 1 (4,3)   | 23 | 8,80 (0,96; 80,73) | 0,24 (0,03; 0,45)     | 5 (3; 34) <sup>^</sup> | TAK |
| <b>Odpowiedź częściowa</b>                     |                       |               |                          |             |    |           |    |                    |                       |                        |     |
| Chen 2014                                      | BV*                   | PR            | b/d**                    | 14 (66,7)   | 21 | n/d       | 23 | n/d                | n/d                   | n/d                    | n/d |
|  | Pod koniec terapii BV | PR            | b/d**                    | 7 (33,3)    | 21 | n/d       | 23 | n/d                | n/d                   | n/d                    | n/d |
|  | W czasie allo-SCT     | PR            | b/d                      | 9 (42,6)    | 21 | 9 (39,1)  | 23 | 1,17 (0,35; 3,89)  | 0,04 (-0,25; 0,33)    | n/d                    | NIE |
| <b>Stabilizacja choroby/ progresja choroby</b> |                       |               |                          |             |    |           |    |                    |                       |                        |     |
| Chen 2014                                      | BV*                   | SD/PD         | b/d**                    | 1 (4,8)     | 21 | n/d       | 23 | n/d                | n/d                   | n/d                    | n/d |
|  | Pod koniec terapii BV | SD/PD         | b/d**                    | 10 (47,6)   | 21 | n/d       | 23 | n/d                | n/d                   | n/d                    | n/d |
|  | W czasie allo-SCT     | SD/PD         | b/d                      | 6 (28,6)    | 21 | 13 (61,9) | 23 | 0,31 (0,09; 1,08)  | -0,28 (-0,56; 0,0005) | n/d                    | NIE |

\*najlepsza odpowiedź na terapię BV

\*\*mediana (zakres) zastosowanych cykli terapii BV wyniosła 7 (2; 16)

<sup>^</sup>w przypadku odpowiedzi na leczenie zdecydowano o obliczeniu parametru NNT/NNH, ponieważ wyniki wskazanego punktu końcowego mierzone są w określonym punkcie w czasie leczenia/ obserwacji, nie zaś w odniesieniu do całego okresu leczenia/ obserwacji

Źródło: opracowanie własne

Tymczasem w ramach badania *Chen 2012* wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie oceniono jako najlepszą odpowiedź na leczenie brentuksymabem vedotin, następnie odpowiedź pod koniec terapii brentuksymabem vedotin, odpowiedź w czasie przeszczepienia allogenicznego oraz odpowiedź po przeszczepieniu.

Przeszczepienie przeprowadzono po medianie (zakres) 62 (24; 276) dni od zakończenia terapii BV.

Wykazano, iż w populacji chorych poddanych terapii BV + allo-SCT ORR odnotowano u 15 z 18 (83,3%) chorych jako najlepszą odpowiedź na BV. Pod koniec terapii BV liczba chorych z ORR zmniejszyła się do 12 (66,7%) chorych, następnie w czasie allo-SCT odnotowano wzrost do 14 (77,8%) chorych. Po allo-SCT wykazano, iż ORR wystąpiła u 18 z 18 (100%) chorych.



Całkowitą odpowiedź na leczenie odnotowano u 7 z 18 (38,9%) chorych jako najlepszą odpowiedź na BV. Pod koniec terapii BV liczba chorych z CR wyniosła 6 (33,3%) chorych i utrzymywała się w czasie allo-SCT. Po przeszczepieniu u wszystkich obserwowanych chorych wykazano całkowitą odpowiedź, w czasie wynoszącym 14 miesięcy.

Po przeszczepieniu u wszystkich chorych z częściową odpowiedzią, stabilizacją lub progresją choroby w czasie terapii BV lub allo-SCT odnotowano całkowitą odpowiedź na leczenie.

Dodatkowo, w badaniu *Chen 2012* wskazano, iż terapia BV nie miała żadnego negatywnego wpływu na parametry wszczepu, wskazano, iż mediana czasu do odzyskania liczby neutrofilii ( $\geq 500$  komórek/ $\mu$ l) wyniosła 14 dni, mediana odzyskania liczby płytek krwi ( $> 20\,000$  komórek/ $\mu$ l) z pomocą transfuzji wyniosła 12,5 dni. Wszyscy chorzy osiągnęli ponad 99% chimeryzmu. Różnic w parametrach wszczepu nie odnotowano również pomiędzy chorymi, którym poddano przeszczepieniu zaraz po terapii BV a chorymi, którym podano dodatkowe leczenie pomiędzy BV i allo-SCT.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 77.**  
**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania *Chen 2012***

| Badanie                     | Leczenie          | Punkt końcowy                                       | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)      | N  |
|-----------------------------|-------------------|---|-----------------------------------|------------|----|
| <b>Obiektywna odpowiedź</b> |                   |   |                                   |            |    |
| <i>Chen 2012</i>            | BV*               | ORR   | 7**                               | 15 (83,3)  | 18 |
|                             | Po BV             | ORR   | b/d                               | 12 (66,7)  | 18 |
|                             | W czasie allo-SCT | ORR   | b/d                               | 14 (77,8)  | 18 |
|                             | Po allo-SCT       | ORR na podstawie pierwszego wyniku TK lub PET/TK*** | 14                                | 18 (100,0) | 18 |
| <b>Odpowiedź całkowita</b>  |                   |   |                                   |            |    |
| <i>Chen 2012</i>            | BV*               | CR  | 7**                               | 7 (38,9)   | 18 |
|                             | Po BV             | CR  | b/d                               | 6 (33,3)   | 18 |
|                             | W czasie allo-SCT | CR  | b/d                               | 6 (33,3)   | 18 |
|                             | Po allo-SCT       | CR na podstawie pierwszego wyniku TK lub PET/TK***  | 14                                | 18 (100,0) | 18 |
| <b>Odpowiedź częściowa</b>  |                   |   |                                   |            |    |
| <i>Chen 2012</i>            | BV*               | PR  | 7**                               | 8 (44,4)   | 18 |
|                             | Po BV             | PR  | b/d                               | 6 (33,3)   | 18 |

| Badanie                     | Leczenie          | Punkt końcowy                                      | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)    | N  |
|-----------------------------|-------------------|--|-----------------------------------|----------|----|
|                             | W czasie allo-SCT | PR   | b/d                               | 8 (44,4) | 18 |
|                             | Po allo-SCT       | PR na podstawie pierwszego wyniku TK lub PET/TK*** | 14                                | (0,0)    | 18 |
| <b>Stabilizacja choroby</b> |                   |  |                                   |          |    |
| Chen 2012                   | BV*               | SD   | 7**                               | 2 (11,1) | 18 |
|                             | Po BV             | SD   | b/d                               | 1 (5,6)  | 18 |
|                             | W czasie allo-SCT | SD   | b/d                               | 1 (5,6)  | 18 |
|                             | Po allo-SCT       | SD na podstawie pierwszego wyniku TK lub PET/TK*** | 14                                | (0,0)    | 18 |
| <b>Progresja choroby</b>    |                   |  |                                   |          |    |
| Chen 2012                   | BV*               | PD   | 7**                               | 1 (5,6)  | 18 |
|                             | Po BV             | PD   | b/d                               | 5 (27,8) | 18 |
|                             | W czasie allo-SCT | PD   | b/d                               | 3 (16,7) | 18 |
|                             | Po allo-SCT       | PD na podstawie pierwszego wyniku TK lub PET/TK*** | 14                                | (0,0)    | 18 |

\*najlepsza odpowiedź na terapię BV

\*\*jako mediana (zakres) zastosowanych cykli terapii BV, która wyniosła 7 (2; 16)

\*\*\*u 15 chorych na podstawie badania CT/PET oraz u 3 chorych na podstawie badania CT

Źródło: opracowanie własne

## 5.5.2. Ocena bezpieczeństwa

Analizę przeprowadzono względem następujących kategorii punktów końcowych:

- ⊗ prawdopodobieństwo zgonów niezwiązanych z nawrotem lub progresją choroby;
- ⊗ częstość występowania działań niepożądanych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w podrozdziałach poniżej.

### 5.5.2.1. Zgony niezwiązane z nawrotem lub progresją choroby

W ramach badania *Chen 2014* oceniono prawdopodobieństwo wystąpienia zgonów niezwiązanych z nawrotem lub progresją choroby.

Wykazano, iż prawdopodobieństwo wystąpienia zgonów niezwiązanych z nawrotem lub progresją choroby zarówno w czasie 100 dni oraz 1 roku po przeszczepieniu było niższe w grupie BV + allo-SCT, przy czym autorzy nie wskazali na istotność statystyczną różnicy

tych wyników (w badaniu wskazano p-wartość bez względu na moment zgonu, która wyniosła 0,53).

W tabeli poniżej zestawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 78.**

**Prawdopodobieństwo wystąpienia zgonów niezwiązanych z nawrotem lub progresją choroby na podstawie badania *Chen 2014***

| Badanie   | Punkt końcowy  | Mediana okresu obserwacji [mies.] | BV+allo-SCT     |    | Allo-SCT         |    | IS  |
|-----------|--|-----------------------------------|-----------------|----|------------------|----|-----|
|           |  |                                   | % (95% CI)      | N  | % (95% CI)       | N  |     |
| Chen 2014 | Zgony niezwiązane z nawrotem lub progresją choroby* w czasie 100 dni | BV+allo-SCT: 29,9                 | 0 (b/d)         | 21 | 4,3 (6; 29,6)    | 23 | b/d |
|           | Zgony niezwiązane z nawrotem lub progresją choroby* w czasie 1 roku  | Allo-SCT: 85,3                    | 9,5 (2,5; 35,6) | 21 | 17,4 (7,1; 42,4) | 23 | b/d |

\*w badaniu jako ang. *nonrelapse mortality rate*; wynik estymowany z zastosowaniem metody skumulowanego występowania

Źródło: opracowanie własne

Tymczasem, w badaniu *Chen 2012* wykazano, iż w populacji chorych poddanych terapii BV, a następnie allo-SCT prawdopodobieństwo wystąpienia zgonów niezwiązanych z nawrotem lub progresją choroby zarówno w czasie 100 dni oraz 1 roku po przeszczepieniu wynosiło 0%.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 79.**

**Prawdopodobieństwo wystąpienia zgonów niezwiązanych z nawrotem lub progresją choroby na podstawie badania *Chen 2012***

| Badanie   | Leczenie    | Punkt końcowy  | Mediana okresu obserwacji [mies.] | % (95% CI) | N  |
|-----------|-------------|--|-----------------------------------|------------|----|
| Chen 2012 | BV+allo-SCT | Zgony niezwiązane z nawrotem lub progresją choroby* w czasie 100 dni | 14                                | 0 (0; 0)   | 18 |
|           |             | Zgony niezwiązane z nawrotem lub progresją choroby* w czasie 1 roku  |                                   | 0 (0; 0)   | 18 |

\*w badaniu jako ang. *nonrelapse mortality rate*; wynik estymowany z zastosowaniem metody skumulowanego występowania

Źródło: opracowanie własne

### 5.5.2.2. Działania niepożądane

W badaniu *Chen 2014* badano częstość występowania działań niepożądanych w czasie 29,9 miesięcy (grupa BV + allo-SCT) oraz 85,3 miesięcy (grupa allo-SCT).

Znamienną statystycznie różnicę na korzyść BV + allo-SCT wykazano w ramach analizy danych dotyczących częstości występowania działań niepożądanych w 3. i 4. stopniu nasilenia ogółem.

Tymczasem ocena częstości występowania ostrej GVHD wykazała brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 80.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania *Chen 2014***

| Badanie                                   | Punkt końcowy                                | Mediana okresu obserwacji [mies.]   | BV+ allo-SCT |    | Allo-SCT  |    | OR (95% CI)       | RD (95% CI)          | NNT (95% CI) | IS  |
|---|--|-------------------------------------|--------------|----|-----------|----|-------------------|----------------------|--------------|-----|
|   |  |                                     | n (%)        | N  | n (%)     | N  |                   |                      |              |     |
| <b>Działania niepożądane ogółem</b>       |  |                                     |              |    |           |    |                   |                      |              |     |
| <i>Chen 2014</i>                          | <b>Działania niepożądane 3. i 4. stopnia</b> | BV+allo-SCT: 29,9<br>Allo-SCT: 85,3 | 0 (0,0)      | 21 | 4 (17,4)* | 23 | 0,13 (0,02; 0,98) | -0,17 (-0,34; -0,01) | 6 (3; 100)   | TAK |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b> |  |                                     |              |    |           |    |                   |                      |              |     |
| <i>Chen 2014</i>                          | <b>Ostra GVHD</b>                            | BV+allo-SCT: 29,9<br>Allo-SCT: 85,3 | 7 (33,3)     | 21 | 13 (56,5) | 23 | 0,38 (0,11; 1,31) | -0,23 (-0,52; 0,05)  | n/d          | NIE |

\*u 4 chorych odnotowano 7 działań niepożądanych 3. stopnia, które dotyczyły pęcherza (1 chory), przewodu pokarmowego (1 chory), płuc/ nerek (1 chory), płuc/ nerek/ zapalenia jamy ustnej (1 chory)  
Źródło: opracowanie własne

W ramach badania *Chen 2014* wykazano również brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w odniesieniu do prawdopodobieństwa wystąpienia ostrej i przewlekłej GVHD.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 81.**  
**Prawdopodobieństwo wystąpienia GVHD na podstawie badania Chen 2014**

| Badanie   | Punkt końcowy                  | Okres obserwacji [mies.]              | BV+ allo-SCT         |    | Allo-SCT             |    | IS            |
|-----------|--------------------------------|---------------------------------------|----------------------|----|----------------------|----|---------------|
|           |                                |                                       | % (95% CI)           | N  | % (95% CI)           | N  |               |
| Chen 2014 | Ostra GVHD od 2. do 4. stopnia | BV+allo-SCT: 22,9*<br>Allo-SCT: 85,3* | 23,8<br>(8,4; 43,6)  | 21 | 47,8<br>(26,2; 66,7) | 23 | NIE<br>p=0,06 |
|           | Przewlekła GVHD                | 24                                    | 70,0<br>(43,3; 85,9) | 21 | 65,2<br>(40,0; 81,9) | 23 | NIE<br>p=0,56 |

\*mediana okresu obserwacji

Źródło: opracowanie własne

Tymczasem w badaniu *Chen 2012* w populacji chorych leczonych allo-SCT po uprzedniej terapii BV w czasie 14 miesięcy wskazano, iż działania niepożądane o 3. i 4. stopniu nasilenia nie wystąpiły u żadnego z obserwowanych chorych. Natomiast ostra GVHD wystąpiła u 33% chorych (w 1. lub 2. stopniu nasilenia), a przewlekła GVHD u 56% chorych. Ponadto, wśród częściej występujących działań niepożądanych, które wystąpiły u 8 z 18 (44,4%) chorych odnotowano zapalenie jamy ustnej w 2. stopniu nasilenia oraz toksyczność nerek w 1. stopniu nasilenia.

W omawianym badaniu wskazano dodatkowo, iż nie odnotowano różnic w ostrej i przewlekłej GVHD pomiędzy chorymi, u których terapię BV zastosowano niedawno (poniżej 60 dni przed allo-SCT) oraz powyżej 60 dni przed przeszczepieniem. Nie wykazano również wpływu uprzedniego zastosowania BV na częstość występowania ostrej oraz przewlekłej GVHD.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe zestawienie.

**Tabela 82.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania Chen 2012**

| Badanie                                   | Leczenie    | Punkt końcowy                         | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)    | N  |
|---|-------------|---------------------------------------|-----------------------------------|----------|----|
| <b>Działania niepożądane ogółem</b>       |             |                                       |                                   |          |    |
| Chen 2012                                 | BV+allo-SCT | Działania niepożądane 3. i 4. stopnia | 14                                | 0 (0,0)  | 18 |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b> |             |                                       |                                   |          |    |
| Chen 2012                                 | BV+allo-SCT | Ostra GVHD                            | ogółem                            | 6 (33,3) | 18 |
|   |             |                                       | 1. stopnia                        | 1 (5,6)  | 18 |
|   |             |                                       | 2. stopnia                        | 5 (27,8) | 18 |

| Badanie  | Leczenie    | Punkt końcowy                                | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)       | N  |
|--|-------------|--|-----------------------------------|-------------|----|
|  |             | Przewlekła GVHD                              | Ogółem                            | 9 (56,3)    | 16 |
|  |             |  | Organiczna                        | 5 (31,3)    | 16 |
|  |             |  | Rozległa                          | 4 (25,0)    | 16 |
|  |             | Reaktywacja zakażenia wirusem Epsteina-Barr* |                                   | 2 (11,1)    | 18 |
|  |             | Reaktywacja zakażenia wirusem cytomegalii*   |                                   | 3 (16,7)    | 18 |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                 |             |  |                                   |             |    |
| Chen 2012  | BV+allo-SCT | Neuropatia obwodowa przed allo-SCT           | 14                                | 8 (44,4)^   | 18 |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                       |             |  |                                   |             |    |
| Chen 2012  | BV+allo-SCT | Choroba wenookluzyjna wątroby                | 14                                | 0 (0,0)     | 18 |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                  |             |  |                                   |             |    |
| Chen 2012  | BV+allo-SCT | Zapalenie jamy ustnej 2. stopnia             | 14                                | 8 (44,4)**  | 18 |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>           |             |  |                                   |             |    |
| Chen 2012  | BV+allo-SCT | Toksyczność nerek 1. stopnia                 | 14                                | 8 (44,4)**  | 18 |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> |             |  |                                   |             |    |
| Chen 2012  | BV+allo-SCT | Hepatotoksyczność 1. stopnia                 | 14                                | 6 (33,3)*** | 18 |
| <b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>   |             |  |                                   |             |    |
| Chen 2012  | BV+allo-SCT | Toksyczność przewodu pokarmowego 1. stopnia  | 14                                | 6 (33,3)*** | 18 |

\*wykazane w badaniu PCR (ang. *polymerase chain reaction*), bez klinicznych objawów zakażenia we wszystkich przypadkach

\*\*w badaniu wskazano 43%, brak możliwości dokładnego przeliczenia

\*\*\*w badaniu wskazano 36%, brak możliwości dokładnego przeliczenia

^u 6 chorych odnotowano neuropatię 1. stopnia, natomiast u 2 chorych 2. stopnia; w badaniu wskazano, iż u 7 z 8 chorych objawy związane z neuropatią uległy poprawie lub stabilizacji, natomiast u 1 chorego uległy pogorszeniu z 1. stopnia do 2. stopnia, z powodu zastosowania takrolimusu oraz BV

Źródło: opracowanie własne

## 5.6. Podsumowanie oceny skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa w populacji dorosłych chorych na HL zaprezentowano wyniki z dwóch badań oceniających BV jako terapię ratunkową zastosowaną przed przeszczepieniem allogenicznym: badania *Chen 2014* przedstawiającego porównanie terapii BV + allo-SCT z samym allo-SCT oraz badania jednoramiennego *Chen 2012* oceniającego terapię BV + allo-SCT.

---

Jakość i wagę danych analizowanych badań oceniono według zaleceń GRADE [8].

Jakość danych z obu badań oceniono jako niską (badanie *Chen 2014*) oraz bardzo niską (badanie *Chen 2012*). Analiza metodyki badań wykazała następujące ograniczenia: są to badania obserwacyjne retrospektywne, w których nie przedstawiono informacji na temat utraty chorych, dodatkowo badanie *Chen 2012* jest badaniem jednoramiennym.

W odniesieniu do oceny skuteczności wagę punktów końcowych, w których oceniano czas przeżycia całkowitego, czas przeżycia wolny od progresji choroby i częstość występowania zgonów oceniono jako krytyczną, ponieważ są one istotne klinicznie i mają kluczowe znaczenie dla wnioskowania o skuteczności ocenianej interwencji. Waga pozostałych punktów końcowych została oceniona jako wysoka.

W ramach oceny bezpieczeństwa waga wszystkich istotnych klinicznie punktów końcowych została określona jako krytyczna (zgony związane z leczeniem, działania niepożądane), ponieważ mają one kluczowe znaczenie we wnioskowaniu o profilu bezpieczeństwa leku.

Kwalifikacji działań niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA.

Podsumowując, na podstawie analizowanych danych, nie odnotowano żadnego zgonu w populacji chorych leczonych BV + allo-SCT w czasie 14 miesięcy obserwacji.

W populacji chorych poddanych terapii BV + allo-SCT wykazano, iż estymowane roczne prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego wyniosło 100%. Tymczasem prawdopodobieństwo dwuletniego przeżycia całkowitego u chorych leczonych BV + allo-SCT wyniosło 71,1% i było wyższe niż u chorych leczonych samym przeszczepieniem (56,5%), jednakże różnica wyników nie była istotna statystycznie.

Ponadto wykazano, iż estymowane prawdopodobieństwo rocznego przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji chorych leczonych BV + allo-SCT wyniosło 92,3%. Natomiast prawdopodobieństwo dwuletniego przeżycia wolnego od progresji choroby u chorych leczonych BV + allo-SCT wyniosło 59,3% i było znamienne statystycznie wyższe w porównaniu z grupą chorych poddanych wyłącznie przeszczepieniu (26,1%). Dodatkowo, zastosowanie BV uznano za niezależny czynnik poprawy PFS.

Następnie wykazano, iż w populacji chorych leczonych BV + allo-SCT estymowane roczne prawdopodobieństwo nawrotu lub progresji choroby w było niskie i wyniosło 7,7%.

---

Tymczasem dwuletnie prawdopodobieństwo nawrotu lub progresji choroby wyniosło 23,8% i było znamienne statystycznie niższe w porównaniu z grupą, u której przeprowadzono wyłącznie przeszczepienie (56,5%).

W odniesieniu do oceny odpowiedzi na leczenie wykazano, iż w grupie BV + allo-SCT ORR odnotowano u 83-95% chorych jako najlepszą odpowiedź na BV, pod koniec terapii BV liczba chorych z ORR zmniejszyła się do 52-67% chorych, następnie w czasie allo-SCT raportowano wzrost do 71-78% chorych. Dla porównania w grupie poddanej wyłącznie allo-SCT ORR w czasie przeszczepienia raportowano u 44% chorych. Dodatkowo, w populacji 18 chorych poddanych terapii BV + allo-SCT wykazano, iż po przeszczepieniu ORR wystąpiła u 100% chorych.

W ramach oceny całkowitej odpowiedzi na leczenie w populacji chorych leczonych BV + allo-SCT, CR odnotowano u 28-39% chorych jako najlepszą odpowiedź na BV, pod koniec terapii BV liczba chorych z CR zmniejszyła się do 19-33% chorych, natomiast w czasie allo-SCT występowała u 29-33% chorych. Porównując, w grupie poddanej wyłącznie przeszczepieniu CR w czasie przeszczepienia odnotowano jedynie u 4,3% chorych, co wskazało na istotną statystycznie przewagę terapii z wykorzystaniem allo-SCT poprzedzonego BV. Dodatkowo, w populacji 18 chorych poddanych terapii BV + allo-SCT wykazano, iż po przeszczepieniu CR wystąpiła u 100% chorych, w czasie obserwacji wynoszącym 14 miesięcy. Stąd też po przeszczepieniu, u wszystkich chorych z częściową odpowiedzią, stabilizacją lub progresją choroby w czasie terapii BV lub allo-SCT odnotowano całkowitą odpowiedź na leczenie. Natomiast w badaniu *Chen 2014* wyniki dotyczące częściowej odpowiedzi oraz stabilizacji/progresji choroby nie wykazały przewagi żadnej z badanych grup.

Dodatkowo wskazano, iż terapia BV nie miała żadnego negatywnego wpływu na przeszczepienie (brak wpływu na czas odzyskania poziomu płytek krwi, neutrofilii oraz odsetek chorych z chimeryzmem).

W odniesieniu do oceny bezpieczeństwa wykazano, iż prawdopodobieństwo wystąpienia zgonów niezwiązanych z nawrotem lub progresją choroby zarówno w czasie 100 dni oraz 1 roku po przeszczepieniu było niższe w grupie BV + allo-SCT w porównaniu z grupą w której przeprowadzono wyłącznie przeszczepienie (odpowiednio 0% vs 4,3% oraz 9,5% vs 17,4%), przy czym w badaniu nie określono istotności statystycznej wyników. Dodatkowo w populacji 18 chorych poddanych terapii BV, a następnie allo-SCT prawdopodobieństwo



---

wystąpienia zgonów niezwiązanych z nawrotem lub progresją choroby zarówno w czasie 100 dni oraz 1 roku po przeszczepieniu wynosiło 0%.

W odniesieniu do oceny częstości występowania działań niepożądanych wskazano znamiennej statystycznie przewagę BV + allo-SCT względem allo-SCT w ramach częstości występowania działań niepożądanych w 3. i 4. stopniu nasilenia ogółem (0% vs 17%), w czasie 29,9 miesięcy (BV + allo-SCT) oraz 85,3 miesięcy (allo-SCT).

Ponadto wykazano brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania ostrej i przewlekłej GVHD.

Tymczasem w populacji 18 chorych leczonych allo-SCT po uprzedniej terapii BV w czasie 14 miesięcy również nie odnotowano żadnych działań niepożądanych o 3. i 4. stopniu nasilenia. Natomiast ostrą (w 1. lub 2. stopniu nasilenia) i przewlekłą GVHD raportowano u odpowiednio 33% oraz 56% chorych. W badaniu dodatkowo wskazano na brak wpływu zastosowania BV na częstość występowania ostrej oraz przewlekłej GVHD.

Należy zauważyć, że autorzy badania *Chen 2012* wskazali, że odpowiedź całkowitą u leczonych BV można uznać za długotrwałą, w związku z tym przypuszcza się, że w tej grupie chorych przeprowadzenie allo-SCT może nie przynieść dodatkowej istotnej korzyści. Większą korzyść z przeszczepienia mogą uzyskać chorzy z PR, u których czas trwania odpowiedzi jest krótszy i wymaga szybszej konsolidacji.

---

---

## II. CHŁONIAK ANAPLASTYCZNY Z DUŻYCH KOMÓREK (ALCL)

### 6. Przegląd systematyczny

#### 6.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [1] w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊗ Medline (przez Pubmed),
- ⊗ Embase (przez Ovid),
- ⊗ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*.

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrze badań klinicznych: *National Institutes of Health*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, FDA oraz URPLW MiPB.

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

#### 6.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków

■■■■■■■■■■ W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego

---

analitka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziałach 6.3.2, 6.4.2 i 6.5.2.

## 6.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

### 6.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej (brentuksymab vedotin). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już ograniczone pod względem metodyki. W bazach Medline oraz The Cochrane Library zastosowane deskryptory to: odpowiednio *All fields* i *All text*, czyli nieograniczające zakresu wyszukiwania. Z kolei w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: *ab* (ang. *abstract*, streszczenie), *ti* (ang. *title*, tytuł), *ot* (ang. *original title*), *kw* (ang. *key word*, słowa kluczowe). Ponadto, dla zapytania odnoszącego się do nazwy handlowej opiniowanego leku zastosowano dodatkowo deskryptor *tn* (ang. *trade name*, nazwa handlowa), natomiast dla zapytania odnoszącego się do metodyki wykorzystano dodatkowo deskryptor *pt* (ang. *publication type*, typ publikacji). Zastosowanie tych deskryptorów umożliwiło doprecyzowanie zakresu wyszukiwania. W bazie The Cochrane Library w I etapie przeglądu nie uwzględniono danych z bazy CENTRAL, gdyż zawiera ona wyłącznie badania pierwotne.

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazwy substancji czynnej interwencji badanej (brentuksymab vedotin) oraz populacji (układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek) w celu zapewnienia jego swoistości.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez nich dla brentuksymabu w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 14.3.1. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 14.4.

### 6.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez nich) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [16]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

#### Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli oraz dzieci od 12 r.ż.<sup>41</sup> chorzy na nawrotowego lub opornego na leczenie układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek;
- ⊕ **interwencja:** brentuksymab 1,8 mg/kg podawany we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie;
- ⊕ **metodyka:** opracowania wtórne (z metaanalizami lub bez nich) publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

#### Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. nieleczeni chorzy na ALCL;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **metodyka:** opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne.

Do analizy klinicznej zostały włączane opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [16]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

---

<sup>41</sup> W ramach analizy założono, iż mediana lub średnia wieku chorych w ocenianej populacji nie mogła być niższa niż 12 lat.

---

### 6.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 32 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 7 publikacji.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 przeglądy systematyczne (*Hintringer 2012* [19] oraz *Minich 2012* [20]) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 6.3.2. (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

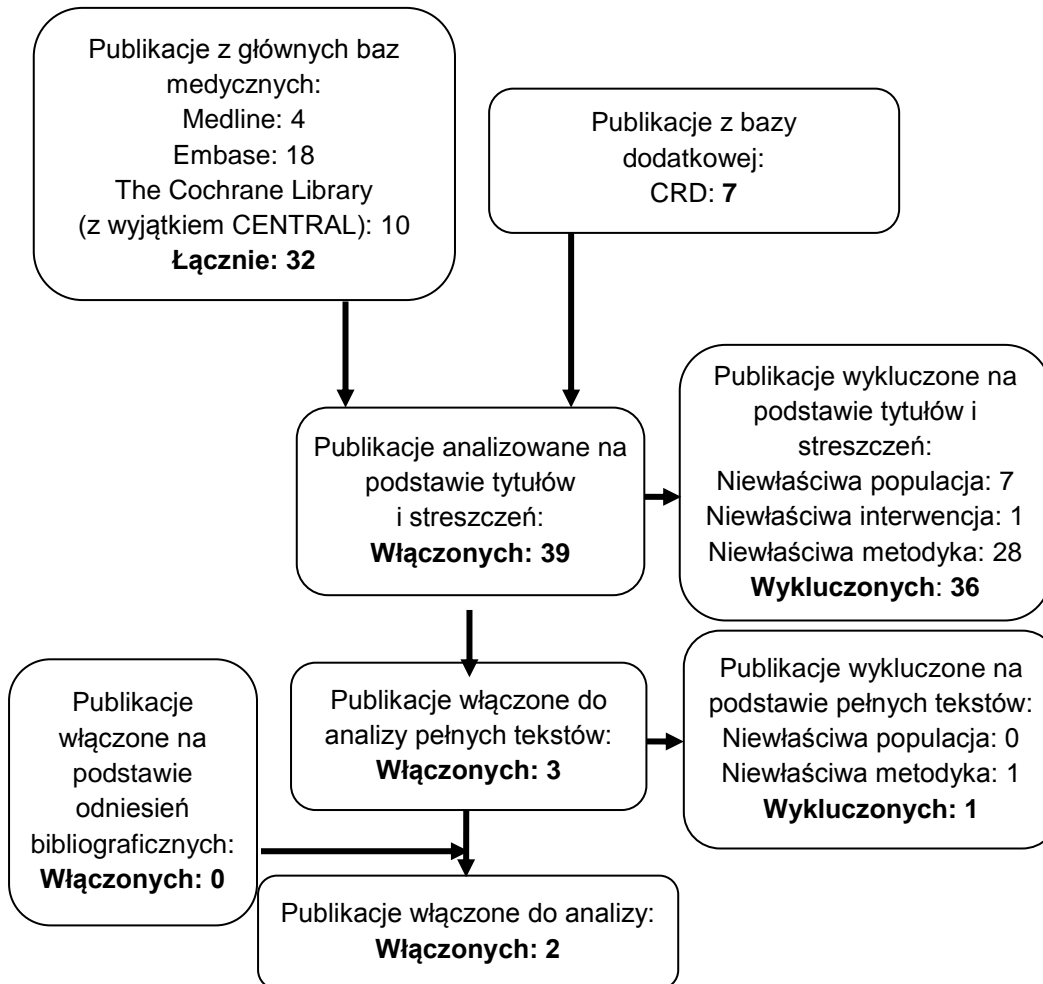
Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziale 6.8. Pomimo iż w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż zakres czasowy wyszukiwania włączonych przeglądów obejmował badania opublikowane nie później niż w styczniu 2012 roku, w związku z czym mogą być one nieaktualne. Dodatkowo przeglądy te opierały się wyłącznie na danych z pojedynczych badań oraz abstraktów z badań.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 4). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 14.8. (Tabela 118).

---

**Rysunek 4.**

**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [14]

---

## 6.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

### 6.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie przeglądu zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej (brentuksymab vedotin) oraz do populacji docelowej (nawrotowy lub oporny na leczenie układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już ograniczone pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań z grupą kontrolną, jak również badań jednoramiennych. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe, dotyczące oceny zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa terapii. W bazach Medline oraz The Cochrane Library zastosowane deskryptory to: odpowiednio *All fields* i *All text*, czyli nieograniczające zakresu wyszukiwania. Z kolei w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: *ab* (ang. *abstract*, streszczenie), *ti* (ang. *title*, tytuł), *ot* (ang. *original title*), *kw* (ang. *key word*, słowa kluczowe). Ponadto, dla zapytania odnoszącego się do nazwy handlowej opiniowanego leku zastosowano dodatkowo deskryptor *tn* (ang. *trade name*, nazwa handlowa), natomiast dla zapytania odnoszącego się do metodyki wykorzystano dodatkowo deskryptor *pt* (ang. *publication type*, typ publikacji). Zastosowanie tych deskryptorów umożliwiło doprecyzowanie zakresu wyszukiwania. W bazie The Cochrane Library w II etapie przeglądu uwzględniono dane jedynie z bazy CENTRAL, gdyż zawiera ona wyłącznie badania pierwotne.

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA oraz URPLW MiPB zastosowano strategię wykorzystującą nazwę nazwy substancji czynnej interwencji badanej oraz słowo kluczowe odnoszące się do populacji (ang. *lymphoma*), celem zwiększenia swoistości strategii oraz ograniczenia liczby trafień.

---

W rejestrze badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla brentuksymabu vedotin w leczeniu chorych na układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek, stąd zastosowano zapytanie odnoszące się tylko analizowanego leku oraz do populacji (ang. *lymphoma*).

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami oraz badań pierwotnych umożliwiających pośrednie porównanie ocenianej interwencji z pozostałymi komparatorami, dla których nie odnaleziono badań do porównań bezpośrednich.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 14.3.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 14.4.

## 6.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

### Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja**<sup>42</sup>: dorośli oraz dzieci od 12 r.ż. chorzy na nawrotowego lub opornego na leczenie układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek;
- ⊕ **interwencja**: brentuksymab 1,8 mg/kg podawany we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie;
- ⊕ **komparator**:

---

<sup>42</sup> Zgodnie z ustaleniami w *Analizie problemu decyzyjnego* należy pamiętać, że populację tę rozumie się jako chorych obecnie będących w nawrocie choroby lub wykazujących oporność na leczenie, nie zaś chorych u których nawrót/oporność wystąpiły w przeszłości.



- ⊗ ASCT;
- ⊗ bendamustyna w monoterapii oraz w dowolnym schemacie chemioterapii wielolekowej ± radioterapia (RT);
- ⊗ gemcytabina w monoterapii oraz w dowolnym schemacie chemioterapii wielolekowej ± RT;
- ⊗ schematy chemioterapii:
  - ⊗ ICE ± RT;
  - ⊗ IGEV ± RT;
  - ⊗ DHAP ± RT;
  - ⊗ GVD ± RT;
- ⊗ dowolny w przypadku pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną;
- ⊗ nie dotyczy w przypadku badań jednoramiennych;

Zgodnie z zapisami w *Analizie problemu decyzyjnego* komparatory należy rozumieć jako proces CHEM ± RT ± ASCT, nie zaś jako osobne terapie. W przypadku braku odpowiednich badań przedstawiających wyniki dla całego procesu włączone zostaną badania dla poszczególnych składowych – np. po wyłączeniu chemioterapii ratunkowej lub po przeszczepieniu.

- ⊗ **punkty końcowe:** podczas selekcji badań na podstawie abstraktów nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, natomiast podczas selekcji badań na podstawie pełnych tekstów zastosowano ograniczenia, które opisano w rozdziale 6.9.2.;
- ⊗ **metodyka:** badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne w których uczestniczyło co najmniej 10 chorych (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji), publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim, publikacje od roku 1990 włącznie.

Dodatkowo włączone zostaną również inne publikacje (w tym abstrakty konferencyjne) zawierające dodatkowe dane do włączonych do analizy, trwających badań pierwotnych.

#### **Kryteria wykluczenia badań:**

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. nieleczeni uprzednio chorzy na ALCL;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **komparator:** inny niż wyżej wymieniony, nie dotyczy w przypadku badań jednoramiennych;
- ⊕ **punkty końcowe:** niezgodne z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊕ **metodyka:** przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski, publikacje wydane przed rokiem 1990.

Powyższe kryteria są zgodne z zapisami *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* dotyczącymi wyszukiwania publikacji w bazach głównych, natomiast zgodnie z Wytocznymi AOTMiT, w celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa należy przeszukać bazy dodatkowe.

W celu identyfikacji publikacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa, z uwagi na założony cel wyszukiwania nie definiowano kryteriów włączenia/wykluczenia dla komparatorów. Poszukiwano bowiem publikacji dotyczących oceny bezpieczeństwa stosowania brentuksymabu vedotin, a komparatory na tym etapie analizy nie stanowiły przedmiotu oceny. Kryteria zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

#### **Kryteria włączenia publikacji odnalezionych w bazach dodatkowych, uwzględnianych w uzupełniającej ocenie bezpieczeństwa:**

- ⊕ **populacja:** dorośli oraz dzieci od 12 r.ż. chorzy na nawrotowego lub opornego na leczenie układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek;
- ⊕ **interwencja:** brentuksymab 1,8 mg/kg podawany we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie;

- ⊕ **punkty końcowe:** profil bezpieczeństwa;
- ⊕ **metodyka:** publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim, opracowania opublikowane w postaci pełnotekstowej.

#### **Kryteria wykluczenia publikacji odnalezionych w bazach dodatkowych:**

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. nieleczeni chorzy na ALCL;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **punkty końcowe:** punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.;
- ⊕ **metodyka:** inne niż wyżej wymienione.

### **6.4.3. Badania włączone**

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 199 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ stronę internetową FDA, w której odnaleziono 13 publikacji;
- ⊕ stronę internetową EMA, w której odnaleziono 133 publikacji;
- ⊕ stronę internetową URPLW MiPB, w której nie odnaleziono publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 1 badanie eksperymentalne jednoramienne *Pro 2012* (badanie niezakończone) [48].

Nie odnaleziono dodatkowych danych dotyczących efektywności praktycznej analizowanej interwencji.

Ponadto do analizy włączono również:

- ⊗ 2 abstrakty konferencyjne oraz 1 publikację zawierające dodatkowe wyniki dla włączonego niezakończonego badania *Pro 2012*: odpowiednio *Pro 2014a* i *Pro 2014b* [56,57] oraz *EMA 2012* [21];

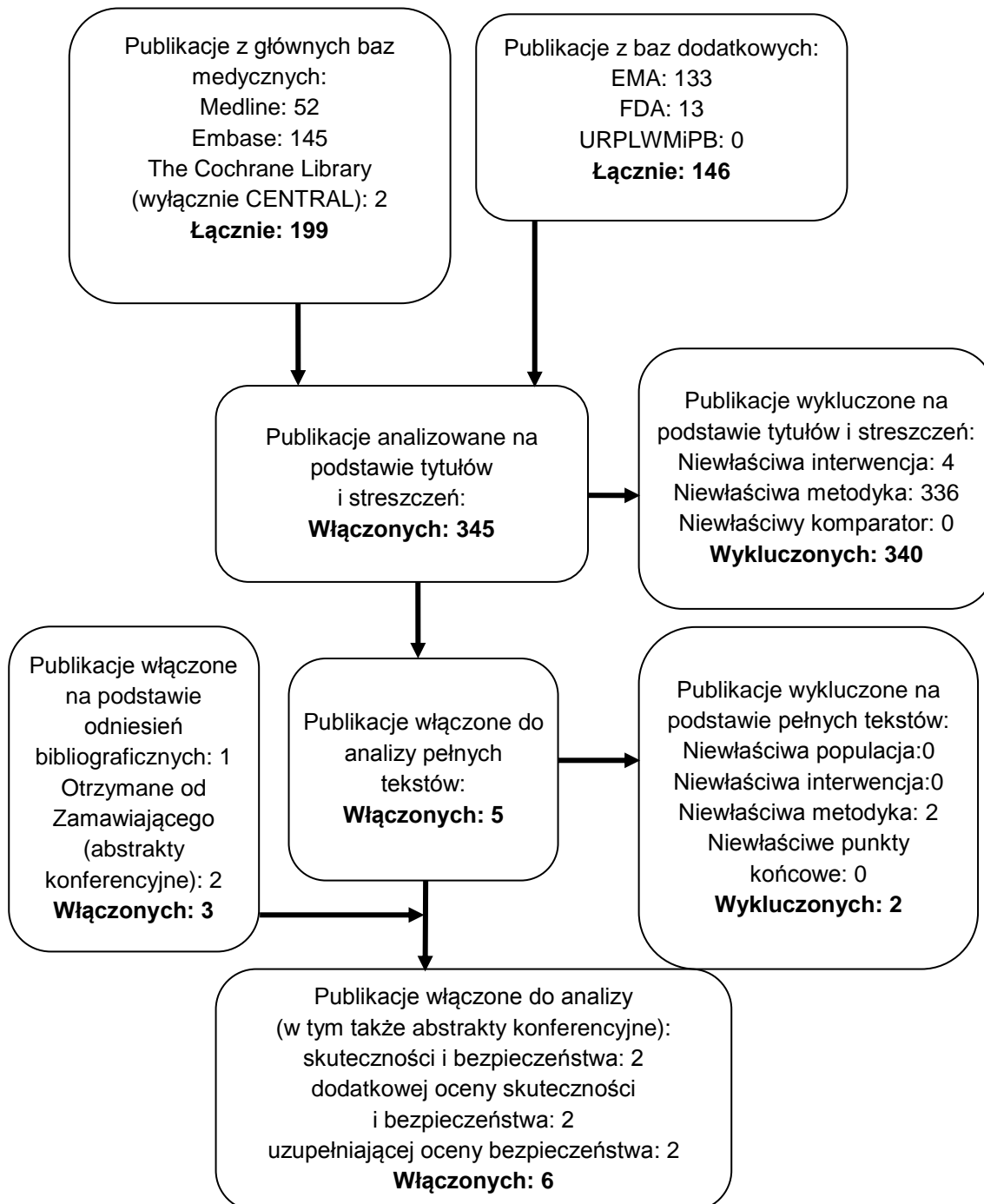
Wyżej wymienione publikacje zostały włączone wtórnie względem badania *Pro 2012* w celu uzupełnienia analizy o dane, których nie przedstawiono w tym badaniu (w pierwszej kolejności przeprowadzono analizę danych z niezakończonego badania pierwotnego *Pro 2012*, a następnie uzupełniono je o dodatkowe dane zawarte we wspomnianych publikacjach). Abstrakty konferencyjne *Pro 2014a* i *Pro 2014b*, włączono ze względu na fakt, iż zawierają dodatkowe wyniki dla dłuższego okresu obserwacji. Natomiast publikację *EMA 2012* włączono, ponieważ dostarcza dodatkowych danych, które nie zostały zamieszczone w głównej publikacji *Pro 2012*.

Dodatkowo, w wyniku przeszukania publikacji na stronach FDA, EMA i URPLWMIPB odnaleziono 2 publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego oraz dodatkowych danych dotyczących profili bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej, tj. *Charakterystykę Produktu Leczniczego Adcetris®* [59] oraz dokument wydany przez FDA w 2014 roku (*FDA 2014* [60]).

Ponadto przeszukano rejestry badań klinicznych, w których odnaleziono publikacje opisujące badania kliniczne zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane. Zidentyfikowano 7 badań (5 badań dla populacji chorych na ALCL i HL łącznie oraz 2 badania wyłącznie dla chorych na ALCL), spośród których 1 to badania trwające, po zakończonej rekrutacji włączone do niniejszego opracowania (badanie *Pro 2012*), 4 znajdują się w fazie rekrutacji chorych, 1 w fazie przed rekrutacją uczestników, 1 badanie oznaczone statusem „leczenie dopuszczono do sprzedaży”. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 14.1.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 5). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 14.8. (Tabela 119).

**Rysunek 5.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [14]

---

## 6.5. III etap przeglądu – badania pierwotne

### 6.5.1. Strategia wyszukiwania

Ze względu na fakt, iż w II etapie przeglądu odnaleziono jedynie badania jednoramienne dla interwencji badanej, zdecydowano o przeprowadzeniu III etapu przeglądu, którego celem było odnalezienie badań jednoramiennych lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną dla komparatorów. Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (nawrotowy lub oporny na leczenie układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek) oraz do wybranych komparatorów (chemioterapii oraz ASCT). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już ograniczone pod względem metodyki. W bazie The Cochrane Library zastosowano deskryptory *ab* (ang. *abstract*, streszczenie), *ti* (ang. *title*, tytuł) i *kw* (ang. *key word*, słowa kluczowe). Z kolei w bazie Medline oraz Embase zastosowane deskryptory to odpowiednio: *ab* (ang. *abstract*, streszczenie), *ti* (ang. *title*, tytuł) i słownik haseł przedmiotowych MeSH w bazie Medline oraz *ab* (ang. *abstract*, streszczenie), *ti* (ang. *title*, tytuł), *ot* (ang. *original title*), *kw* (ang. *key word*, słowa kluczowe) w bazie Embase. Ponadto, w bazie Embase dla zapytania odnoszącego się do nazwy handlowej opiniowanego leku zastosowano dodatkowo deskryptor *tn* (ang. *trade name*, nazwa handlowa), natomiast dla zapytania odnoszącego się do metodyki wykorzystano dodatkowo deskryptor *pt* (ang. *publication type*, typ publikacji). Zastosowanie tych deskryptorów umożliwiło doprecyzowanie zakresu wyszukiwania. W bazie The Cochrane Library w III etapie przeglądu uwzględniono dane jedynie z bazy CENTRAL, gdyż zawiera ona wyłącznie badania pierwotne.

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań jednoramiennych lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną, umożliwiających wykonanie zestawienia punktów końcowych zbieżnych z punktami końcowymi pochodzącymi z jednoramiennego badania dla brentuksymabu vedotin.

---

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo komparatorów.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 14.3.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 14.4.

## 6.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

### Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja**<sup>43</sup>: dorośli oraz dzieci od 12 r.ż. chorzy na nawrotowego lub opornego na leczenie układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek:
- ⊕ **interwencja:**
  - ⊕ ASCT;
  - ⊕ bendamustyna w monoterapii oraz w dowolnym schemacie chemioterapii wielolekowej ± radioterapia (RT);
  - ⊕ gemcytabina w monoterapii oraz w dowolnym schemacie chemioterapii wielolekowej ± RT;
  - ⊕ schematy chemioterapii:
    - ⊕ ICE ± RT;
    - ⊕ IGEV ± RT;
    - ⊕ DHAP ± RT;

---

<sup>43</sup> Zgodnie z ustaleniami w *Analizie problemu decyzyjnego* należy pamiętać, że populację tę rozumie się jako chorych obecnie będących w nawrocie choroby lub wykazujących oporność na leczenie, nie zaś chorych u których nawrót/oporność wystąpiły w przeszłości.

- ⊗ GVD ± RT;

Zgodnie z zapisami w *Analizie problemu decyzyjnego* wskazane interwencje należy rozumieć jako proces CHEM ± RT ± ASCT, nie zaś jako osobne terapie. W przypadku braku odpowiednich badań przedstawiających wyniki dla całego procesu włączone zostaną badania dla poszczególnych składowych – np. po wyłączeniu chemioterapii ratunkowej lub po przeszczepieniu.

- ⊗ **komparator:**
  - ⊗ dowolny w przypadku badań z grupą kontrolną<sup>44</sup>;
  - ⊗ nie dotyczy w przypadku badań jednoramiennych;
- ⊗ **punkty końcowe:** podczas selekcji badań na podstawie abstraktów nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, natomiast w czasie selekcji pełnych tekstów uwzględniano jedynie punkty końcowe zbieżne z punktami końcowymi z badań oceniających BV<sup>45</sup> oraz spełniające kryteria, które opisano w rozdziale 6.9.2.;
- ⊗ **metodyka:** badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne, w których uczestniczyło co najmniej 10 chorymi (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji), publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim, publikacje od roku 1990 włącznie;

#### Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, ds. nieleczeni uprzednio chorzy na ALCL;
- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;

<sup>44</sup> Jeśli terapia zastosowana w grupie kontrolnej spełniała kryterium włączenia do analizy dotyczące interwencji, to w analizie uwzględniano wyniki z obu ramion (zarówno grupy badanej jak i kontrolnej) osobno. W innych przypadkach wyniki dla grupy kontrolnej nie były uwzględniane w niniejszej analizie.

<sup>45</sup> Uwzględnione punkty końcowe nie musiały być identyczne pod względem definicji oraz okresu obserwacji.



- ⊕ **komparator:** inny niż wyżej wymieniony, nie dotyczy w przypadku badań jednoramiennych;
- ⊕ **punkty końcowe:** niezgodne z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊕ **metodyka:** przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski, publikacje wydane przed rokiem 1990.

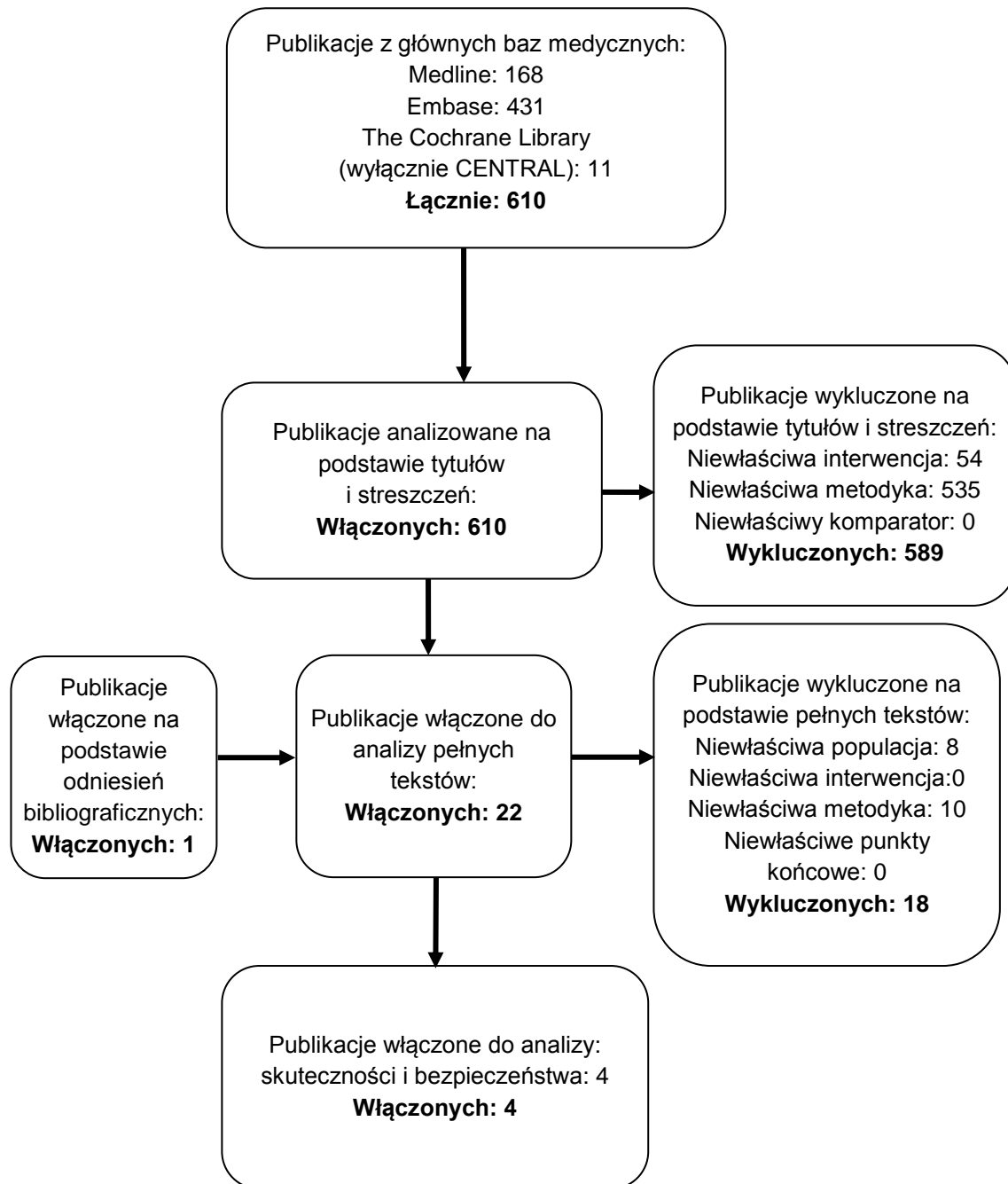
### 6.5.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 610 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 4 jednoramienne badania retrospektywne (*Fukano 2014* [49], *Smith 2007* [51], *Jantunen 2004* [50], *Zamkoff 2004* [52]) oceniające ASCT w populacji chorych na ALCL.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 6). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 14.8. (Tabela 120).

**Rysunek 6.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – III etap**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [14]

---

## 6.6. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [4]. W załączniku 14.9 (Tabela 121) przedstawiono opis kryteriów.

Badania jednoramienne oceniono w skali NOS [18] oraz w skali NICE [15]. W załączniku 14.9 przestawiono wzory skali (Tabela 123, Tabela 124).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE [8] (załącznik 14.9, Tabela 125).

## 6.7. Analiza statystyczna

W ramach analizy porównawczej wyników z badań jednoramiennych wyniki o charakterze dychotomicznym (np. częstość występowania odpowiedzi na leczenie) przedstawiano jako liczby chorych, u których wystąpiło zdarzenie wraz z odpowiednimi odsetkami. Dla zmiennych o charakterze ciągłym dane przedstawiono, jako medianę wraz z przedziałem ufności.

W analizie wyniki przedstawiono również jako szacowane skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia danego zdarzenia (np. zgonów) oraz prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego dla estymowanych okresów obserwacji w przypadku, gdy tego rodzaju dane zostały podane w badaniach.

---

---

## 6.8. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 2 przeglądy systematyczne (*Hintringer 2012* oraz *Minich 2012*), które poddano szczegółowej analizie. Jeden z nich obejmuje swym wyszukiwaniem okres do stycznia 2012 roku, natomiast w przypadku drugiego autorzy nie wskazali okresu wyszukiwania.

Poniżej przedstawiono wnioski autorów przeglądów. Należy zwrócić uwagę na fakt, że ocena BV w odnalezionych przeglądach opierała się na pojedynczych badaniach oraz doniesieniach w formie abstraktów. W raporcie wykorzystano przede wszystkim informacje dotyczące BV w analizowanej dawce, czyli 1,8 mg/kg.

W przeglądach systematycznych, do których włączano badania dotyczące chorych na postać nawrotową lub oporną na leczenie układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek wskazano, że **brentuksymab vedotin** charakteryzuje się zadowalającą skutecznością kliniczną oraz korzystnym profilem bezpieczeństwa. Jednocześnie w przeglądzie *Hintringer 2012* wskazano na ograniczenie możliwości wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie omawianej terapii na podstawie dostępnych badań.

Wyniki z przeglądów systematycznych przedstawione przez ich autorów wraz ze wskazaniem przeszukanych baz oraz informacją o okresie objętym wyszukiwaniem badań przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

---

**Tabela 83.**  
**Wnioski z przeglądów systematycznych włączonych do analizy**

| Publikacje                             | Przeszukane bazy i okres objęty wyszukiwaniem   | Włączone badania  | Wyniki i wnioski autorów   |
|--|---|---|--|
| <p><i>Hintringer 2012</i><br/>[19]</p> | <p>Embase, Ovid, The Cochrane Library, CRD Database, strony internetowe EMA oraz FDA, okres objęty wyszukiwaniem: b/d (wskazano jedynie, iż przeszukiwanie baz przeprowadzono 3 stycznia 2012 roku)</p> | <p>Do analizy włączono 1 prospektywne badanie jednoramienne dla BV (publikacja <i>Pro 2012</i>)</p> | <p><b>SKUTECZNOŚĆ:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ na podstawie włączonego badania stwierdzono, iż u 86% chorych odnotowano obiektywną odpowiedź na leczenie (wynik uznano za klinicznie istotny), której mediana czasu trwania wyniosła 12,6 mies. Przy czym 57% chorych osiągnęło całkowitą odpowiedź na leczenie (mediana czasu trwania wyniosła 13,2 mies.), natomiast mediana PFS wyniosła 13,3 mies.</li> </ul> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia należały neutropenia, trombocytopenia i obwodowa neuropatia czuciowa, odnotowane u niemal połowy chorych;</li> <li>⊗ u 40% chorych odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane.</li> </ul> <p><b>WNIOSKI AUTORÓW:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wstępne wyniki wskazują na obiecujące wskaźniki odpowiedzi w ramach omawianego wskazania, w którym brak określonych standardów opieki;</li> <li>⊗ wskazano na brak dowodów dotyczących przeżywalności oraz jakości życia;</li> <li>⊗ długookresowy profil bezpieczeństwa oraz możliwe korzyści z terapii skojarzonej BV i chemioterapii wymagają dowodów, dlatego zaleca się przeprowadzenie kolejnych badań klinicznych;</li> <li>⊗ z powodu metodologii badania uznano, iż wnioskowanie na podstawie jego wyników jest ograniczone.</li> </ul> |

| Publikacje                     | Przeszukane bazy i okres objęty wyszukiwaniem  | Włączone badania   | Wyniki i wnioski autorów  |
|--------------------------------|--|--|---|
| <p><i>Minich 2012 [20]</i></p> | <p>Medline, PubMed – okres od 1966 do października 2011 roku oraz abstrakty Amerykańskiego Towarzystwa Hematologów – okres od 2000 do stycznia 2012 roku</p> | <p>Do analizy włączono 1 abstrakt z badania jednoramiennego <i>Pro 2012</i> (publikacja <i>Shustov 2010</i>)</p> | <p><b>SKUTECZNOŚĆ:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ na podstawie włączonego badania stwierdzono, iż u 86% chorych odnotowano obiektywną odpowiedź na leczenie, przy czym u 57% chorych odnotowano całkowitą odpowiedź na leczenie. Natomiast u 90% chorych, u których wyjściowo obserwowano objawy typu B, odnotowano ich ustąpienie.</li> </ul> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ najczęściej występującymi zdarzeniami były (niezależnie od stopnia ciężkości): nudności, biegunka, obwodowa neuropatia czuciowa, gorączka, duszność, zmęczenie, bezsenność, neutropenia;</li> <li>⊗ wśród zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia odnotowano: neutropenię, obwodową neuropatię czuciową, biegunkę i niedokrwistość;</li> <li>⊗ ciężkie działania niepożądane odnotowano u 31% chorych.</li> </ul> <p><b>WNIOSKI AUTORÓW:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ uznano, iż BV jest istotną opcją terapeutyczną u chorych na nawrotowy/ oporny na leczenie ALCL;</li> <li>⊗ BV wykazuje korzystny profil bezpieczeństwa oraz zadowalającą skuteczność.</li> </ul> |

Źródło: opracowanie własne

## 6.9. Włączone badania pierwotne

### 6.9.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Do analizy włączono 1 prospektywne otwarte badanie jednoramienne w populacji mieszanej (tj. dorośli i dzieci) – *Pro 2012* wraz z publikacją *EMA 2012* do oceny bezpieczeństwa oraz 2 abstraktami konferencyjnymi do dodatkowej oceny skuteczności – abstrakty konferencyjne *Pro 2014a* i *Pro 2014b*.

Natomiast dla komparatorów włączono 4 retrospektywne badania jednoramienne oceniające ASCT w populacji chorych na ALCL – *Fukano 2014*, *Smith 2007*, *Jantunen 2004* oraz *Zamkoff 2004*.

Z powodu braku odpowiednich badań przedstawiających wyniki dla całego procesu: leczenie ratunkowe (chemioterapia ± radioterapia) + procedura przeszczepienia autologicznego włączono badania dotyczące przeszczepienia, które nie uwzględniły wyników po chemioterapii ratunkowej.

#### **Badania włączone do głównej oceny bezpieczeństwa i skuteczności BV**

W przypadku badania *Pro 2012* klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii (klasyfikacja wg AOTMiT) nie była możliwa ze względu na brak odpowiedniej kategorii. Dobór próby oraz punkt końcowy oceniono w skali NOS, a badanie otrzymało maksymalną liczbę gwiazdek w obu kategoriach. W skali NICE przyznano 7 punktów (na 8 możliwych).

Do badania włączano 58 chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie sALCL<sup>46</sup>. Mediana okresu leczenia wyniosła ok. 12 miesięcy, natomiast mediana kontynuacji okresu obserwacji dla danych raportowanych w abstraktach konferencyjnych do badania *Pro 2012* wynosiła 46,3 miesięcy.

W badaniu podawano BV w monoterapii raz co 3 tygodnie w dawce 1,8 mg/kg we wlewie dożylnym trwającym 30 min. Badacz mógł zmniejszać dawkę, jeśli występowały zdarzenia niepożądane.

---

<sup>46</sup> ang. *systemic anaplastic large cell lymphoma* – układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek

---

### **Badania włączone do głównej oceny bezpieczeństwa i skuteczności komparatorów**

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 4 badania retrospektywne, jednoramienne oceniające ASCT. Badania te zaklasyfikowano do kategorii IVC według klasyfikacji AOTMiT. Dobór próby oraz punkt końcowy oceniono w skali NOS, a badania otrzymały maksymalną liczbę gwiazdek w obu kategoriach. W skali NICE badania *Fukano 2014*, *Smith 2007* oraz *Zamkoff 2004* otrzymały po 6 punktów, natomiast badanie *Jantunen 2004* 7 punktów.

Grupy chorych na ALCL uczestniczące w badaniach były nieliczne (12-23 chorych). Jedynie w badaniu *Jantunen 2004* podano medianę okresu obserwacji dla wszystkich chorych i wynosiła ona 24 miesiące. W pozostałych publikacjach okres trwania badania wynosił od 108 do 246 miesięcy. We wszystkich badaniach udział wzięli chorzy na ALCL, przy czym w badaniach *Smith 2007* i *Jantunen 2004* stanowili oni jedynie podgrupę.

Do badania *Fukano 2014* włączono chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie ALCL, natomiast do badania *Zamkoff 2004* włączono wyłącznie chorych z nawrotowym ALCL. W przypadku badań *Smith 2007* oraz *Januten 2004* chorzy byli leczeni co najmniej 1 schematem, natomiast mediana uprzednio stosowanych terapii w tych badaniach wyniosła 2.

Wstępną charakterystykę badań przedstawiono w poniższej tabeli natomiast ich szczegółową charakterystykę zamieszczono w Załączniku (rozdział 14.6).

---



**Tabela 84.**  
**Charakterystyka badań włączonych do analizy**

| Badanie   | Typ badania   | Ocena wiarygodności  | Okres obserwacji   | Populacja   | Liczebność populacji | Zastosowane leczenie | Interwencja  |
|---|---|--|--|---|----------------------|----------------------|--|
| <b>BADANIA WŁĄCZONE DO GŁÓWNEJ OCENY SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA BV</b>   |   |  |  |   |                      |                      |  |
| <i>Pro 2012</i>   | Eksperymentalne, prospektywne, jednoramienne;<br>Klasyfikacja AOTMiT: n/d <sup>47</sup> | Skala NOS:<br>Dobór próby: ***<br>Porównywalność: n/d<br>Punkt końcowy: ***<br>Skala NICE: 7/8 | Mediana czasu leczenia wyniosła około 12 mies.<br>Mediana kontynuacji okresu obserwacji (zakres) wyniosła 46,3 mies. (0,8; 57,7) <sup>47</sup> ;   | Chorzy na nawrotowy lub oporny na leczenie sALCL CD30+, po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej terapii | N=58                 | BV                   | BV i.v. podawany w warunkach ambulatoryjnych przez 30 min w monoterapii co 3 tygodnie. Badacz mógł dostosować jednak moment rozpoczęcia nowego cyklu w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych.<br>Dawka początkowa BV wynosiła 1,8 mg/kg, ale w przypadku zdarzeń niepożądanych badacz mógł ją zredukować do 1,2 mg/kg.<br>Chorzy stosowali leczenie do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych |
| <b>BADANIA WŁĄCZONE DO GŁÓWNEJ OCENY BEZPIECZEŃSTWA I SKUTECZNOŚCI ASCT</b> |   |  |  |   |                      |                      |  |
| <i>Fukano 2014</i>  | Jednoramienne, retrospektywne;<br>Klasyfikacja AOTMiT: IVC                              | Skala NOS:<br>Dobór próby: ***<br>Porównywalność: n/d<br>Punkt końcowy: ***<br>Skala NICE: 6/8 | Okres trwania badania wynosił 246 mies, mediana (zakres) okresu obserwacji dla chorych, u których nie odnotowano zgonu wynosiła 154 mies. (9; 224) | Chorzy na nawrotowy lub oporny na leczenie ALCL   | N=23                 | ASCT                 | ASCT przeprowadzone jako pierwsze przeszczepienie.<br>U chorych zastosowano różne schematy leczenia kondycjonującego RIC lub mieloablacyjnego  |

<sup>47</sup> Na podstawie abstraktu konferencyjnego *Pro 2014a*

| Badanie    | Typ badania  | Ocena wiarygodności  | Okres obserwacji   | Populacja   | Liczebność populacji                                       | Zastosowane leczenie | Interwencja   |
|------------|--|--|--|---|--|----------------------|---|
| Smith 2007 | Jednoramienne, retrospektywne;<br>Klasyfikacja AOTMiT: IVC | Skala NOS:<br>Dobór próby: ***<br>Porównywalność: n/d<br>Punkt końcowy: ***<br>Skala NICE: 6/8 | Okres trwania badania wynosił 108 mies., mediana (zakres) okresu obserwacji dla chorych, u których nie odnotowano zgonu wynosiła 30 mies. (7,8; 95,2); | Chorzy na ALCL lub nieokreślony chłoniak z obwodowych komórek T | N=32 (PTCL <sup>48</sup> ogółem, w tym 12 chorych na ALCL) | ASCT                 | ASCT. U chorych zastosowano różne schematy leczenia kondycjonującego<br><b>Leczenie towarzyszące:</b> w przypadku gorączki neutropenicznej chorym podawano antybiotyki o szerokim spektrum działania. Czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów podawano rutynowo począwszy od 5. Dnia po przeszczepieniu, aż do osiągnięcia prawidłowej liczby neutrofilów. Transfuzje wykonywano, gdy liczba płytek krwi wynosiła poniżej $15 \times 10^3/\mu\text{l}$ lub stężenie hemoglobiny wynosił poniżej 8,5 g/dl. |

<sup>48</sup> ang. *peripheral T-cell lymphoma* – chłoniak z obwodowych komórek T

| Badanie       | Typ badania  | Ocena wiarygodności  | Okres obserwacji   | Populacja                                  | Liczebność populacji            | Zastosowane leczenie | Interwencja  |
|---------------|--|--|--|--|---------------------------------|----------------------|--|
| Jantunen 2004 | Jednoramienne, retrospektywne;<br>Klasyfikacja AOTMiT: IVC | Skala NOS:<br>Dobór próby: ***<br>Porównywalność: n/d<br>Punkt końcowy: ***<br>Skala NICE: 7/8 | Mediana (zakres) okresu obserwacji wynosiła 24 (0; 139) mies.; | Chorzy na chłoniaka z obwodowych komórek T | N=37 (w tym 14 chorych na ALCL) | ASCT                 | <p>Terapia wysokodawkowa, w następstwie której u 34 (91,9%) z 37 chorych przeprowadzono ASCT. W ramach terapii wysokodawkowej zastosowano schemat chemioterapii BEAC<sup>49</sup> (n=22 chorych) lub BEAM (n=15 chorych). U 6 (16,2%) chorych z uwagi na występowanie wcześniej zmiany o średnicy większej niż 10 cm (ang. <i>bulky tumour</i>) lub choroby resztowej po terapii wysokodawkowej zastosowano radioterpię miejscową.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> mobilizacja komórek macierzystych została przeprowadzona u 35 (94,6%) chorych, w tym u 20 chorych podano cyklofosfamid (zazwyczaj w dawce 4 g/m<sup>2</sup>) w skojarzeniu z G-CSF, u 13 chorych chemioterapię ukierunkowaną na chorobę w skojarzeniu z G-CSF oraz w przypadku 2 chorych G-CSF zastosowano w monoterapii. Dwóch chorych włączonych do badania na początku roku 1990 bezpośrednio poddano przeszczepieniu bez uprzedniej mobilizacji komórek macierzystych.</p> |

<sup>49</sup> ang. *carmustine, cyclophosphamide, etoposide, cytarabine* – karmustyna cyklofosfamid, etopozyd, cytarabina

| Badanie      | Typ badania  | Ocena wiarygodności  | Okres obserwacji                        | Populacja   | Liczebność populacji | Zastosowane leczenie | Interwencja  |
|--------------|--|--|---|---|----------------------|----------------------|--|
| Zamkoff 2004 | Jednoramienne, retrospektywne;<br>Klasyfikacja AOTMiT: IVC | Skala NOS:<br>Dobór próby: ***<br>Porównywalność: n/d<br>Punkt końcowy: ***<br>Skala NICE: 6/8 | Okres trwania badania wynosił 143 mies; | Chorzy na ALCL CD30+ postać ALK <sup>50</sup> (-) | N=16                 | ASCT                 | Po wystąpieniu pierwszego nawrotu chorym podano terapię wysokodawkową, po której przeprowadzono ASCT.<br>U chorych zastosowano różne schematy leczenia kondycjonującego. |

Źródło: opracowanie własne

<sup>50</sup> ang. *anaplastic lymphoma kinase* – kinaza chłoniaka anaplastycznego

## 6.9.2. Punkty końcowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy. Ponieważ w ramach opracowania korzystano z wyników badań jednoramiennych wnioski pochodzące z analizy przedstawionych wyników mogą mieć charakter jedynie poglądowy.

Z uwagi na niewielką liczbę dostępnych badań w populacji chorych na sALCL zdecydowano się przedstawić wyniki badania *Pro 2012*, oceniającego BV i przeprowadzonego w populacji mieszanej z wynikami badań oceniających ASCT bez względu na rodzaj uczestniczących w nich populacji chorych (tj. mieszana, wyłącznie chorzy dorośli lub dzieci, przy czym mediana lub średnia wieku chorych nie mogła być niższa niż 12 lat).

W przypadku badania oceniającego brentuksymab vedotin włączonego do głównej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w opracowaniu przedstawiono wszystkie punkty końcowe oceniane w badaniu, które mają znaczenie w leczeniu chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie sALCL.

Z kolei w przypadku oceny skuteczności komparatorów w ramach analizy oceniano jedynie punkty końcowe zbieżne z punktami końcowymi analizowanymi w badaniach dla brentuksymabu vedotin (ogółem oraz w podgrupach chorych jeśli były zbieżne z podgrupami wyodrębnionymi w badaniach dotyczących BV). Przy czym dla czasu przeżycia całkowitego oraz czasu wolnego od progresji choroby w badaniach oceniających komparatory przedstawiono wyniki dla wszystkich estymowanych okresów obserwacji, niezależnie od długości estymowanego okresu obserwacji dla OS i PFS w badaniach dla BV.

Ze względu na fakt, iż analizowana technologia ma na celu wydłużenie przeżycia, punkty końcowe dotyczące zgonów ogółem (bez podanej w badaniu przyczyny) oraz zgonów z powodu progresji choroby uwzględniono w ocenie skuteczności, natomiast dane dotyczące zgonów z powodu działań niepożądanych (związanych z leczeniem) zamieszczono w ocenie bezpieczeństwa.

W większości włączonych do analizy badań okres obserwacji chorych nie został precyzyjnie określony, dlatego też w badaniach tych za okres obserwacji przyjmowano czas gromadzenia danych bądź okres leczenia, jak również liczbę cykli leczenia, po których została przeprowadzona ocena (o ile dane te przedstawiono w badaniu). Jeśli w badaniu nie

podano odrębnego okresu obserwacji dla oceny bezpieczeństwa przyjmowano, iż był analogiczny do okresu obserwacji przedstawionego w skuteczności.

Według Cochrane Handbook [10] terminologia stosowana do opisu działań/ zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje je zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Kwalifikacji działań/zdarzeń niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA.

Ponadto w ramach niniejszej analizy przyjęto następujące założenia:

- ⊗ o ile w badaniu nie przedstawiono dokładnych danych odnośnie okresu obserwacji dla median OS i PFS, przedstawiano takie same estymowane okresy obserwacji, jak dla odpowiednich prawdopodobieństw dla tych samych punktów końcowych;
- ⊗ jeśli prawdopodobieństwo OS lub PFS przedstawiono dla kilku estymowanych okresów obserwacji, wówczas dla mediany OS lub PFS podawano najdłuższy z tych okresów;
- ⊗ nie uwzględniano wyników dla pogrup o liczebności poniżej 10 chorych;
- ⊗ w przypadku danych dotyczących skuteczności BV pochodzących z publikacji EMA 2012 i odnoszących się do badania *Pro 2012*, nie uwzględniano punktów końcowych, które były raportowane w publikacji głównej do wspomnianego badania<sup>51</sup>. W ramach analizy danych z publikacji *EMA 2012* uwzględniono natomiast dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa, przy czym nie przedstawiono zdarzeń, które nie wystąpiły w żadnym stopniu nasilenia;
- ⊗ w przypadku badań, w których populacja składała się z chorych na różne typy chłoniaków (w tym sALCL), tam gdzie było to możliwe uwzględniono wyniki wyłącznie dla podgrupy chorych na sALCL;
- ⊗ nie uwzględniano wyników dotyczących leczenia zastosowanego po terapii BV innego niż allo-SCT (np. ASCT lub ogólnie przeszczepienie);

---

<sup>51</sup> W publikacji *EMA 2012* przedstawione dane dotyczące skuteczności różnią się od danych w badaniu *Pro 2012*. Przyczyna tych różnic nie jest znana, jednak przypuszcza się, że jest to spowodowane przedstawieniem danych dla innych okresów obserwacji. W związku z tym w analizie skuteczności nie uwzględniono danych z publikacji *EMA 2012*.

- ⊕ analitycy nie dodawali skumulowanych częstości bądź wartości estymowanych.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy oceniono według zaleceń GRADE [8]. W ramach opracowania analizowano wyniki pochodzące z badań jednoramiennych o nielicznych grupach badanych chorych. Ponadto w większości badań okres obserwacji chorych nie został precyzyjnie określony, podobnie jak dane dotyczące utraty chorych. W związku z powyższym jakość danych z omawianych badań oceniono jako bardzo niską. Uwagi wymaga jednak fakt, że w analizowanej populacji nie istnieje wiele dowodów naukowych, dlatego należy przyjąć, iż wykorzystano najlepsze dostępne dane.

W przypadku oceny skuteczności waga następujących punktów końcowych została oceniona jako krytyczna: czas przeżycia całkowitego, czas przeżycia wolny od progresji choroby oraz częstość występowania zgonów. Punkty te są istotne klinicznie i mają kluczowe znaczenie dla wnioskowania o skuteczności ocenianej interwencji. Waga pozostałych punktów końcowych została oceniona jako wysoka.

Tymczasem waga wszystkich punktów końcowych dotyczących oceny bezpieczeństwa została określona jako krytyczna, ponieważ mają one kluczowe znaczenie we wnioskowaniu o profilu bezpieczeństwa analizowanego leku.

W tabelach poniżej przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w ramach oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa BV oraz komparatorów oraz w ramach dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa BV (Tabela 85). Następnie przedstawiono definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej omawianych punktów końcowych (Tabela 86).

**Tabela 85.**

**Kategorie punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do głównej i dodatkowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa**

| Punkt końcowy                              | Ocena główna                                  |   |   |   |   | Ocena dodatkowa  |
|--|---|---|---|---|---|--|
|  | BV  | ASCT  |   |   |   | BV   |
|  | <i>Pro 2012</i><br>(publikacja EMA 2012)      | <i>Fukano 2014</i>                            | <i>Smith 2007</i>                             | <i>Jantunen 2004</i>                          | <i>Zamkoff 2004</i>                           | <i>Pro 2012</i> (abstrakt konferencyjny Pro 2014a lub Pro 2014b) |
| <b>Ocena skuteczności</b>                  |   |   |   |   |   |  |
| Zgony                                      | Oceniono, okres obserwacji 17 mies.           | Nie oceniono                                  | Oceniono, okres obserwacji 108 mies.          | Nie oceniono                                  | Oceniono, okres obserwacji 143 mies.          | Oceniono, mediana okresu obserwacji 46,3 mies.                   |
| Czas przeżycia całkowitego                 | Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier | Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier | Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier | Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier | Nie oceniono                                  | Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier                    |
| Progresja choroby lub zgon                 | Oceniono, okres obserwacji 17 mies.           | Nie oceniono                                  | Nie oceniono                                  | Nie oceniono                                  | Nie oceniono                                  | Nie oceniono   |
| Czas przeżycia wolny od progresji choroby  | Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier | Nie oceniono                                  | Nie oceniono                                  | Nie oceniono                                  | Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier | Oceniano, dane estymowane metodą Kaplan-Meier                    |
| Odpowiedź na leczenie                      | Oceniono, okres obserwacji 17 mies.           | Nie oceniono                                  | Nie oceniono                                  | Nie oceniono                                  | Oceniono, okres obserwacji 143 mies.          | Nie oceniono   |
| Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie | Oceniono, okres obserwacji 17 mies.           | Nie oceniono                                  | Nie oceniono                                  | Nie oceniono                                  | Nie oceniono                                  | Nie oceniono   |
| Czas trwania odpowiedzi na leczenie        | Oceniono, okres obserwacji 17 mies.           | Nie oceniono                                  | Nie oceniono                                  | Nie oceniono                                  | Nie oceniono                                  | Nie oceniono   |



| Punkt końcowy                 | Ocena główna                                       |                                      |                                      |                      |                     | Ocena dodatkowa   |
|-------------------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|----------------------|---------------------|---|
|                               | BV   | ASCT                                 |                                      |                      |                     | BV  |
|                               | <i>Pro 2012</i><br>(publikacja <i>EMA</i><br>2012) | <i>Fukano 2014</i>                   | <i>Smith 2007</i>                    | <i>Jantunen 2004</i> | <i>Zamkoff 2004</i> | <i>Pro 2012</i> (abstrakt konferencyjny <i>Pro 2014a</i> lub <i>Pro 2014b</i> ) |
| <b>Ocena bezpieczeństwa</b>   |  |                                      |                                      |                      |                     |   |
| Zgony związane z leczeniem    | Nie oceniono                                       | Oceniono, okres obserwacji 246 mies. | Oceniono, okres obserwacji 108 mies. | Nie oceniono         | Nie oceniono        | Nie oceniono  |
| Ciężkie działania niepożądane | Oceniono, okres obserwacji 17 mies.                | Nie oceniono                         | Nie oceniono                         | Nie oceniono         | Nie oceniono        |   |
| Działania niepożądane         | Oceniono, okres obserwacji 17 mies.                | Nie oceniono                         | Nie oceniono                         | Nie oceniono         | Nie oceniono        |   |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane | Oceniono, okres obserwacji 17 mies.                | Nie oceniono                         | Nie oceniono                         | Nie oceniono         | Nie oceniono        |   |
| Zdarzenia niepożądane         | Oceniono, okres obserwacji 17 mies.                | Nie oceniono                         | Oceniono, okres obserwacji 108 mies. | Nie oceniono         | Nie oceniono        |   |

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 86.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy**

| Punkt końcowy                     | Badanie              | Definicja   | Kierunek zmian   | Istotność kliniczna  |
|-----------------------------------|----------------------|---|--|--|
| <b>Odpowiedź na leczenie</b>      |                      |   |  |  |
| Odpowiedź na leczenie             | <i>Pro 2012</i>      | Odpowiedź oceniana według zaktualizowanych kryteriów odpowiedzi na leczenie chłoniaków złośliwych   | n/d  | n/d  |
| CR                                | <i>Jantunen 2004</i> | Całkowitą odpowiedź zdefiniowano jako brak klinicznych i radiograficznych dowodów choroby   | Im większy był odsetek chorych, u których wystąpiła CR, tym skuteczniejsze było leczenie | b/d  |
| PR                                | <i>Jantunen 2004</i> | Częściową odpowiedź zdefiniowano jako co najmniej 50% zmniejszenie wielkości guza, ocenione w badaniu klinicznym, badaniu tomografem komputerowym oraz podczas trepanobiopsji | Im większy był odsetek chorych, u których wystąpiła PR, tym skuteczniejsze było leczenie | b/d  |
| <b>Czas przeżycia całkowitego</b> |                      |   |  |  |
| OS                                | <i>Smith 2007</i>    | Czas przeżycia całkowitego mierzono od daty przeszczepienia autologicznego do zgonu chorego lub do ostatniej informacji o jego stanie zdrowia                                 | Im dłuższy czas przeżycia całkowitego, tym skuteczniejsze leczenie.                      | Czas przeżycia całkowitego jest jednym z najbardziej znaczących punktów końcowych w badaniach, dotyczących chorób nowotworowych i jest on istotny klinicznie. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie w analizowanej populacji docelowej |
|                                   | <i>Jantunen 2004</i> | Czas przeżycia całkowitego mierzono od daty przeszczepienia   |  |  |
|                                   | <i>Zamkoff 2004</i>  | Czas przeżycia całkowitego mierzono od daty przeszczepienia autologicznego do nawrotu choroby lub zgonu   |  |  |

| Punkt końcowy                                    | Badanie              | Definicja  | Kierunek zmian  | Istotność kliniczna |
|--|----------------------|--|---|---------------------|
| <b>Czas przeżycia wolny od progresji choroby</b> |                      |  |   |                     |
| PFS  | <i>Jantunen 2004</i> | Czas przeżycia wolny od progresji choroby mierzono od daty przeszczepienia   | Im później wystąpiła progresja, tym skuteczniejsze było leczenie  | b/d                 |
|  | <i>Zamkoff 2004</i>  | Czas przeżycia wolny od progresji choroby mierzono od daty przeszczepienia autologicznego do nawrotu choroby lub zgonu   |   |                     |
| <b>Ocena bezpieczeństwa</b>                      |                      |  |   |                     |
| Profil bezpieczeństwa                            | <i>Pro 2012</i>      | Zdarzenia niepożądane klasyfikowano wg kategorii zaburzeń zgodnie z systemem MedDRA (wersja 13.0). Stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych określano natomiast na podstawie kryteriów CTCAE narodowego instytutu onkologicznego (wersja 3.0) [3] | Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku. | b/d                 |

Źródło: opracowanie własne

### 6.9.3. Ocena homogeniczności

Do analizy włączono jedynie badania jednoramienne, z uwagi na to, iż do przeprowadzenia metaanalizy wymagane są badania randomizowane, odstąpiono od metaanalizowania wyników wspomnianych badań.

Dodatkowo, ze względu na rozbieżności w okresach obserwacji (leczenia) odnalezionych publikacji wykonanie wiarygodnego porównania wyników dla brentuksymabu vedotin względem wybranych komparatorów nie było możliwe. Dlatego w ramach analizy przygotowano zestawienie wyników dla ocenianej technologii i komparatorów, które ma charakter wyłącznie poglądowy, a jego celem jest wykazanie ogólnego efektu działania każdej interwencji, stąd wnioskowanie na jego podstawie o różnicach pomiędzy BV i ASCT uznaje się za nieuzasadnione oraz obarczone dużą niepewnością.

## 7. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w populacji mieszanej (dorośli i dzieci)

### 7.1. Ocena skuteczności brentuksymabu vedotin w populacji mieszanej (dorośli i dzieci)

Ocena skuteczności brentuksymabu vedotin w populacji mieszanej (dorośli i dzieci) została wykonana na podstawie wyników z badania jednoramiennego *Pro 2012* (w tym publikacja *EMA 2012*) oceniającego BV, a także 4 badań oceniających ASCT – badania *Fukano 2014*, *Smith 2007*, *Jantunen 2004* i *Zamkoff 2004*.

Analizie poddano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ częstość występowania zgonów;
- ⊗ czas przeżycia całkowitego (prawdopodobieństwo oraz mediana);
- ⊗ częstość występowania progresji choroby lub zgon;
- ⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby (mediana);
- ⊗ częstość występowania odpowiedzi na leczenie:
  - ⊗ obiektywna odpowiedź;

- ⊗ całkowita odpowiedź;
- ⊗ częściowa odpowiedź;
- ⊗ stabilizacja choroby;
- ⊗ progresja choroby;
- ⊗ czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie;
- ⊗ czas trwania odpowiedzi na leczenie.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 7.1.1. Zgony

W badaniu *Pro 2012* odnotowano ogółem 18 zgonów (31%) w czasie 17 mies. obserwacji. Przy czym 6 (10,3%) przypadków zgonów odnotowano w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki BV.

W badaniach oceniających ASCT zgony ogółem odnotowano u 56% chorych w czasie obserwacji wynoszącego 143 mies. (badanie *Zamkoff 2004*), natomiast zgony w czasie 100 dni od przeszczepienia raportowano u niemal 19% chorych w odniesieniu do czasu obserwacji wynoszącego 108 mies. (badanie *Smith 2007*).

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 87.**  
**Częstość występowania zgonów na podstawie badań *Pro 2012*, *Smith 2007* oraz *Zamkoff 2004***

| Badanie                       | Leczenie | Punkt końcowy | Okres obserwacji [mies.]                            | n (%)                   | N                |
|-------------------------------|----------|---------------|---|-------------------------|------------------|
| <i>Pro 2012</i><br>(EMA 2012) | BV       | Zgony         | Ogółem  | 18 (31,0)               | 58               |
|                               |          |               | Zgony w czasie 30 dni od podania ostatniej dawki BV | 6 (10,3) <sup>#</sup>   |                  |
| <i>Smith 2007</i>             | ASCT     | Zgony         | Ogółem w czasie 100 dni                             | 5 (18,8) <sup>##</sup>  | 32               |
| <i>Zamkoff 2004</i>           |          |               | Ogółem  | 9 (56,3) <sup>*^^</sup> | 16 <sup>**</sup> |

<sup>^</sup> czas gromadzenia danych

<sup>^^</sup> w przypadku 5 chorych u których nie odnotowano zgonu, w czasie 6 lat od przeszczepienia u 4 wystąpił nawrót choroby, natomiast tylko u 1 chorego odnotowano przeżycie wolne od objawów choroby; u 9 chorych zgon wystąpił z powodu nawrotu choroby, u 1 chorego po około 250 tygodniach po ASCT doszło do rozwoju indukowanych chemioterapią zespołów mielodysplastycznych /ostrej białaczki szpikowej (autopsja nie wykazała u chorego nawrotu choroby); dla 1 chorego nie była możliwa, ponieważ utracono go z okresu obserwacji

\*zgon w wyniku nawrotu choroby

\*\* w tym ocena dla 1 chorego nie była możliwa, ponieważ utracono go z okresu obserwacji

#niezwiązane z leczeniem; u 4 chorych zgon spowodowany nawrotem choroby, u 1 chorego spowodowany zawałem mięśnia sercowego oraz ostrą niewydolnością nerek, u 1 chorego wystąpił nagły zgon z powodu niedrożności protezy tchawicy

### w tym u 1 chorego zgon wystąpił w czasie 40 dni od wykonania przeszczepienia

Źródło: opracowanie własne

### 7.1.2. Czas przeżycia całkowitego

W badaniu *Pro 2012* oceniającym BV wykazano, iż prawdopodobieństwo rocznego przeżycia całkowitego (estymowany odsetek chorych, którzy przeżyli) wynosiło 70,0%.

Z kolei w 3 badaniach oceniających ASCT prawdopodobieństwo pięcioletniego przeżycia całkowitego wynosiło od 34% do 85% w zależności od badania.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 88.**

**Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego na podstawie badań *Pro 2012*, *Fukano 2014*, *Smith 2007* oraz *Jantunen 2004***

| Badanie              | Leczenie | Punkt końcowy | Okres obserwacji | % (95% CI)    | N  |
|----------------------|----------|---------------|------------------|---------------|----|
| <i>Pro 2012</i>      | BV       | OS*           | 12 mies.         | 70,0 (b/d)    | 58 |
| <i>Fukano 2014</i>   | ASCT     | OS*           | 60 mies.         | 51,0 (11,0)** | 23 |
| <i>Smith 2007</i>    |          |               |                  | 34,0 (b/d)    | 32 |
| <i>Jantunen 2004</i> |          |               |                  | 85,0 (b/d)    | 14 |

\*wynik estymowany z zastosowaniem estymatora Kaplana-Meiera

\*\*błąd standardowy

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Pro 2012* oceniającym BV mediana czasu przeżycia całkowitego na podstawie niezależnej oceny nie została osiągnięta. Natomiast w badaniu oceniającym ASCT, mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 16,6 miesiąca.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

**Tabela 89.**

**Czas przeżycia całkowitego na podstawie badań *Pro 2012* i *Zamkoff 2004***

| Badanie             | Leczenie | Punkt końcowy                      | Okres obserwacji | Mediana (95% CI) [mies.] | N  |
|---------------------|----------|------------------------------------|------------------|--------------------------|----|
| <i>Pro 2012</i>     | BV       | OS na podstawie niezależnej oceny* | 12 mies.         | n/o (14,6; n/o)          | 58 |
| <i>Zamkoff 2004</i> | ASCT     | OS*                                | 143 mies.**      | 16,6 (0,7; >58,2)        | 15 |

\*wynik estymowany z zastosowaniem estymatora Kaplana-Meiera

\*\*czas zbierania danych, nie podano na jaki okres estymowano OS

Źródło: opracowanie własne

### 7.1.3. Progresa choroby lub zgon

W ramach badania *Pro 2012* na podstawie niezależnej oceny ustalono, iż w czasie 17 mies. obserwacji u 50,0% chorych nastąpiła progresja choroby lub zgon.

Progresję choroby lub zgon odnotowano u 30,3% chorych, którzy osiągnęli CR oraz u 82,4% chorych, którzy osiągnęli PR.

Szczegółowe wyniki zamieszczono poniżej.

**Tabela 90.**  
Częstość występowania progresji choroby lub zgonu na podstawie badania *Pro 2012*

| Badanie                         | Leczenie | Punkt końcowy             |                             | Okres obserwacji [mies.] | n (%)     | N  |
|---------------------------------|----------|---------------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------|----|
| Na podstawie niezależnej oceny* |          |                           |                             |                          |           |    |
| <i>Pro 2012</i>                 | BV**     | Progresa choroby lub zgon |                             | 17***                    | 29 (50,0) | 58 |
|                                 |          | Progresa choroby lub zgon | Chorzy, którzy osiągnęli CR |                          | 10 (30,3) | 33 |
|                                 |          |                           | Chorzy, którzy osiągnęli PR |                          | 14 (82,4) | 17 |

\*nie uwzględniono danych z wykresu A3 (fig. A3), ponieważ w ocenie analityków podano na nim błędne wyniki (dane nie pokrywały się z danymi w tekście publikacji)

\*\*u 2 chorych rozpoznanie ALCL nie zostało potwierdzone w czasie centralnej oceny prowadzonej przez patologów. Chorych, tych uznano w analizie za nieodpowiadających na leczenie

\*\*\*czas zbierania danych

Źródło: opracowanie własne

W przypadku chorych otrzymujących BV mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła ogółem 13,3 miesiąca. Mediana PFS określana na podstawie oceny badaczy była zbliżona do wyniku w ocenie niezależnej i wynosiła 14,3 miesiąca. Dodatkowo w badaniu *Pro 2012* mediany PFS analizowano w podgrupach. Najdłuższą medianę PFS wskazano w podgrupie chorych z całkowitą odpowiedzią na leczenie – 14,6 miesiąca, natomiast w podgrupach chorych z częściową odpowiedzią na leczenie i chorych po niepowodzeniu najczęściej stosowanej terapii była ona znacznie niższa i wynosiła odpowiednio 4,2 oraz 5,9 miesiąca.

Wskazano również, iż wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w czasie terapii BV było istotnie statystycznie korzystniejsze w porównaniu do PFS osiągniętego w czasie ostatniej uprzednio stosowanej terapii (w tym ASCT).

Dla porównania, mediana czasu wolnego od progresji choroby, w badaniu oceniającym ASCT, wyniosła 2,8 miesiąca.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 91.**  
**Czas przeżycia wolny od progresji choroby na podstawie badań *Pro 2012* i *Zamkoff 2004***

| Badanie             | Leczenie | Punkt końcowy <sup>^</sup> |  | Okres obserwacji [mies.] | Mediana (95% CI) [mies.]        | N                |
|---------------------|----------|----------------------------|--|--------------------------|---------------------------------|------------------|
| <i>Pro 2012</i>     | BV       | PFS <sup>#</sup>           | Ogółem   | 18*                      | 13,3 (6,9; n/o <sup>**</sup> )  | 58               |
|                     |          |                            | Chorzy, którzy osiągnęli CR  |                          | 14,6 (b/d)                      | 33               |
|                     |          |                            | Chorzy, którzy osiągnęli PR  |                          | 4,2 (b/d)                       | 17               |
|                     |          | PFS <sup>##</sup>          | Na podstawie oceny badaczy   |                          | 14,3 (9,1; n/o)                 | 58               |
|                     |          |                            | Chorzy po niepowodzeniu najczęściej stosowanej terapii (w tym po ASCT) |                          | 5,9 (3,9; 8,3) <sup>**</sup>    | 58               |
| <i>Zamkoff 2004</i> | ASCT     | PFS                        |  | 103,8                    | 2,8 (0,7; >48,9) <sup>###</sup> | 16 <sup>^^</sup> |

\*określono na podstawie wykresu 2 (Fig. 2) w badaniu

\*\*wartość HR obliczona przy zastosowaniu skorelowanej analizy przeżywalności wynosiła 0,48, co wskazuje na istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby po zastosowaniu BV w porównaniu do PFS dla ostatniej uprzedniej terapii (p-wartość = 0,001); mediana czasu od podania ostatniej dawki BV do rozpoczęcia SCT wynosiła 25 dni

<sup>^</sup>wynik estymowany z zastosowaniem estymatora Kaplana-Meiera

<sup>^^</sup>w tym ocena dla 1 chorego nie była możliwa, ponieważ utracono go z okresu obserwacji

<sup>#</sup>na podstawie niezależnej oceny

<sup>##</sup>na podstawie oceny przeprowadzonej przez zespół badawczy

<sup>###</sup>przeliczone zgodnie z założeniem: 1 tydzień x 12 mies./52 tygodnie

Źródło: opracowanie własne

### 7.1.4. Odpowiedź na leczenie

W badaniu *Pro 2012* w przypadku 46 (79,3%) z 58 chorych leczonych BV ocena najlepszej odpowiedzi klinicznej przeprowadzonej przez badaczy była zgodna z oceną niezależną. Wartość współczynnika kappa wynosiła 0,65, co wskazuje na wysoką zgodność między oceniającymi.

#### Obiektywna odpowiedź na leczenie

Częstość występowania ORR oceniano w podgrupach m.in. w zależności od wieku, płci, typu i zaawansowania choroby oraz rodzaju odpowiedzi na ostatnio stosowane leczenie. W przypadku wszystkich chorych (tj. bez podziału na podgrupy) ORR odnotowano u ponad 80% chorych zarówno w ocenie niezależnej, jak i w ocenie badaczy. ORR w ramach poszczególnych podgrup wynosiło od 63% do 100%.



---

### **Całkowita odpowiedź na leczenie**

W badaniu oceniającym BV CR wystąpiła u około 60% chorych (zarówno w ocenie niezależnej, jak i w ocenie badacza). Dla porównania w badaniu, w którym chorzy zostali poddani ASCT, całkowita odpowiedź wystąpiła u 50% chorych w czasie 143 mies. obserwacji.

W większości podgrup analizowanych w ramach badania *Pro 2012* CR odnotowano u ponad 50% chorych. Wyjątek stanowiła podgrupa chorych, którzy nie wykazali odpowiedzi na żadną z wcześniejszych terapii.

### **Częściowa odpowiedź na leczenie**

Częściową odpowiedź na leczenie w badaniu oceniającym BV uzyskało ogółem niecałe 30% chorych. Podobny odsetek odnotowano o także w badaniu, w których chorzy zostali poddani ASCT.

### **Stabilizacja i progresja choroby**

W badaniu oceniającym BV stabilizację i progresję choroby zaobserwowano odpowiednio u 3,4% i 5,2% chorych.

Należy podkreślić, że redukcję objętości guza oraz całkowite ustąpienie wszystkich zmian nowotworowych stwierdzonych na początku badania odnotowano u niemal wszystkich chorych (odpowiednio 96,5% oraz 93,3% chorych) otrzymujących BV. Odnotowano również, że objawy „B” występujące w momencie kwalifikacji do badania ustąpiły u ponad 80% chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

---

Tabela 92.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badań *Pro 2012* i *Zamkoff 2004*

| Badanie                                  | Leczenie | Punkt końcowy                          | Okres obserwacji [mies.] | n (%)   | N                        |    |
|--|----------|--|--------------------------|---|--------------------------|----|
| <b>ORR</b>                               |          |  |                          |   |                          |    |
| <i>Pro 2012</i>                          | BV       | ORR (na podstawie niezależnej oceny) ^ | 17 <sup>^^</sup>         | Ogółem  | 50 (86,2)*               | 58 |
|  |          |  |                          | Wiek 18-64 lat                                      | 37 (82,2)                | 45 |
|  |          |  |                          | Kobiety   | 24 (96,0)                | 25 |
|  |          |  |                          | Mężczyźni   | 26 (78,8)                | 33 |
|  |          |  |                          | ECOG 0 na początku badania                          | 18 (94,7)                | 19 |
|  |          |  |                          | ECOG 1-2 na początku badania                        | 32 (82,1)                | 39 |
|  |          |  |                          | Liczba wcześniejszych terapii: >1                   | 45 (90,0)                | 50 |
|  |          |  |                          | Wcześniejsze ASCT: Tak                              | 13 (86,7)                | 15 |
|  |          |  |                          | Wcześniejsze ASCT: Nie                              | 37 (86,0)                | 43 |
|  |          |  |                          | Zajęcie szpiku kostnego: Nie                        | 41 (85,4)                | 48 |
|  |          |  |                          | Chorzy z ALK (-)                                    | 37 (88,1)                | 42 |
|  |          |  |                          | Chorzy z ALK (+)                                    | 13 (81,3)                | 16 |
|  |          |  |                          | Pierwotna oporność na pierwszą linię leczenia: Tak  | 28 (77,8)                | 36 |
|  |          |  |                          | Pierwotna oporność na pierwszą linię leczenia: Nie  | 22 (100,0)               | 22 |
|  |          |  |                          | Odpowiedź na zastosowaną ostatnio terapię: nawrót   | 28 (96,6)                | 29 |
|  |          |  |                          | Odpowiedź na zastosowaną ostatnio terapię: oporność | 22 (75,9)                | 29 |
|  |          |  |                          | Odpowiedź na jakąkolwiek wcześniejszą terapię: Tak  | 40 (88,9)                | 45 |
|  |          |  |                          | Odpowiedź na jakąkolwiek wcześniejszą terapię: Nie  | 10 (76,9)                | 13 |
| <b>ORR (na podstawie oceny badaczy)^</b> |          |  |                          | 48 (82,8) <sup>#</sup>                              | 58                       |    |
| <b>CR</b>                                |          |  |                          |   |                          |    |
| <i>Pro 2012</i>                          | BV       | CR** (na podstawie niezależnej oceny)^ | 17 mies. <sup>^^</sup>   | Ogółem  | 33 (56,9) <sup>***</sup> | 58 |
|  |          |  |                          | Wiek 18-64 lat                                      | 24 (53,3)                | 45 |
|  |          |  |                          | Płeć żeńska   | 16 (64,0)                | 25 |
|  |          |  |                          | Płeć męska  | 17 (51,5)                | 33 |
|  |          |  |                          | Wyjściowy ECOG 0                                    | 13 (68,4)                | 19 |
|  |          |  |                          | Wyjściowy ECOG 1-2                                  | 20 (51,3)                | 39 |
|  |          |  |                          | Liczba wcześniejszych terapii: >1                   | 31 (62,0)                | 50 |

| Badanie                             | Leczenie | Punkt końcowy   |   | Okres obserwacji [mies.] | n (%)                                  | N  |
|-------------------------------------|----------|---|---|--------------------------|--|----|
|                                     |          |   | Wcześniejsze ASCT: Tak                              |                          | 11 (73,3)                              | 15 |
|                                     |          |   | Wcześniejsze ASCT: Nie                              |                          | 22 (51,2)                              | 43 |
|                                     |          |   | Zajęcie szpiku kostnego: Nie                        |                          | 29 (60,4)                              | 48 |
|                                     |          |   | Chorzy z ALK (-)                                    |                          | 22 (52,4)                              | 42 |
|                                     |          |   | Chorzy z ALK (+)                                    |                          | 11 (68,9)                              | 16 |
|                                     |          |   | Pierwotna oporność na pierwszą linię leczenia: Tak  |                          | 20 (55,6)                              | 36 |
|                                     |          |   | Pierwotna oporność na pierwszą linię leczenia: Nie  |                          | 13 (59,1)                              | 22 |
|                                     |          |   | Odpowiedź na zastosowaną ostatnio terapię: nawrót   |                          | 20 (69,0)                              | 29 |
|                                     |          |   | Odpowiedź na zastosowaną ostatnio terapię: oporność |                          | 13 (44,8)                              | 29 |
|                                     |          |   | Odpowiedź na jakąkolwiek wcześniejszą terapię: Tak  |                          | 29 (64,4)                              | 45 |
|                                     |          |   | Odpowiedź na jakąkolwiek wcześniejszą terapię: Nie  |                          | 4 (30,8)                               | 13 |
|                                     |          |   |   |                          | <b>CR (na podstawie oceny badaczy)</b> |    |
| Zamkoff 2004                        | ASCT     | CR  | 143 mies. <sup>^^</sup>                             | 8 (50,0)                 | 16                                     |    |
| <b>PR</b>                           |          |   |   |                          |  |    |
| Pro 2012                            | BV       | PR <sup>^</sup>   | 17 mies. <sup>^^</sup>                              | 17 (29,3)                | 58                                     |    |
| Zamkoff 2004                        | ASCT     | PR  | 143 mies. <sup>^^</sup>                             | 5 (31,3)                 | 16                                     |    |
| <b>SD</b>                           |          |   |   |                          |  |    |
| Pro 2012                            | BV       | SD <sup>^</sup>   | 17 mies. <sup>^^</sup>                              | 2 (3,4)                  | 58                                     |    |
| <b>PD</b>                           |          |   |   |                          |  |    |
| Pro 2012                            | BV       | PD <sup>^</sup>   | 17 mies. <sup>^^</sup>                              | 3 (5,2)                  | 58                                     |    |
| <b>Pozostałe rodzaje odpowiedzi</b> |          |   |   |                          |  |    |
| Pro 2012                            | BV       | Redukcja wielkości guza   | 17 mies. <sup>^^</sup>                              | 55 (96,5)                | 57 <sup>^^</sup>                       |    |
|                                     |          | Ustąpienie wszystkich objawów B u chorych, u których ich obecność stwierdzono na początku badania                     |   | 14 (82,4)                | 17                                     |    |
|                                     |          | Całkowite ustąpienie wszystkich zmian nowotworowych u chorych, u których ich obecność stwierdzono na początku badania |   | 14 (93,3)                | 15                                     |    |

\*95% CI: 74,6%; 93,9%

\*\*u wszystkich chorych z całkowitą remisją choroby odnotowano potwierdzony negatywny wynik w badaniu PET przeprowadzonym z zastosowaniem fluorodeoksyglukozy. Jedynie w przypadku jednego chorego, ustąpienie objawów choroby potwierdził wynik TK, wykonanej w momencie, gdy badanie PET nie było wymagane w protokole

\*\*\*95%CI: 43,2%; 69,8%

^na podstawie niezależnej oceny; u 2 chorych rozpoznanie ALCL nie zostało potwierdzone w czasie centralnej oceny prowadzonej przez patologów. Chorych, tych uznano w analizie za nieodpowiadających na leczenie; u 1 chorego ocena nie była możliwa

^^czas zbierania danych

^^^u jednego chorego nie przeprowadzono oceny po kwalifikacji do badania

#95% CI: 70,6%; 91,4%

##95% CI: 46,6%; 73,0%

Źródło: opracowanie własne

W przypadku chorych stosujących BV mediany czasu trwania ORR oraz CR były zbliżone i wynosiły około 13 miesięcy. Zbliżone wyniki zaobserwowano w podgrupie chorych, u których nie przeprowadzono przeszczepienia.

Analiza mediany czasu do wystąpienia ORR oraz CR wykazała, iż w obu przypadkach czas ten był krótki i wyniósł odpowiednio 5,9 oraz 11,9 tygodni.

Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się w poniższej tabeli.

**Tabela 93.**

**Czas trwania odpowiedzi na leczenie oraz czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania *Pro 2012***

| Badanie                        | Leczenie | Punkt końcowy   | Okres obserwacji [mies.] | Mediana (95% CI)       | N  |
|--------------------------------|----------|---|--------------------------|------------------------|----|
| Na podstawie niezależnej oceny |          |   |                          |                        |    |
| <i>Pro 2012</i>                | BV*      | Czas trwania ORR                                      | 17**                     | 12,6 (5,7; n/o) mies.  | 58 |
|                                |          | Czas trwania CR                                       |                          | 13,2 (10,8; n/o) mies. | 58 |
|                                |          | Czas trwania CR u chorych, u których nie wykonano SCT |                          | 12,6 (b/d) mies.       | 22 |
|                                |          | Czas do uzyskania ORR                                 |                          | 5,9 (4,3; 14) tyg.     | 58 |
|                                |          | Czas do uzyskania CR                                  |                          | 11,9 (5,1; 50,3) tyg.  | 58 |

\*na podstawie niezależnej oceny; u 2 chorych rozpoznanie ALCL nie zostało potwierdzone w czasie centralnej oceny prowadzonej przez patologów, chorych, tych uznano w analizie za nieodpowiadających na leczenie; u 1 chorego ocena nie była możliwa

\*\*czas zbierania danych

Źródło: opracowanie własne

### 7.1.5. Allo-SCT po leczeniu (BV)

W badaniu *Pro 2012* po zakończeniu terapii BV chorzy mogli zostać poddani przeszczepieniu (w tym allogenicznemu).

Wskazano, iż 6 chorych z CR poddano allo-SCT, mediana czasu odpowiedzi na leczenie wyniosła 13,2 miesięcy, natomiast u 22 chorych z CR, u których nie przeprowadzono

przeszczepienia mediana odpowiedzi na leczenie wyniosła 12,6 miesięcy. Autorzy badania wskazali, iż różnica ta wydaje się być nieznacząca.

Następnie w ramach badania *Pro 2012* (publikacja *Pro 2014b*) w dłuższym okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 46,3 miesięcy wskazano, iż u 5 spośród 19 chorych, którzy pozostali w długookresowej remisji oraz u których przeprowadzono allo-SCT, przeżycie całkowite wynosiło co najmniej 45 miesięcy (dane odczytane z wykresu).

## **7.2. Podsumowanie oceny skuteczności brentuksymabu vedotin w populacji mieszanej (dorośli i dzieci)**

Ocena skuteczności brentuksymabu vedotin vedotin w populacji mieszanej (dorosłych oraz dzieci) została wykonana na podstawie wyników z badania jednoramiennego *Pro 2012* (w tym publikacji *EMA 2012*) oceniającego BV, a także 4 badań jednoramiennych oceniających ASCT (tj. badania *Fukano 2014*, *Smith 2007*, *Jantunen 2004* i *Zamkoff 2004*).

W populacji chorych stosujących BV nie osiągnięto mediany czasu przeżycia całkowitego dla estymowanego okresu obserwacji, tymczasem odnotowane w badaniu prawdopodobieństwo rocznego przeżycia całkowitego wyniosło 70%. Z kolei w badaniach oceniających ASCT prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia całkowitego wynosiło od 34% do 85%, natomiast mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 16,6 miesiąca.

W badaniu *Pro 2012* zgony odnotowano u ponad 30% chorych w czasie 17 mies. obserwacji. Tymczasem wśród chorych poddanych ASCT zgon wystąpił u ponad 50% w czasie 143 mies. obserwacji.

Mediana czasu wolnego od progresji choroby wynosiła 13,3 miesiąca w przypadku oceny niezależnej oraz 14,3 miesiąca w ocenie przeprowadzonej przez badawczy. W podgrupie chorych, którzy osiągnęli CR, mediana PFS była wyższa i wynosiła 14,6 miesiąca (progresję lub zgon odnotowano u połowy chorych). Co ważne, odnotowano istotnie statystycznie korzystniejsze wydłużenie PFS w czasie terapii BV w porównaniu do ostatniej uprzednio stosowanej terapii (w tym ASCT). Mediana czasu wolnego od progresji choroby, w badaniu oceniającym ASCT wyniosła jedynie 2,8 miesiąca.

W przypadku chorych otrzymujących BV, zarówno w podgrupach jak i ogółem, ORR odnotowano u wysokiego odsetka chorych (od 76% do 100%), w czasie 17 mies. obserwacji. Natomiast CR wystąpiła u około 60% chorych ogółem oraz u ponad połowy chorych w

większości analizowanych podgrup. PR uzyskało niecałe 30% chorych, natomiast SD i PD wystąpiły znacznie mniejszych odsetków chorych (3-5%). Co ważne, redukcję objętości guza oraz całkowite ustąpienie wszystkich zmian nowotworowych stwierdzonych w momencie kwalifikacji do badania zaobserwowano u niemal wszystkich chorych (ponad 90%). Wśród chorych poddanych ASCT całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskano u 50%.

W zakresie czasu trwania ORR oraz CR odnotowano dla obu punktów zbliżone wyniki – około 13 miesięcy (również w pogrupie chorych bez przeszczepienia).

Dodatkowo, w populacji leczonej BV po zakończeniu terapii chorzy mogli zostać poddani przeszczepieniu (w tym allogenicznemu). U chorych z CR poddanych allo-SCT oraz u chorych z CR, u których nie przeprowadzono przeszczepienia mediany czasu odpowiedzi na leczenie były zbliżone i wyniosły odpowiednio 13,2 miesięcy oraz 12,6 miesięcy. Natomiast w dłuższym okresie obserwacji wynoszącym 46,3 miesięcy (mediana) wskazano, iż u 5 spośród 19 chorych, którzy pozostali w długookresowej remisji przeprowadzono allo-SCT. Przeżycie całkowite tych chorych wyniosło co najmniej 45 miesięcy.

Podsumowując, z uwagi na metodykę analizowanych badań, obliczenie paramterów wskazujących na siłę badanej interwencji nie było możliwe. Należy jednak zauważyć, iż uzyskane wyniki wskazują na skuteczność leczenia z zastosowaniem brentuksymabu vedotin w analizowanej populacji chorych, zwłaszcza w odniesieniu do wydłużenia czasu przeżycia całkowitego i czasu wolnego od progresji choroby.

### **7.3. Ocena bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w populacji mieszanej (dorośli i dzieci)**

Ocena bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin została wykonana na podstawie wyników z badania jednoramiennego *Pro 2012* oraz dodatkowych danych dla tego badania pochodzących z publikacji *EMA 2012*, a także 2 jednoramiennych badań oceniających ASCT (tj. badania *Fukano 2014* i *Smith 2007*).

Analizę przeprowadzono względem następujących kategorii punktów końcowych:

- ⊗ częstość występowania zgonów związanych z leczeniem;
- ⊗ częstość występowania ciężkich działań niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania działań niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych;

- ⊕ częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Wyniki przedstawiono w podrozdziałach zamieszczonych poniżej.

### 7.3.1. Zgony związane z leczeniem

W ramach oceny bezpieczeństwa ASCT, zgony związane z leczeniem raportowano 3 z 23 chorych w ramach badania *Fukano 2014*, natomiast zgony w czasie 100 dni od przeszczepienia raportowano u 1 z 32 chorych uczestniczących w badaniu *Smith 2007*.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 94.**  
**Częstość występowania zgonów związanych z leczeniem na podstawie badań *Fukano 2014* i *Smith 2007***

| Badanie            | Leczenie | Punkt końcowy               | Okres obserwacji [mies.] | n (%)                  | N  |
|--------------------|----------|-----------------------------|--------------------------|------------------------|----|
| <i>Fukano 2014</i> | ASCT     | Zgony spowodowane leczeniem | 246 <sup>^</sup>         | 3 (13,0) <sup>^^</sup> | 23 |
| <i>Smith 2007</i>  |          | Zgony w czasie 100 dni      | 108 <sup>^</sup>         | 1 (3,1) <sup>#</sup>   | 32 |

\* szacowana pięcioletnia skumulowana śmiertelność związana z leczeniem ± wynosiła 12% ± 9%

<sup>^</sup> czas zbierania danych

<sup>^^</sup> w tym u 2 chorych zgon wystąpił w wyniku powikłań związanych z zakażeniem, natomiast u 1 chorego w wyniku niewydolności wielonarządowej

<sup>#</sup> zgon z powodu zespołu wszczepiania wystąpił w czasie 100 dni (3,3 mies.) od przeszczepienia

Źródło: opracowanie własne

### 7.3.2. Ciężkie działania niepożądane

W badaniu oceniającym BV ciężkie działania niepożądane ogółem odnotowano u 17% w czasie 17 miesięcy obserwacji. Wszystkie ciężkie działania niepożądane wystąpiły u pojedynczych chorych (1,7%). Wyjątek stanowiło zakażenie dróg moczowych, które wystąpiło u 2 chorych (3,4%).

Szczegółowe zestawienie danych znajduje się w poniższej tabeli.

**Tabela 95.**  
**Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych na podstawie badania *Pro 2012* (wraz z publikacją *EMA 2012*)**

| Badanie (publikacja)                        | Leczenie | Punkt końcowy <sup>^^</sup>                        | Okres obserwacji [mies.] | n (%)     | N  |
|---|----------|--|--------------------------|-----------|----|
| <b>Ciężkie działania niepożądane ogółem</b> |          |  |                          |           |    |
| <i>Pro 2012 (EMA 2012)</i>                  | BV       | Ciężkie działania niepożądane ogółem <sup>^^</sup> | 17 <sup>**</sup>         | 10 (17,2) | 58 |

| Badanie (publikacja)  | Leczenie | Punkt końcowy <sup>^*</sup>   | Okres obserwacji [mies.] | n (%)   | N  |
|---|----------|-------------------------------|--------------------------|---------|----|
| <b>Zakażenia i zakażenia pasożytnicze</b>                                   |          |                               |                          |         |    |
| Pro 2012 (EMA 2012)   | BV       | Zapalenie płuc                | 17 <sup>**</sup>         | 1 (1,7) | 58 |
| <b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b> |          |                               |                          |         |    |
| Pro 2012 (EMA 2012)   | BV       | Zaostrzenie objawów nowotworu | 17 <sup>**</sup>         | 1 (1,7) | 58 |
|   |          | Zespół rozpadu guza           |                          | 1 (1,7) | 58 |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>                                   |          |                               |                          |         |    |
| Pro 2012 (EMA 2012)   | BV       | Neutropenia                   | 17 <sup>**</sup>         | 1 (1,7) | 58 |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>  |          |                               |                          |         |    |
| Pro 2012 (EMA 2012)   | BV       | Neuralgia                     | 17 <sup>**</sup>         | 1 (1,7) | 58 |
|   |          | Obwodowa neuropatia czuciowa  |                          | 1 (1,7) | 58 |
|   |          | Obwodowa neuropatia ruchowa   |                          | 1 (1,7) | 58 |
| <b>Zaburzenia oka</b>   |          |                               |                          |         |    |
| Pro 2012 (EMA 2012)   | BV       | Niedrożność żył siatkówki     | 17 <sup>**</sup>         | 1 (1,7) | 58 |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>       |          |                               |                          |         |    |
| Pro 2012 (EMA 2012)   | BV       | Zator tętnicy płucnej         | 17 <sup>**</sup>         | 1 (1,7) | 58 |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>   |          |                               |                          |         |    |
| Pro 2012 (EMA 2012)   | BV       | Biegunka                      | 17 <sup>**</sup>         | 1 (1,7) | 58 |
|   |          | Wymioty                       |                          | 1 (1,7) | 58 |
|   |          | Zaparcia                      |                          | 1 (1,7) | 58 |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>                    |          |                               |                          |         |    |
| Pro 2012 (EMA 2012)   | BV       | Zapalenie mięśni              | 17 <sup>**</sup>         | 1 (1,7) | 58 |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                                    |          |                               |                          |         |    |
| Pro 2012 (EMA 2012)   | BV       | Zakażenie dróg moczowych      | 17 <sup>**</sup>         | 2 (3,4) | 58 |

\*w ocenie badaczy

\*\*czas zbierania danych

<sup>^</sup>nie wymieniono zdarzeń, których ogółem nie odnotowano

<sup>^</sup>zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji EMA 2012 po dacie odcięcia nie odnotowano u chorych uczestniczących w badaniu żadnych dodatkowych ciężkich działań niepożądanych

Źródło: opracowanie własne



### 7.3.3. Działania niepożądane

Na podstawie oceny badaczy działania niepożądane ogółem u chorych leczonych BV wystąpiły u ponad 91% chorych.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 96.**

**Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania *Pro 2012* (wraz z publikacją *EMA 2012*)**

| Badanie (publikacja)                | Leczenie | Punkt końcowy                                   | Okres obserwacji [mies.] | n (%)     | N  |
|-------------------------------------|----------|---|--------------------------|-----------|----|
| <i>Pro 2012</i> ( <i>EMA 2012</i> ) | BV       | Działania niepożądane ogółem (w ocenie badaczy) | 17*                      | 53 (91,4) | 58 |

\*czas zbierania danych

Źródło: opracowanie własne

### 7.3.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji *EMA 2012*, u chorych stosujących BV ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 41,4% chorych, przy czym zdarzenia w co najmniej 3. stopniu nasilenia zaobserwowano u ok. 35%.

Do najczęściej raportowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych zaliczono wstrząs septyczny, nawrót ALCL, arytmie nadkomorową, ból kończyny oraz zakażenie dróg moczowych, jednak nie wystąpiły one u więcej niż 3 chorych (5,2%). Pozostałe zdarzenia nie były obserwowane częściej niż u 1-2 chorych.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 97.**

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *Pro 2012* (wraz z publikacją *EMA 2012*)**

| Badanie (publikacja)                        | Punkt końcowy <sup>^</sup>    | Okres obserwacji [mies.] | BV               |           |    |
|---|-------------------------------|--------------------------|------------------|-----------|----|
|   |                               |                          | n (%)            | N         |    |
| <b>Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem</b> |                               |                          |                  |           |    |
| <i>Pro 2012</i> ( <i>EMA 2012</i> )         | Ciężkie zdarzenia niepożądane | Ogółem <sup>^^</sup>     | 17 <sup>^^</sup> | 24 (41,4) | 58 |
|   |                               | ≥ 3. stopnia             |                  | 20 (34,5) | 58 |
| <b>Zakażenia i zakażenia pasożytnicze</b>   |                               |                          |                  |           |    |
| <i>Pro 2012</i>                             | Wstrząs septyczny             | Ogółem                   | 17 <sup>^^</sup> | 2 (3,4)   | 58 |

| Badanie (publikacja)                       | Punkt końcowy <sup>^</sup>  |                | Okres obserwacji [mies.] | BV               |                  |         |    |
|--|---|----------------|--------------------------|------------------|------------------|---------|----|
|  |   |                |                          | n (%)            | N                |         |    |
| (EMA 2012)                                 |   | ≥ 3. stopnia   |                          | 1 (1,7)          | 58               |         |    |
|  |   | Ogółem         |                          | 1 (1,7)          | 58               |         |    |
|  | Bakteriemia wywołana przez pałeczki z rodzaju <i>Klebsiella</i>             | ≥ 3. stopnia   |                          | 1 (1,7)          | 58               |         |    |
|  |   | Ogółem         |                          | 1 (1,7)          | 58               |         |    |
|  | Nadkażenie bakteryjne   | ≥ 3. stopnia   |                          | 1 (1,7)          | 58               |         |    |
|  |   | Ogółem         |                          | 1 (1,7)          | 58               |         |    |
|  | Zapalenie płuc  | ≥ 3. stopnia   |                          | 1 (1,7)          | 58               |         |    |
|  |   | Ogółem         |                          | 1 (1,7)          | 58               |         |    |
|  | Zapalenie tkanki łącznej  | ≥ 3. stopnia   |                          | 1 (1,7)          | 58               |         |    |
|  |   | Ogółem         |                          | 1 (1,7)          | 58               |         |    |
|  | <b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b> |                |                          |                  |                  |         |    |
|  | Pro 2012 (EMA 2012)   | Nawrotowy ALCL |                          | ≥ 3. stopnia     | 17 <sup>^^</sup> | 3 (5,2) | 58 |
| Ogółem                                     |   |                | 3 (5,2)                  | 58               |                  |         |    |
| Zaostrzenie objawów nowotworu              |   | ≥ 3. stopnia   | 1 (1,7)                  | 58               |                  |         |    |
|  |   | Ogółem         | 1 (1,7)                  | 58               |                  |         |    |
| Zespół rozpadu guza                        |   | ≥ 3. stopnia   | 1 (1,7)                  | 58               |                  |         |    |
|  |   | Ogółem         | 1 (1,7)                  | 58               |                  |         |    |
| Ziarniniak grzybiasty                      |   | ≥ 3. stopnia   | 1 (1,7)                  | 58               |                  |         |    |
|  |   | Ogółem         | 1 (1,7)                  | 58               |                  |         |    |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>  |   |                |                          |                  |                  |         |    |
| Pro 2012 (EMA 2012)                        |   | Neutropenia    | ≥ 3. stopnia             | 17 <sup>^^</sup> |                  | 1 (1,7) | 58 |
|  | Ogółem  |                | 1 (1,7)                  |                  | 58               |         |    |
|  | Niedokrwistość  | ≥ 3. stopnia   | 1 (1,7)                  |                  | 58               |         |    |
|  |   | Ogółem         | 1 (1,7)                  |                  | 58               |         |    |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> |   |                |                          |                  |                  |         |    |
| Pro 2012 (EMA 2012)                        | Hiperkalcemia   | ≥ 3. stopnia   | 17 <sup>^^</sup>         | 1 (1,7)          | 58               |         |    |
|  |   | Ogółem         |                          | 0 (0,0)          | 58               |         |    |
|  | Hiperwoleミア   | ≥ 3. stopnia   |                          | 1 (1,7)          | 58               |         |    |
|  |   | Ogółem         |                          | 1 (1,7)          | 58               |         |    |
|  | Niewydolność oddechowa  | ≥ 3. stopnia   |                          | 1 (1,7)          | 58               |         |    |
|  |   | Ogółem         |                          | 1 (1,7)          | 58               |         |    |
|  | Spadek apetytu  | ≥ 3. stopnia   |                          | 1 (1,7)          | 58               |         |    |
|  |   | Ogółem         |                          | 1 (1,7)          | 58               |         |    |
|  | Uogólniony obrzęk   | ≥ 3. stopnia   |                          | 1 (1,7)          | 58               |         |    |
|  |   | Ogółem         |                          | 1 (1,7)          | 58               |         |    |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>               |   |                |                          |                  |                  |         |    |
| Pro 2012 (EMA 2012)                        | Zmiany stanu psychicznego   | ≥ 3. stopnia   | 17 <sup>^^</sup>         | 1 (1,7)          | 58               |         |    |
|  |   | Ogółem         |                          | 0 (0,0)          | 58               |         |    |

| Badanie (publikacja)  | Punkt końcowy <sup>^</sup>                   |                           | Okres obserwacji [mies.] | BV      |                  |         |    |
|---|--|---------------------------|--------------------------|---------|------------------|---------|----|
|   |  |                           |                          | n (%)   | N                |         |    |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                    |  |                           |                          |         |                  |         |    |
| Pro 2012 (EMA 2012)   | Encefalopatia                                | Ogółem                    | 17 <sup>^^</sup>         | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|   |  | ≥ 3. stopnia              |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|   | Kompresja rdzenia kręgowego                  | Ogółem                    |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|   |  | ≥ 3. stopnia              |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|   | Krwotok wewnątrzczaszkowy                    | Ogółem                    |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|   |  | ≥ 3. stopnia              |                          | 0 (0,0) | 58               |         |    |
|   | Neuralgia                                    | Ogółem                    |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|   |  | ≥ 3. stopnia              |                          | 0 (0,0) | 58               |         |    |
|   | Obwodowa neuropatia czuciowa                 | Ogółem                    |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|   |  | ≥ 3. stopnia              |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|   | Obwodowa neuropatia ruchowa                  | Ogółem                    |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|   |  | ≥ 3. stopnia              |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|   | <b>Zaburzenia oka</b>                        |                           |                          |         |                  |         |    |
|   | Pro 2012 (EMA 2012)                          | Niedrożność żył siatkówki |                          | Ogółem  | 17 <sup>^^</sup> | 1 (1,7) | 58 |
| ≥ 3. stopnia  |  |                           | 0 (0,0)                  | 58      |                  |         |    |
| <b>Zaburzenia serca</b>   |  |                           |                          |         |                  |         |    |
| Pro 2012 (EMA 2012)   | Arytmia nadkomorowa                          | Ogółem                    | 17 <sup>^^</sup>         | 2 (3,4) | 58               |         |    |
|   |  | ≥ 3. stopnia              |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|   | Bradykardia                                  | Ogółem                    |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|   |  | ≥ 3. stopnia              |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|   | Całkowity blok przedsionkowo-komorowy        | Ogółem                    |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|   |  | ≥ 3. stopnia              |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|   | Migotanie przedsionków                       | Ogółem                    |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|   |  | ≥ 3. stopnia              |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|   | Obrzęk płuc                                  | Ogółem                    |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|   |  | ≥ 3. stopnia              |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|   | Ostry zawał mięśnia sercowego                | Ogółem                    |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|   |  | ≥ 3. stopnia              |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|   | Zakażenie wsierdzia wywołane przez gronkowce | Ogółem                    |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|   |  | ≥ 3. stopnia              |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>  |  |                           |                          |         |                  |         |    |
| Pro 2012 (EMA 2012)   | Omdlenie                                     | Ogółem                    | 17 <sup>^^</sup>         | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|   |  | ≥ 3. stopnia              |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|   | Zakrzepica żył głębokich                     | Ogółem                    |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|   |  | ≥ 3. stopnia              |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |  |                           |                          |         |                  |         |    |

| Badanie (publikacja)                                     | Punkt końcowy <sup>^</sup>                  |                  | Okres obserwacji [mies.] | BV      |                  |         |    |
|--|---|------------------|--------------------------|---------|------------------|---------|----|
|  |   |                  |                          | n (%)   | N                |         |    |
| Pro 2012 (EMA 2012)                                      | Zaburzenie czynności tchawicy               | Ogółem           | 17 <sup>^^</sup>         | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|  |   | ≥ 3. stopnia     |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|  | Zator tętnicy płucnej                       | Ogółem           |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|  |   | ≥ 3. stopnia     |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                        |   |                  |                          |         |                  |         |    |
| Pro 2012 (EMA 2012)                                      | Biegunka                                    | Ogółem           | 17 <sup>^^</sup>         | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|  |   | ≥ 3. stopnia     |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|  | Ból brzucha                                 | Ogółem           |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|  |   | ≥ 3. stopnia     |                          | 0 (0,0) | 58               |         |    |
|  | Krwotok żołądkowo-jelitowy                  | Ogółem           |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|  |   | ≥ 3. stopnia     |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|  | Wirusowe zapalenie żołądka i jelit          | Ogółem           |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|  |   | ≥ 3. stopnia     |                          | 0 (0,0) | 58               |         |    |
|  | Wymioty                                     | Ogółem           |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|  |   | ≥ 3. stopnia     |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|  | Zaparcia                                    | Ogółem           |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|  |   | ≥ 3. stopnia     |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|  | <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b> |                  |                          |         |                  |         |    |
|  | Pro 2012 (EMA 2012)                         | Wysypka grudkowa |                          | Ogółem  | 17 <sup>^^</sup> | 1 (1,7) | 58 |
| ≥ 3. stopnia   |   |                  | 1 (1,7)                  | 58      |                  |         |    |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |   |                  |                          |         |                  |         |    |
| Pro 2012 (EMA 2012)                                      | Ból kończyny                                | Ogółem           | 17 <sup>^^</sup>         | 2 (3,4) | 58               |         |    |
|  |   | ≥ 3. stopnia     |                          | 2 (3,4) | 58               |         |    |
|  | Zapalenie mięśni                            | Ogółem           |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|  |   | ≥ 3. stopnia     |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|  | Złamanie kończyny dolnej                    | Ogółem           |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|  |   | ≥ 3. stopnia     |                          | 0 (0,0) | 58               |         |    |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                 |   |                  |                          |         |                  |         |    |
| Pro 2012 (EMA 2012)                                      | Zakażenie dróg moczowych                    | Ogółem           | 17 <sup>^^</sup>         | 2 (3,4) | 58               |         |    |
|  |   | ≥ 3. stopnia     |                          | 2 (3,4) | 58               |         |    |
|  | Niewydolność nerek                          | Ogółem           |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|  |   | ≥ 3. stopnia     |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|  | Ostra niewydolność nerek                    | Ogółem           |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|  |   | ≥ 3. stopnia     |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|  | Wodonercze                                  | Ogółem           |                          | 1 (1,7) | 58               |         |    |
|  |   | ≥ 3. stopnia     |                          | 0 (0,0) | 58               |         |    |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>       |   |                  |                          |         |                  |         |    |

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy <sup>^</sup>     |              | Okres obserwacji [mies.] | BV      |    |
|----------------------|--------------------------------|--------------|--------------------------|---------|----|
|                      |                                |              |                          | n (%)   | N  |
| Pro 2012 (EMA 2012)  | Przewlekłe zmęczenie (astenia) | Ogółem       | 17 <sup>^^</sup>         | 1 (1,7) | 58 |
|                      |                                | ≥ 3. stopnia |                          | 0 (0,0) | 58 |

<sup>^</sup>nie wymieniono zdarzeń, których ogółem nie odnotowano

<sup>^</sup>zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji *EMA 2012* po dacie odcięcia nie odnotowano u chorych uczestniczących w badaniu żadnych dodatkowych ciężkich zdarzeń niepożądanych

<sup>^^</sup>czas zbierania danych

Źródło: opracowanie własne

### 7.3.5. Zdarzenia niepożądane

W przypadku chorych leczonych BV zdarzenia niepożądane ogółem (niezależnie od stopnia nasilenia) odnotowano u wszystkich uczestników badania, przy czym u około 40% chorych zaobserwowane zdarzenia miały 1. lub 2. stopień nasilenia.

Wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (niezależnie od stopnia nasilenia) należy wymienić neuropatię obwodową (53,4%), obwodową neuropatię czuciową (41,4%), nudności (39,7%), zmęczenie (37,9%) oraz gorączkę (34,5%). Pozostałe zdarzenia niepożądane nie występowały u więcej niż 30% chorych.

W badaniu oceniającym ASCT podano jedynie informację, że nie odnotowano wystąpienia wtórnego nowotworu złośliwego.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

**Tabela 98.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań *Pro 2012* (wraz z publikacją *EMA 2012*) i *Smith 2007***

| Badanie (publikacja)  | Leczenie | Punkt końcowy*           | Okres obserwacji [mies.] | n (%)      | N  |
|---|----------|--------------------------|--------------------------|------------|----|
| <b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>   |          |                          |                          |            |    |
| Pro 2012 (EMA 2012)   | BV       | Zdarzenia niepożądane    | Ogółem                   | 58 (100,0) | 58 |
|   |          |                          | 1. stopnia               | 6 (10,3)   | 58 |
|   |          |                          | 2. stopnia               | 17 (29,3)  | 58 |
|   |          |                          | 3. stopnia               | 20 (34,5)  | 58 |
|   |          |                          | 4. stopnia               | 9 (15,5)   | 58 |
| <b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b> |          |                          |                          |            |    |
| Pro 2012  | BV       | Zespół rozpadu guza      | Ogółem                   | 1 (1,7)**  | 58 |
| Smith 2007  | ASCT     | Wtórny nowotwór złośliwy | Ogółem                   | 0 (0,0)    | 21 |

| Badanie (publikacja)                       | Leczenie | Punkt końcowy*   | Okres obserwacji [mies.]  | n (%)     | N  |
|--|----------|--|---------------------------|-----------|----|
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>  |          |  |                           |           |    |
| Pro 2012                                   | BV       | Neutropenia  | Ogółem                    | 12 (20,7) | 58 |
|  |          |  | 3. stopnia                | 7 (12,1)  | 58 |
|  |          |  | 4. stopnia                | 5 (8,6)   | 58 |
|  |          | Trombocytopenia  | Ogółem                    | 8 (13,8)  | 58 |
|  |          |  | 3. stopnia                | 5 (8,6)   | 58 |
|  |          |  | 4. stopnia                | 3 (5,2)   | 58 |
| Pro 2012 (EMA 2012)                        |          | Powiększone węzły chłonne  | Ogółem                    | 6 (10,3)  | 58 |
| Pro 2012                                   |          | Namacalne, bolesne powiększenie zajętych węzłów chłonnych z towarzyszącym rumieniem <sup>A</sup> | Ogółem                    | 4 (6,9)   | 58 |
|  |          | Niedokrwistość   | ≥ 3. stopnia              | 4 (6,9)   | 58 |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> |          |  |                           |           |    |
| Pro 2012                                   | BV       | Zmniejszenie łaknienia   | Ogółem                    | 9 (15,5)  | 58 |
|  |          |  | 3. stopnia                | 1 (1,7)   | 58 |
|  |          |  | 4. stopnia                | 0 (0,0)   | 58 |
|  |          | Obrzęk obwodowy  | Ogółem                    | 7 (12,1)  | 58 |
|  |          |  | 3. stopnia                | 0 (0,0)   | 58 |
|  |          |  | 4. stopnia                | 0 (0,0)   | 58 |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>         |          |  |                           |           |    |
| Pro 2012                                   | BV       | Neuropatia obwodowa  | Ogółem <sup>^^</sup>      | 31 (53,4) | 58 |
|  |          |  | 3. stopnia <sup>***</sup> | 8 (13,8)  | 58 |
|  |          |  | 4. stopnia                | 0 (0,0)   | 58 |
|  |          | Obwodowa neuropatia czuciowa   | Ogółem*                   | 24 (41,4) | 58 |
|  |          |  | 3. stopnia                | 7 (12,1)  | 58 |
|  |          |  | 4. stopnia                | 0 (0,0)   | 58 |
|  |          | Obwodowa neuropatia ruchowa  | Ogółem                    | 3 (5,2)   | 58 |
|  |          | Ból głowy  | Ogółem                    | 11 (19,0) | 58 |
|  |          |  | 3. stopnia                | 1 (1,7)   | 58 |
|  |          |  | 4. stopnia                | 0 (0,0)   | 58 |
|  |          | Bezsenność   | Ogółem                    | 9 (15,5)  | 58 |
|  |          |  | 3. stopnia                | 0 (0,0)   | 58 |
|  |          |  | 4. stopnia                | 0 (0,0)   | 58 |
|  |          | Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i> )   | Ogółem                    | 9 (15,5)  | 58 |
|  |          |  | 3. stopnia                | 0 (0,0)   | 58 |
|  |          |  | 4. stopnia                | 0 (0,0)   | 58 |
|  |          | Parestezje   | Ogółem                    | 4 (6,9)   | 58 |

| Badanie (publikacja)  | Leczenie   | Punkt końcowy*   |            | Okres obserwacji [mies.] | n (%)              | N      |                 |           |    |
|---|------------|--|------------|--------------------------|--------------------|--------|-----------------|-----------|----|
|   |            | <b>Neuralgia</b>   | Ogółem     |                          | 3 (5,2)            | 58     |                 |           |    |
|   |            | <b>Uczucie pieczenia (ang. <i>burning sensation</i>)</b> | Ogółem     |                          | 1 (1,7)            | 58     |                 |           |    |
|   |            | <b>Polineuropatia</b>                                    | Ogółem     |                          | 1 (1,7)            | 58     |                 |           |    |
| <b>Zaburzenia serca</b>   |            |  |            |                          |                    |        |                 |           |    |
| <i>Pro 2012</i>   | <b>BV</b>  | <b>Duszność</b>  | Ogółem     | 17 <sup>#</sup>          | 10 (17,2)          | 58     |                 |           |    |
|   |            |  | 3. stopnia |                          | 1 (1,7)            | 58     |                 |           |    |
|   |            |  | 4. stopnia |                          | 0 (0,0)            | 58     |                 |           |    |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |            |  |            |                          |                    |        |                 |           |    |
| <i>Pro 2012</i>   | <b>BV</b>  | <b>Kaszel</b>  | Ogółem     | 17 <sup>#</sup>          | 10 (17,2)          | 58     |                 |           |    |
|   |            |  | 3. stopnia |                          | 0 (0,0)            | 58     |                 |           |    |
|   |            |  | 4. stopnia |                          | 0 (0,0)            | 58     |                 |           |    |
|   |            | <b>Zakażenie górnych dróg oddechowych</b>                | Ogółem     |                          | 10 (17,2)          | 58     |                 |           |    |
|   |            |  | 3. stopnia |                          | 0 (0,0)            | 58     |                 |           |    |
|   |            |  | 4. stopnia |                          | 0 (0,0)            | 58     |                 |           |    |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |            |  |            |                          |                    |        |                 |           |    |
| <i>Pro 2012</i>   | <b>BV</b>  | <b>Nudności</b>  | Ogółem     | 17 <sup>#</sup>          | 23 (39,7)          | 58     |                 |           |    |
|   |            |  | 3. stopnia |                          | 1 (1,7)            | 58     |                 |           |    |
|   |            |  | 4. stopnia |                          | 0 (0,0)            | 58     |                 |           |    |
|   |            | <b>Biegunka</b>  | Ogółem     |                          | 17 (29,3)          | 58     |                 |           |    |
|   |            |  | 3. stopnia |                          | 2 (3,4)            | 58     |                 |           |    |
|   |            |  | 4. stopnia |                          | 0 (0,0)            | 58     |                 |           |    |
|   |            | <b>Zaparcia</b>  | Ogółem     |                          | 13 (22,4)          | 58     |                 |           |    |
|   |            |  | 3. stopnia |                          | 1 (1,7)            | 58     |                 |           |    |
|   |            |  | 4. stopnia |                          | 0 (0,0)            | 58     |                 |           |    |
|   |            | <b>Wymioty</b>   | Ogółem     |                          | 10 (17,2)          | 58     |                 |           |    |
|   |            |  | 3. stopnia |                          | 2 (3,4)            | 58     |                 |           |    |
|   |            |  | 4. stopnia |                          | 0 (0,0)            | 58     |                 |           |    |
|   |            | <i>Pro 2012 (EMA 2012)</i>                               |            |                          | <b>Ból brzucha</b> | Ogółem |                 | 5 (8,6)   | 58 |
|   |            | <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>              |            |                          |                    |        |                 |           |    |
|   |            | <i>Pro 2012</i>  | <b>BV</b>  |                          | <b>Wysypka</b>     | Ogółem | 17 <sup>#</sup> | 14 (24,1) | 58 |
| 3. stopnia  | 0 (0,0)    |  |            | 58                       |                    |        |                 |           |    |
| 4. stopnia  | 0 (0,0)    |  |            | 58                       |                    |        |                 |           |    |
| <b>Świąd</b>  | Ogółem     |  |            | 11 (19,0)                | 58                 |        |                 |           |    |
|   | 3. stopnia |  |            | 0 (0,0)                  | 58                 |        |                 |           |    |
|   | 4. stopnia |  |            | 0 (0,0)                  | 58                 |        |                 |           |    |
| <b>Łysienie</b>   | Ogółem     |  |            | 8 (13,8)                 | 58                 |        |                 |           |    |

| Badanie (publikacja)                                     | Leczenie | Punkt końcowy*                 |            | Okres obserwacji [mies.] | n (%)     | N  |
|--|----------|--------------------------------|------------|--------------------------|-----------|----|
|  |          |                                | 3. stopnia |                          | 0 (0,0)   | 58 |
|  |          |                                | 4. stopnia |                          | 0 (0,0)   | 58 |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |          |                                |            |                          |           |    |
| Pro 2012   | BV       | <b>Ból mięśni</b>              | Ogółem     | 17 <sup>#</sup>          | 9 (15,5)  | 58 |
|  |          |                                | 3. stopnia |                          | 1 (1,7)   | 58 |
|  |          |                                | 4. stopnia |                          | 0 (0,0)   | 58 |
|  |          | <b>Dreszcze</b>                | Ogółem     |                          | 8 (13,8)  | 58 |
|  |          |                                | 3. stopnia |                          | 0 (0,0)   | 58 |
|  |          |                                | 4. stopnia |                          | 0 (0,0)   | 58 |
|  |          | <b>Skurcze mięśni</b>          | Ogółem     |                          | 8 (13,8)  | 58 |
|  |          |                                | 3. stopnia |                          | 1 (1,7)   | 58 |
|  |          |                                | 4. stopnia |                          | 0 (0,0)   | 58 |
|  |          | <b>Zmniejszenie masy ciała</b> | Ogółem     |                          | 8 (13,8)  | 58 |
|  |          |                                | 3. stopnia |                          | 2 (3,4)   | 58 |
|  |          |                                | 4. stopnia |                          | 0 (0,0)   | 58 |
|  |          | <b>Ból kończyny</b>            | Ogółem     |                          | 7 (12,1)  | 58 |
|  |          |                                | 3. stopnia |                          | 1 (1,7)   | 58 |
|  |          |                                | 4. stopnia |                          | 1 (1,7)   | 58 |
| Pro 2012 (EMA 2012)                                      | BV       | <b>Ból pleców</b>              | Ogółem     | 5 (8,6)                  | 58        |    |
|  |          | <b>Ból stawów</b>              | Ogółem     | 5 (8,6)                  | 58        |    |
| <b>Zaburzenia ogóle i stany w miejscu podania</b>        |          |                                |            |                          |           |    |
| Pro 2012   | BV       | <b>Zmęczenie</b>               | Ogółem     | 17 <sup>#</sup>          | 22 (37,9) | 58 |
|  |          |                                | 3. stopnia |                          | 2 (3,4)   | 58 |
|  |          |                                | 4. stopnia |                          | 1 (1,7)   | 58 |
|  |          | <b>Gorączka</b>                | Ogółem     |                          | 20 (34,5) | 58 |
|  |          |                                | 3. stopnia |                          | 1 (1,7)   | 58 |
|  |          |                                | 4. stopnia |                          | 0 (0,0)   | 58 |
| Pro 2012 (EMA 2012)                                      | BV       | <b>Nocne poty</b>              | Ogółem     | 4 (6,9)                  | 58        |    |

\*w przypadku gdy nie były dostępne dane w podziale na stopnie nasilenia poszczególnych zdarzeń, podawano wynik ogółem

\*\*zdarzenie wystąpiło po podaniu pierwszej dawki brentuksymabu, ustąpiło ono po zastosowaniu środków wspomagających, co umożliwiło kontynuowanie leczenia i osiągnięcie przez chorego całkowitej remisji po 4 cyklach leczenia z zastosowaniem BV

\*\*\*głównie dotycząca nerwów czuciowych

^zdarzenie uznane za objaw zaostrzenia nowotworu (ang. *tumor flare*). Uznano, iż było związane z procesem zapalnym, a nie progresją choroby. Zdarzenie wystąpiło po podaniu pierwszej dawki BV i następnie ustąpiło (w ocenie radiologicznej)

^^mediana czasu do wystąpienia neuropatii obwodowej ogółem wynosiła 13,3 tygodnia, w przypadku neuropatii 2. stopnia mediana ta wynosiła 16,9 tygodnia, natomiast dla stopnia 3. wynosiła 28,4 tyg. Częściowe zmniejszenie stopnia nasilenia neuropatii odnotowano u 25 (81%) chorych, a całkowite



---

ustąpienie objawów neuropatii osiągnięto u 15 (48%) chorych. Mediana czasu do wystąpienia poprawy wynosiła 9,9 tygodni (zakres: 0,3; 32,9 tygodnia). W momencie kwalifikacji chorych do badania nie zidentyfikowano czynników wpływających na zwiększoną częstość występowania przypadków neuropatii obwodowej w czasie trwania badania; W większości przypadków neuropatia obwodowa dotyczyła nerwów czuciowych, a stopień jej nasilenia wynosił 1 lub 2

# czas zbierania danych

Źródło: opracowanie własne

---

## **7.4. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w populacji mieszanej (dorośli i dzieci)**

Ocena bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin została wykonana na podstawie wyników z badania jednoramiennego *Pro 2012* oraz dodatkowych danych dla tego badania pochodzących z publikacji *EMA 2012*, a także 2 badań jednoramiennych oceniających ASCT (tj. badania *Fukano 2014* i *Smith 2007*).

W badaniu *Pro 2012* nie określono częstości występowania zgonu związanego z leczeniem. Dla porównania zgony związane z ASCT wystąpiły u niewielkich odsetków chorych – 3% i 13% chorych.

Ciężkie działania niepożądane odnotowano ogółem u 17% chorych stosujących BV, przy czym poszczególne działania wystąpiły jedynie u pojedynczych chorych. Działania niepożądane odnotowano natomiast u większości chorych stosujących BV. Ponadto, u 41% chorych otrzymujących brentuksymab vedotin wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, przy czym poszczególne zdarzenia nie wystąpiły u więcej niż 3 chorych (5,2%). Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u wszystkich chorych stosujących BV. Do najczęściej notowanych zaliczają się: neuropatia obwodowa (53%), obwodowa neuropatia czuciowa (41%), nudności (40%), zmęczenie (38%) oraz gorączka (35%).

Mimo że neuropatia obwodowa była często występującym zdarzeniem niepożądanym, należy pamiętać, że jest ona powszechna w przypadku leków hamujących podział mikrotubul. Chorzy uczestniczący w badaniu z uwagi na ekspozycję na wcześniejsze złożone leczenie chemioterapeutyczne mogli być predysponowani do rozwoju neuropatii obwodowej.

## 8. Dodatkowa ocena skuteczności brentuksymabu vedotin w populacji mieszanej (dorośli i dzieci)

W ramach dodatkowej analizy skuteczności BV zdecydowano o uwzględnieniu danych z abstraktów konferencyjnych *Pro 2014a* i *Pro 2014b* stanowiących uzupełnienie wyników badania *Pro 2012* włączonego do głównej analizy skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w populacji chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie sALCL. Dane przedstawione w abstraktach konferencyjnych odnoszą się do dłuższego okresu obserwacji wynoszącego 46,3 miesiąca (mediana).

Analizie poddano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ częstość występowania zgonów;
- ⊕ czas przeżycia całkowitego (prawdopodobieństwo oraz mediana);
- ⊕ czas przeżycia wolny od progresji choroby (mediana);

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 8.1. Zgony

W badaniu *Pro 2012* odnotowano ogółem 18 zgonów (31%) w czasie 17 mies. obserwacji.. Według danych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym *Pro 2014a* dla okresu obserwacji wynoszącego 46,3 miesiąca (mediana) odnotowano 22 zgony (38% chorych).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

**Tabela 99.**

**Częstość występowania zgonów na podstawie badania *Pro 2012* (abstrakt konferencyjny *Pro 2014a*)**

| Badanie (abstrakt konferencyjny) | Leczenie | Punkt końcowy | Mediana okresu obserwacji [mies.] | n (%)     | N  |
|----------------------------------|----------|---------------|-----------------------------------|-----------|----|
| <i>Pro 2012 (Pro 2014a)</i>      | BV       | Zgony         | 46,3                              | 22 (37,9) | 58 |

Źródło: opracowanie własne

### 8.2. Czas przeżycia całkowitego

Prawdopodobieństwo rocznego przeżycia całkowitego przedstawione w badaniu *Pro 2012* wynosiło 70,0%. Według danych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym *Pro 2014a* prawdopodobieństwo czteroletniego OS u chorych stosujących BV wynosiło 64%.

W przypadku oceny w podgrupach prawdopodobieństwo to było najwyższe u chorych, u których nie stwierdzono objawów choroby na podstawie oceny PET w 4. cyklu leczenia (86%).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

**Tabela 100.**

**Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego na podstawie badania *Pro 2012* (abstrakty konferencyjne *Pro 2014a* oraz *Pro 2014b*)**

| Badanie (abstrakt konferencyjny)     | Leczenie | Punkt końcowy | Okres obserwacji [mies.] | % (95% CI)   | N                    |      |
|--------------------------------------|----------|---------------|--------------------------|--|----------------------|------|
| <i>Pro 2012</i> ( <i>Pro 2014a</i> ) | BV       | OS*           | 48                       | 64,0<br>(51,0; 76,0)                               | 58                   |      |
| <b>Ocena w podgrupach</b>            |          |               |                          |  |                      |      |
| <i>Pro 2012</i> ( <i>Pro 2014b</i> ) | BV       | OS*           | 48.                      | Chorzy z ALK (+)                                   | 56,0<br>(32,0; 81,0) | 16   |
|                                      |          |               |                          | Chorzy z ALK (-)                                   | 67,0<br>(52,0; 81,0) | 42   |
|                                      |          |               |                          | Brak choroby podstawie wyniku PET (w 4. cyklu)     | 86,0<br>(72,0; 99,0) | 28** |
|                                      |          |               |                          | Obecność choroby podstawie wyniku PET (w 4. cyklu) | 50,0<br>(28,0; 72,0) | 20** |

\*wynik estymowany z zastosowaniem estymatora Kaplana-Meiera

\*\*u 10 z 58 chorych nie przeprowadzono PET w 4. cyklu terapii BV z powodu: zdarzeń niepożądanych (3 chorych), progresji choroby (5 chorych), decyzji badacza (1 chory) oraz decyzji chorego (1 chory)

Źródło: opracowanie własne

Dla okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy mediana czasu przeżycia całkowitego u chorych otrzymujących BV nie została osiągnięta. Natomiast według danych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym *Pro 2014b* dla okresu obserwacji wynoszącego 48 miesięcy mediana czasu przeżycia całkowitego ogółem wyniosła 55,1 miesiąca. W przypadku oceny w podgrupach mediana ta nie została osiągnięta u chorych, u których osiągnięto CR, natomiast u chorych, u których odnotowano PR wyniosła 11,6 miesiący.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 101.**

**Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania Pro 2012 (abstrakt konferencyjny Pro 2014b)**

| Badanie (abstrakt konferencyjny) | Leczenie | Punkt końcowy | Okres obserwacji [mies.] | Mediana (95% CI) [mies.] | N    |
|----------------------------------|----------|---------------|--------------------------|--------------------------|------|
| Pro 2012 (Pro 2014b)             | BV       | OS*           | 48                       | 55,1 (21,3; n/o)         | 58   |
| <b>Ocena w podgrupach</b>        |          |               |                          |                          |      |
| Pro 2012 (Pro 2014b)             | BV       | OS*           | Chorzy z CR              | n/o (b/d)                | 38** |
|                                  |          |               | Chorzy z PR              | 11,6 (b/d)               | 12   |

\*wynik estymowany z zastosowaniem estymatora Kaplana-Meiera

\*\*na podstawie abstraktu Pro 2014a wskazano, iż CR wystąpiło u 36 chorych

Źródło: opracowanie własne

### 8.3. Czas przeżycia wolny od progresji choroby

Prawdopodobieństwo czteroletniego przeżycia wolnego od progresji choroby (na podstawie oceny badaczy) u chorych stosujących BV wynosiło, w zależności od pogrupy, chorych od 16 do 63%. Najwyższy wynik osiągnięto u chorych, u których na podstawie oceny PET w 4. cyklu leczenia nie stwierdzono objawów choroby (63%).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

**Tabela 102.**

**Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badania Pro 2012 (abstrakt konferencyjny Pro 2014b)**

| Badanie (abstrakt konferencyjny) | Leczenie | Punkt końcowy                   | Okres obserwacji [mies.]                           | % (95% CI)        | N    |
|----------------------------------|----------|---------------------------------|--|-------------------|------|
| <b>Ocena w podgrupach</b>        |          |                                 |  |                   |      |
| Pro 2012 (Pro 2014b)             | BV       | PFS* na podstawie oceny badaczy | Chorzy z ALK (+)                                   | 37,0 (11,0; 62,0) | 16   |
|                                  |          |                                 | Chorzy z ALK (-)                                   | 38,0 (22,0; 54,0) | 42   |
|                                  |          |                                 | Brak choroby na PET (w 4. cyklu)                   | 63,0 (44,0; 83,0) | 28** |
|                                  |          |                                 | Obecność choroby podstawie wyniku PET (w 4. cyklu) | 16,0 (0,0; 32,0)  | 20** |

\*wynik estymowany z zastosowaniem estymatora Kaplana-Meiera

\*\*u 10 z 58 chorych nie przeprowadzono PET w 4.cyklu terapii BV z powodu: zdarzeń niepożądanych (3 chorych), progresji choroby (5 chorych), decyzji badacza (1 chory) oraz decyzji chorego (1 chory)

Źródło: opracowanie własne

Odnotowana w badaniu *Pro 2012* mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby określona na podstawie oceny badaczy wynosiła ogółem 14,3 miesiąca. Według danych estymowanych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym *Pro 2014b* dla dłuższego okresu obserwacji mediana PFS ogółem wynosiła 20 miesięcy.

W przypadku oceny w pogrupach mediana PFS nie została osiągnięta u chorych, u których odnotowano CR oraz chorych, u których na podstawie oceny PET w 4. cyklu leczenia nie stwierdzono objawów choroby. W przypadku pozostałych podgrup mediana PFS wynosiła od 4,5 do 25,5 miesiąca.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 103.**

**Czas przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badania *Pro 2012* (abstrakt konferencyjny *Pro 2014b*)**

| Badanie (abstrakt konferencyjny)     | Leczenie | Punkt końcowy                   | Okres obserwacji [mies.] | Mediana (95% CI) [mies.]                           | N          |                 |
|--------------------------------------|----------|---------------------------------|--------------------------|--|------------|-----------------|
| <i>Pro 2012</i> ( <i>Pro 2014b</i> ) | BV       | PFS na podstawie oceny badaczy* | 48                       | 20,0 (9,4; n/o**)                                  | 58         |                 |
| <b>Ocena w podgrupach</b>            |          |                                 |                          |  |            |                 |
| <i>Pro 2012</i> ( <i>Pro 2014b</i> ) | BV       | PFS na podstawie oceny badaczy* | 48                       | Chorzyz CR   | n/o (b/d)  | 38***           |
|                                      |          |                                 |                          | Chorzyz PR   | 4,5 (b/d)  | 12              |
|                                      |          |                                 |                          | Chorzy z ALK (+)                                   | 25,5 (b/d) | 16              |
|                                      |          |                                 |                          | Chorzy ALK (-)                                     | 20,0 (b/d) | 42              |
|                                      |          |                                 |                          | Brak choroby podstawie wyniku PET (w 4. cyklu)     | n/o (b/d)  | 28 <sup>^</sup> |
|                                      |          |                                 |                          | Obecność choroby podstawie wyniku PET (w 4. cyklu) | 6,7 (b/d)  | 20 <sup>^</sup> |

\*wynik estymowany z zastosowaniem estymatora Kaplana-Meiera

\*\*według danych z abstraktu *Pro 2014a* zakres wynosił 0,8; >54,9 mies.

\*\*\*na podstawie abstraktu *Pro 2014a* wskazano, iż CR wystąpiła u 36 chorych

<sup>^</sup>u 10 z 58 chorych nie przeprowadzono PET w 4. cyklu terapii BV z powodu: zdarzeń niepożądanych (3 chorych), progresji choroby (5 chorych), decyzji badacza (1 chory) oraz decyzji chorego (1 chory)

Źródło: opracowanie własne

---

## 9. Podsumowanie skuteczności brentuksymabu vedotin w populacji mieszanej (dorośli i dzieci)

Dane przedstawione w abstraktach konferencyjnych *Pro 2014a* i *Pro 2014b*, odnoszące się do dłuższego okresu obserwacji wynoszącego 46,3 miesiąca (mediana), potwierdzają skuteczność leczenia z zastosowaniem brentuksymabu vedotin.

U chorych stosujących BV odnotowano także wysokie prawdopodobieństwo czteroletniego OS ogółem (64%), a mediana czasu przeżycia całkowitego i czasu przeżycia wolnego od progresji choroby u chorych, u których wystąpiła CR (66% chorych uczestniczących w badaniu), nie została osiągnięta.

## 10. Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin (HL oraz ALCL)

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie 2 dokumentów:

- ⊗ *Charakterystyki Produktu Leczniczego Adcetris®* (ChPL) [59];
- ⊗ dokumentu wydanego przez FDA w 2014 roku [60].

Ponadto, odnaleziono dokument zawierający rekomendację PRAC (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) dotyczący bezpieczeństwa analizowanej technologii. Jednakże nie przedstawiono go w niniejszej analizie, ponieważ zalecenie PRAC zostało uwzględnione w omawianej poniżej ChPL.

### 10.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

#### 10.1.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

##### Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

U chorych leczonych BV może wystąpić reaktywacja wirusa Johna Cunninghama (JC) prowadząca do postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML, ang. *progressive*

*multifocal leukoencephalopathy*) i zgonu. Zgłaszano przypadki PML u chorych, którzy otrzymali BV po kilku wcześniejszych cyklach chemioterapii.

Chorych należy objąć ścisłą obserwacją ukierunkowaną na wystąpienie nowych lub nasilenie przedmiotowych lub podmiotowych objawów neurologicznych, zaburzeń funkcji poznawczych lub zachowań, które mogą sugerować PML. W przypadku każdego podejrzenia PML należy wstrzymać podawanie BV. Lekarz powinien być w szczególności wyczulony na objawy sugerujące PML, których chory może nie zauważyć (ds. objawy zaburzenia funkcji poznawczych, neurologicznych lub psychicznych).

### **Zapalenie trzustki**

U chorych leczonych BV obserwowano ostre zapalenie trzustki łącznie z przypadkami zgonów.

Chorych należy objąć ścisłą obserwacją w kierunku pojawienia się lub nasilenia istniejącego bólu brzucha, który może wskazywać na ostre zapalenie trzustki. W przypadku podejrzenia ostrego zapalenia trzustki należy przerwać podawanie BV. Jeżeli rozpoznanie ostrego zapalenia trzustki zostanie potwierdzone, należy zaprzestać stosowania BV.

### **Działanie toksyczne na płuca**

U chorych leczonych BV zgłaszano przypadki działania toksycznego na płuca. Mimo że nie ustalono związku przyczynowego z BV, nie można wykluczyć ryzyka działania toksycznego na płuca. W przypadku pojawienia się lub nasilenia istniejących objawów ze strony płuc (ds. kaszel, duszność), należy niezwłocznie przeprowadzić ocenę diagnostyczną, a chorych objąć właściwym leczeniem.

### **Ciężkie zakażenia i zakażenia oportunistyczne**

U chorych leczonych BV zgłaszano ciężkie zakażenia, takie jak zapalenie płuc, bakteriami gronkowcowa, posocznica/wstrząs septyczny (w tym przypadki śmiertelne) i półpasiec oraz zakażenia oportunistyczne, takie jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci* i zakażenie drożdżakowe jamy ustnej. Chorzy w czasie leczenia powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją w zakresie pojawienia się ewentualnych ciężkich lub oportunistycznych zakażeń.



---

## Reakcje związane z podaniem wlewu

Zgłaszano bezpośrednie i opóźnione reakcje związane z podaniem wlewu oraz reakcje anafilaktyczne.

Chorych należy objąć ścisłą obserwacją w czasie podawania wlewu oraz po jego zakończeniu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznych podawanie BV należy niezwłocznie

i całkowicie przerwać oraz zastosować odpowiednie leczenie.

Jeśli wystąpi reakcja związana z podaniem wlewu, należy przerwać podawanie BV i rozpocząć odpowiednie leczenie. Wlew można rozpocząć ponownie ze zmniejszoną szybkością po ustąpieniu objawów. Chorzy, u których wystąpiła wcześniej reakcja związana z podaniem wlewu powinni otrzymać premedykację przed kolejnymi wlewami. Premedykacja może obejmować paracetamol, lek antyhistaminowy i kortykosteroid.

Reakcje związane z podaniem wlewu zdarzają się częściej i są bardziej nasilone u chorych z przeciwciałami przeciwko BV.

## Zespół rozpadu guza

Po podaniu BV zgłaszano zespół rozpadu guza (TLS, ang. *tumor lysis syndrome*). Ryzyko zespołu rozpadu guza zagraża chorym z guzami szybko proliferującymi i obciążonym dużą masą guza. Chorych należy objąć ścisłą obserwacją i leczyć zgodnie z najlepszą praktyką medyczną. Leczenie zespołu rozpadu guza może obejmować intensywne nawadnianie, monitorowanie czynności nerek, korygowanie zaburzeń elektrolitowych, leczenie zapobiegające hiperurykemii oraz terapię wspomagającą.

## Neuropatia obwodowa

Leczenie BV może powodować neuropatię obwodową, głównie czuciową. Zgłaszano również przypadki obwodowej neuropatii ruchowej. Neuropatia obwodowa wywołana BV zwykle jest skutkiem kumulacyjnej ekspozycji na ten produkt leczniczy i w większości przypadków jest odwracalna. W grupie uczestników badań II fazy, podczas ostatniej oceny u większości chorych (62%) nastąpiła poprawa lub ustąpienie objawów neuropatii obwodowej. Wśród chorych, u których zgłoszono neuropatię obwodową przerwanie leczenia BV nastąpiło u 9%, zmniejszenie dawki u 8%, a opóźnienie podania dawki u 13% chorych. U chorych należy kontrolować objawy neuropatii, takie jak niedoczulica, przeczulica, parestezje, dyskomfort,

---

---

uczucie pieczenia, ból neuropatyczny lub osłabienie. Chorzy, u których pojawiają się nowe lub nasilają się objawy neuropatii obwodowej mogą wymagać opóźnienia podania lub zmniejszenia dawki BV bądź przerwania leczenia.

### **Toksyczność hematologiczna**

Po leczeniu BV może wystąpić niedokrwistość w 3. lub 4. stopniu nasilenia, trombocytopenia i długotrwała ( $\geq 1$  tydzień) neutropenia w 3. lub 4. stopniu nasilenia. Należy monitorować morfologię krwi przed podaniem każdej dawki tego produktu leczniczego.

### **Gorączka neutropeniczna**

U chorych leczonych BV zgłaszano występowanie gorączki neutropenicznej. Należy monitorować morfologię krwi przed podaniem każdej dawki tego produktu leczniczego. U chorych należy dokładnie kontrolować temperaturę ciała i w razie pojawienia się gorączki neutropenicznej leczyć ją zgodnie z najlepszą praktyką medyczną.

### **Zespół Stevens-Johnsona**

Po podaniu BV zgłaszano zespół Stevens-Johnsona. W przypadku wystąpienia zespołu Stevens-Johnsona podawanie BV należy przerwać i zastosować odpowiednie leczenie.

### **Czynność wątroby**

Zgłaszano zwiększenie aktywności ALAT oraz AspAT. U chorych otrzymujących BV należy regularnie monitorować czynność wątroby.

### **Hiperglikemia**

W czasie badań klinicznych zgłaszano hiperglikemię u chorych z podwyższonym indeksem masy ciała z cukrzycą lub bez cukrzycy w wywiadzie. U każdego chorego, u którego wystąpiła hiperglikemia należy ściśle monitorować stężenie glukozy w surowicy. W razie potrzeby, należy stosować leczenie przeciwcukrzycowe.

### **Zaburzenia czynności nerek i wątroby**

Doświadczenie w zakresie stosowania produktu leczniczego u chorych z zaburzeniami czynności nerek i wątroby jest ograniczone. Analiza farmakokinetyczna populacji wykazała,

że na klirens MMAE<sup>52</sup> może mieć wpływ umiarkowane lub ciężkie zaburzenie czynności nerek oraz niskie stężenia albuminy w osoczu.

### Zawartość sodu w substancjach pomocniczych

BV zawiera maksymalnie 2,1 mmol (47 mg) sodu na dawkę, co należy uwzględnić w przypadku chorych kontrolujących zawartość sodu w diecie.

### 10.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Profil bezpieczeństwa produktu Adcetris® oparty jest na danych dostępnych z badań klinicznych, Programu Indywidualnego Leczenia Pacjentów (NPP, ang. *Named Patient Program*) oraz danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość występowania działań niepożądanych opisanych poniżej została określona na podstawie danych otrzymanych z dwóch głównych badań II fazy (SG035-0003 i SG035-0004), w których 160 chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie HL lub sALCL otrzymało przynajmniej jedną dawkę BV zgodną z zalecanym dawkowaniem 1,8 mg/kg co 3 tygodnie.

U chorych leczonych BV zgłaszano ciężkie zakażenia i zakażenia. W grupie uczestników badań II fazy, 16% chorych zgłaszało zdarzenie niepożądane określane jako zakażenie.

Ciężkie działania niepożądane zgłaszane u chorych uczestniczących w badaniach II fazy obejmowały: neutropenię, trombocytopenię, zaparcia, biegunkę, wymioty, gorączkę, obwodową neuropatię ruchową i obwodową neuropatię czuciową, hiperglikemię, polineuropatię demielinizacyjną, zespół rozpadu guza i zespół Stevens-Johnsona.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych zgłaszanych u chorych uczestniczących w badaniach II fazy należały: obwodowa neuropatia czuciowa, zmęczenie, nudności, biegunka, neutropenia, wymioty, gorączka, i zakażenia górnych dróg oddechowych.

U chorych uczestniczących w badaniach II fazy, działania niepożądane doprowadziły do przerwania leczenia u 19% chorych otrzymujących BV. Ciężkie działania niepożądane, które prowadziły do przerwania leczenia u dwóch lub więcej chorych na HL lub sALCL, obejmowały obwodową neuropatię czuciową (6%) i obwodową neuropatię ruchową (2%).

---

<sup>52</sup> ang. *monomethyl auristatin E* – aurystatyna E jednometylowana

Dane dotyczące bezpieczeństwa u chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie HL, u których nie przeprowadzono ASCT i których leczono zalecaną dawką 1,8 mg/kg co 3 tygodnie w badaniach I fazy, dotyczących zwiększania dawki i farmakologii klinicznej, były zgodne z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w głównych badaniach klinicznych.

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) oraz rzadkie ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Adcetris®.

**Tabela 104.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych BV**

|   | Interwencja  |                       |
|---|--|-----------------------|
|   | Działania niepożądane  | Częstość występowania |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                            | Zakażenie*   | Bardzo często         |
|   | Zakażenie górnych dróg oddechowych, półpasiec, zapalenie płuc  | Często                |
|   | Zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jiroveci</i> , bakteriami gronkowcowa | Niezbyt często        |
|   | Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia  | Częstość nieznana     |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                            | Neutropenia  | Bardzo często         |
|   | Niedokrwistość, trombocytopenia  | Często                |
|   | Gorączka neutropeniczna  | Częstość nieznana     |
| Zaburzenia układu immunologicznego                            | Reakcje anafilaktyczne   | Częstość nieznana     |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                           | Hiperglikemia  | Często                |
|   | Zespół rozpadu guza  | Niezbyt często        |
| Zaburzenia układu nerwowego                                   | Obwodowa neuropatia czuciowa   | Bardzo często         |
|   | Obwodowa neuropatia ruchowa, zawroty głowy, polineuropatia demielinizacyjna  | Często                |
| Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Kaszel, duszność   | Często                |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                    | Biegunka, nudności, wymioty  | Bardzo często         |
|   | Zaparcia   | Często                |
|   | Ostre zapalenie trzustki   | Niezbyt często        |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                          | Łysienie, świąd  | Bardzo często         |
|   | Wysypka  | Często                |

|   | Interwencja  |                       |
|---|--|-----------------------|
|   | Działania niepożądane                                    | Częstość występowania |
|   | Zespół Stevens-Johnsona                                  | Niezbyt często        |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Ból mięśni   | Bardzo często         |
|   | Ból stawów, ból pleców                                   | Często                |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | Zmęczenie, gorączka, reakcje związane z podaniem wlewu** | Bardzo często         |
|   | Dreszcze   | Często                |

\*Zalecane terminy zgłaszane w rubryce „Zakażenia i zarażenia pasożytnicze” obejmują zakażenie górnych dróg oddechowych, półpasiec i zapalenie płuc.

\*\*Zalecanymi terminami związanymi z reakcjami związanymi z podaniem wlewu były dreszcze (4%), nudności, duszności i świąd (3% każde) oraz kaszel (2%).

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Adcetris®* [59]

## 10.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie wydanym przez FDA

W dokumencie odnalezionym na stronie FDA zamieszczono informację, że najczęstszymi ( $\geq 20\%$ ) zdarzeniami niepożądanymi obserwowanymi w badaniach klinicznych, związanymi ze stosowaniem BV były neutropenia, neuropatia w obrębie obwodowych nerwów czuciowych, zmęczenie, nudności, niedokrwistość, wysypka, trombocytopenia, kaszel oraz wymioty.

Najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi w grupie chorych na HL były neuropatia obwodowa, ból brzucha, zatorowość tętnicy płucnej, zapalenie płuc, odma opłucnowa, odmiedniczkowe zapalenie nerek oraz gorączka. Zdarzenia nie występowały częściej niż u 4%. W przypadku chorych na ALCL zwiększoną częstość występowania odnotowano w przypadku wstrząsu anafilaktycznego, nadkomorowych zaburzeń rytmu serca, bólu kończyn oraz zakażeń dróg moczowych (każde ze zdarzeń występowało z częstością wynoszącą około 3%).

Zdarzeniami prowadzącymi do opóźnienia podawania kolejnego cyklu leczenia z zastosowaniem BV były głównie neutropenia oraz neuropatia w obrębie obwodowych nerwów czuciowych. Ponadto neuropatia w obrębie nerwów czuciowych lub ruchowych była najczęstszą przyczyną przerwania leczenia z zastosowaniem BV.

Neuropatia w obrębie obwodowych nerwów, głównie czuciowych jest często obserwowanym zdarzeniem niepożądanym związanym ze stosowaniem BV. Wśród chorych uczestniczących w badaniach klinicznych dla BV, neuropatię ogółem odnotowano u około 54% chorych, przy

czym u prawie połowy z nich neuropatia ta została całkowicie wyleczona. Chorzy przyjmujący BV powinni być monitorowani pod kątem występowania objawów, takich jak niedoczulica, uczucie pieczenia czy ból neuropatyczny. U chorych doświadczających nowych objawów lub pogorszenia neuropatii należy opóźnić podanie kolejnego cyklu leczenia, zmodyfikować dawkę BV lub przerwać leczenie.

Podanie BV może być również związane z wystąpieniem:

- ⊗ reakcji anafilaktycznej związanej z wlewem – w przypadku jej wystąpienia, należy natychmiast na stałe zakończyć leczenie z udziałem BV i zastosować odpowiednią terapię. W przypadku chorych doświadczających tego typu reakcji w przeszłości zaleca się premedykację z zastosowaniem paracetamolu, leku przeciwhistaminowego oraz kortykosteroidu;
- ⊗ przedłużającej się ( $\geq 1$  tyg.) neutropenii o ciężkim stopniu nasilenia – w przypadku wystąpienia tego zdarzenia należy opóźnić podanie kolejnego cyklu, zredukować dawkę leku lub przerwać leczenie;
- ⊗ zespół rozpadu guza (w przypadku chorych z nowotworem o szybko dzielących się komórkach);
- ⊗ postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa – należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia tego zdarzenia u wszystkich chorych z objawami zaburzeń w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. W przypadku wystąpienia PML konieczne jest przerwanie leczenia z udziałem BV.

## 11. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

**ograniczenia ogólne**

- ⊗ nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących brentuksymab vedotin i wybrane komparatory lub badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego dla wymienionych opcji terapeutycznych;

- ⊗ odnaleziono jedynie badania jednoramienne<sup>53</sup> dla BV i komparatorów, częściowo retrospektywne, o zróżnicowanych okresach obserwacji i liczebności populacji, co obniża ich wiarygodność, jednak w analizowanej populacji nie istnieje wiele dowodów naukowych, dlatego należy przyjąć, że wykorzystano najlepsze dostępne dane;
- ⊗ w większości odnalezionych badań nie przedstawiono danych dotyczących utraty chorych;
- ⊗ w przypadku większości badań precyzyjne określenie okresu obserwacji i/lub okresu leczenia było utrudnione;
- ⊗ z uwagi na brak danych dotyczących okresu obserwacji w części badań włączonych do niniejszej analizy, zdecydowano o przyjęciu w takim przypadku za okres obserwacji okresu trwania badania;

#### **ograniczenia w badaniach dla populacji chorych na HL**

- ⊗ w przypadku badania *Sureda 2008*, w którym wyniki przedstawiono w podziale w zależności od rodzaju terapii kondycjonującej, zdecydowano o przedstawieniu jedynie łącznych wyników dla obu ramion;
- ⊗ do analizy włączono badania *Martinez 2013* i *Thomson 2008*, w których jako interwencję badaną chorym podawano chemioterapię bez rozróżnienia ze względu na konkretne schematy. Ponieważ badania spełniały pozostałe kryteria włączenia zdecydowano o ich uwzględnieniu, zakładając, iż wnioski z analizy dotyczące badań dla chemioterapii będą przedstawione dla chemioterapii ogółem, gdyż w świetle aktualnej wiedzy medycznej schematy chemioterapii można traktować jako jedną klasę leczenia;
- ⊗ w badaniu *Martinez 2013* chorzy otrzymywali różne terapie, przy czym u 294 (63,6%) z 462 chorych zastosowano chemioterapię i/lub radioterapię (w badaniu brak charakterystyki wyjściowej dla tej podgrupy chorych);
- ⊗ w badaniu *Oki 2008* obecność antygenu CD20 na powierzchni komórek nowotworowych wykazano u 5 (15,2%) z 33 włączonych chorych, natomiast u 1 (3,0%) chorego ocena nie była możliwa. W ramach analizy przyjęto założenie, iż w związku z tym, u większości włączonych do badania chorych na powierzchni komórek nowotworowych występował antygen inny niż CD20 (głównie CD30), w związku z tym stanowili oni populację docelową;

<sup>53</sup> lub pojedyncze ramiona z badań dwuramiennych spełniających kryteria włączenia

- ⊗ wyniki z badań *Kahraman 2014* oraz *Younes 2010* dotyczą mało licznej populacji, która w obu badaniach wynosiła po 12 osób;
- ⊗ nie odnaleziono informacji na temat dawki BEN, którą należy stosować u chorych na HL, dlatego włączono wszystkie odnalezione badania, niezależnie od stosowanej dawki (*Corazzelli 2013*, *Ghesquières 2013*, *Moskowitz 2013*);
- ⊗ w badaniu *Ghesquières 2013* część chorych przyjmowała dodatkowo rytuksymab lub winorelbinę;
- ⊗ w badaniach *Gibb 2013*, *Younes 2010* włączano również chorych z innymi zaburzeniami, którzy nie stanowią populacji docelowej, co skutkowało tym, że w przypadku, gdy nie było danych dostępnych wyłącznie dla podgrupy chorych na HL, włączano wyniki dla całej populacji (najczęściej HL i ALCL)
- ⊗ część wyników odczytano z wykresów, w związku z czym wiąże się z nimi pewne ryzyko niepewności (badanie *Han 2013*);
- ⊗ w przypadku badania *Younes 2010* dane demograficzne dotyczą wszystkich chorych stosujących BV bez względu na dawkę (od 0,1 do 3,6 mg/kg);

#### **ograniczenia w badaniach dla populacji chorych na ALCL**

- ⊗ w badaniu *Pro 2012* włączonym do analizy skuteczności i bezpieczeństwa BV w populacji chorych na ALCL uczestniczyła młodzież i chorzy dorośli (populacja mieszana). Ponieważ dla komparatora odnaleziono tylko 1 badanie, w którym uczestniczyła populacja mieszana, zdecydowano o włączeniu do analizy i zestawieniu z wynikami badania *Pro 2012* także badania *Fukano 2014*<sup>54</sup> przeprowadzonego w populacji chorych ≤ 18 r.ż oraz badań *Jantunen 2004* i *Zamkoff 2004*, w których uczestniczyli wyłącznie dorośli chorzy;
- ⊗ w badaniu *Smith 2007* w przypadku 11 (34,4%) z 32 chorych włączonych do badania rozpoznano chłoniaka z obwodowych komórek typu T (innego niż ALCL). Ponadto u 6 (18,8%) z 32 chorych nie wykazano nawrotu lub oporności (chorzy w CR1 lub PR1). Ponieważ jednak chorzy stanowiący populację docelową stanowili ponad 50% chorych uczestniczących w badaniu zdecydowano o przedstawieniu zarówno wyników dla podgrupy chorych na ALCL jak również wyników podanych łącznie dla wszystkich chorych;

<sup>54</sup> mediana wieku chorych wynosiła > 12 r.ż.



- 
- ⊕ do badania *Jantunen 2004* zakwalifikowano także chorych z pierwotną skórną postacią ALCL (brak danych dotyczących dokładnego odsetka chorych z tą postacią ALCL).
-

---

## 12. Podsumowanie i wnioski końcowe

### 12.1. HL

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii brentuksymabem vedotin w porównaniu z chemioterapią ± RT ± allo-SCT u chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina CD30+ po niepowodzeniu ASCT lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach (gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia) w populacji dorosłych chorych oraz populacji mieszanej (dorosłych oraz dzieci, przy czym mediana lub średnia wieku ocenianej populacji nie mogła być niższa niż 12 lat). Analiza została wykonana w oparciu o wyniki badań jednoramiennych lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną. Dodatkowo analiza została uzupełniona o wyniki z niezakończonego badania randomizowanego *AETHERA*, wyniki z badania I fazy (eskalacji dawki) oraz z 2 badań oceniających zastosowanie BV jako terapii ratunkowej z następującym po nim przeszczepieniem allogenicznym.

#### Populacja dorosłych

##### **Skuteczność**

Ze względu na rozbieżności w okresach obserwacji (leczenia) odnalezionych publikacji wykonanie porównania wyników dla brentuksymabu vedotin względem chemioterapii ± RT ± allo-SCT cechującego się wysoką wiarygodnością nie było możliwe.

Stąd w analizie klinicznej przygotowano zestawienie odnalezionych wyników dla analizowanej technologii oraz wybranych komparatorów, przy czym ma ono charakter poglądowy i ma na celu wykazanie ogólnego efektu działania każdej interwencji, dlatego wnioskowanie na ich podstawie o różnicach pomiędzy BV i CHEM ± RT ± allo-SCT obarczone jest znaczną niepewnością.

Wyniki cechujące się najwyższą wiarygodnością dotyczą porównania, jakiego dokonano dla punktów końcowych dotyczących tego samego/ zbliżonego okresu obserwacji np. estymowane punkty końcowe (roczny OS i PFS).

Na podstawie analizowanych danych wykazano, iż u chorych przyjmujących BV prawdopodobieństwo rocznego OS jest wyższe w porównaniu do komparatorów i wynosi od 69% do 83%, tymczasem u chorych leczonych z wykorzystaniem allo-SCT wynosi

---

od 67% do 69%, natomiast u chorych poddanych chemioterapii było najniższe – od 59% do 65%.

Dodatkowo, analiza w podgrupach BV wykazała, iż prawdopodobieństwo rocznego OS jest wysokie zarówno w grupie po uprzednim przeszczepieniu – 85%, jak i u chorych, u których nie przeprowadzono przeszczepienia – 71%. Najlepsze wyniki uzyskano w podgrupie chorych niskiego ryzyka<sup>55</sup> – 93% prawdopodobieństwo rocznego przeżycia całkowitego, natomiast w podgrupie chorych wysokiego ryzyka<sup>56</sup> – 68%.

Wyniki wykazały, iż u chorych przyjmujących BV prawdopodobieństwo rocznego PFS jest również wyższe w porównaniu do komparatorów i wynosi od 43% do 67%, natomiast u chorych leczonych z wykorzystaniem allo-SCT od 39% do 41%, tymczasem u chorych poddanych chemioterapii było najniższe – od 11% do 24%.

Ponadto, analiza w podgrupach BV wykazała, iż prawdopodobieństwo rocznego PFS jest wysokie w grupie po uprzednim przeszczepieniu – 78%, jak i u chorych, u których nie przeprowadzono przeszczepienia – 50%. Natomiast w podgrupie chorych niskiego ryzyka prawdopodobieństwo rocznego przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosło 59%, a w podgrupie chorych wysokiego ryzyka – 14%.

W odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w okresie obserwacji wynoszącym 12-13 mies. jego mediana u chorych leczonych BV wyniosła od 5,1 do 8 mies., przy czym w podgrupie niskiego ryzyka 14 mies. oraz 6 mies. w grupie wysokiego ryzyka. Tymczasem mediana PFS u chorych leczonych chemioterapią w omawianym okresie obserwacji wyniosła 6,4 mies. W ramach oceny allo-SCT medianę PFS analizowano jedynie dla okresu obserwacji wynoszącego 24 mies., mediana ta wyniosła 7 mies.

Zgodnie z podejściem FDA, które uznaje obiektywną odpowiedź na leczenie za bezpośrednią miarę aktywności przeciwnowotworowej i zaleca wykorzystanie jej jako punktu końcowego w ocenie leków przeciwnowotworowych opartych na badaniach jednoramiennych, poniżej, w ramach podsumowania wyników odpowiedzi na leczenie, przedstawiono wyniki wyłącznie dla tego punktu końcowego [6].

<sup>55</sup> Brak definicji wskazanej podgrupy chorych.

<sup>56</sup> Pogrupa chorych zdefiniowana jako chorzy na postać pierwotnie oporną na leczenie lub z wczesnym nawrotem oraz chorzy, u których nastąpił nawrót po ostatnim leczeniu.

Niniejsza analiza wykazała, iż w populacji chorych przyjmujących brentuksymab vedotin w najdłuższym okresie obserwacji wynoszącym ok 13 mies. ORR odnotowano u ok 60-72%.

Dla porównania, w populacji chorych leczonych CHEM w czasie 14 mies. obserwacji odsetek chorych z ORR wyniósł 20%, natomiast w czasie 16,5 mies.– 50% (przy dłuższych okres obserwacji wyniki od wahały się od 22% w czasie 23 mies. do 75% w czasie 36 mies. obserwacji). W ramach analizowanych badań dla allo-SCT nie oceniono ORR.

Ocena w podgrupach wykazała, iż u chorych leczonych BV w grupie po uprzednim ASCT odsetek chorych z ORR wyniósł 70%, u chorych, u których nie przeprowadzono ASCT – 50-58% oraz u chorych wysokiego ryzyka 58,8% w odniesieniu do 12-13 mies. okresu obserwacji. Tymczasem u chorych leczonych chemioterapią w grupie po uprzednim ASCT odsetek chorych z ORR wyniósł 57,7% w czasie 19 mies. obserwacji. W analizowanych badaniach dla allo-SCT nie przedstawiono wyników dla ORR.

Dodatkowo w 3 badaniach dla BV wskazano, iż po zakończeniu terapii chorzy mogli zostać poddani przeszczepieniu, w tym allogenicznemu. Większość przeszczepień podejmowano u chorych z CR lub PR. Wykazano, iż terapia BV może zostać zastosowana jako terapia ratunkowa przed konsolidującym przeszczepieniem allogenicznym. Na podstawie 1 badania dla bendamustyny wykazano, iż BEN również można zastosować przed przeszczepieniem, jednakże autorzy badania wskazali, iż pomimo wysokiego odsetka odpowiedzi na leczenie liczba chorych, u których przystąpiono do allo-SCT była niezadowalająca. Za główny powód niskiego odsetka chorych, u których możliwe było przeprowadzenie przeszczepienia uznano brak trwałej odpowiedzi na terapię bendamustyną.

Podsumowując, przedstawione w ramach niniejszej analizy wyniki wskazują na skuteczność leczenia z zastosowaniem brentuksymabu vedotin w populacji dorosłych chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie HL ogółem oraz w podgrupach po uprzednim przeszczepieniu/ bez uprzedniego przeszczepienia.

### **Bezpieczeństwo**

Ze względu na rozbieżności w okresach raportowania punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa odstąpiono od przedstawiania porównań BV względem wybranych komparatorów ponieważ mogą być one obarczone niepewnością. Poniżej podsumowano jedynie profil bezpieczeństwa BV, natomiast odpowiednie podsumowanie dla komparatorów znajduje się w rozdziale 4.4.

Analiza wykazała, iż większość zdarzeń niepożądanych występujących u chorych stosujących BV to zdarzenia o nasileniu 1. lub 2. stopnia. Częstość zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem raportowano w badaniu *Han 2013*. Wystąpiły one odpowiednio u wszystkich chorych oraz u 36,5% chorych w populacji 52 chorych na HL. Zgodnie z danymi przedstawionymi w badaniu *Gibb 2013*, u chorych stosujących BV, zdarzenia niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia odnotowano u 37,5% chorych.

Należy podkreślić, iż zdarzeniem niepożądanym specyficznym dla BV względem komparatorów jest neuropatia obwodowa. Mimo że była często występującym zdarzeniem niepożądanym, należy pamiętać, że jest ona powszechna w przypadku leków hamujących podział mikrotubul. Dlatego też leczenie brentuksymabem vedotin może powodować neuropatię obwodową, głównie czuciową (lub rzadziej ruchową). Neuropatia obwodowa wywołana podaniem BV zwykle jest skutkiem kumulacji leku i w większości przypadków jest odwracalna. W ChPL produktu Adcetris® zamieszczono zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku wystąpienia lub nasilenia obwodowej neuropatii czuciowej lub ruchowej [2].

Na podstawie analizowanych danych wnioskuje się o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w populacji dorosłych chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie HL.

### **Populacja mieszana**

#### **Skuteczność**

Ze względu na rozbieżności w okresach obserwacji (leczenia) odnalezionych publikacji wykonanie porównania wyników dla brentuksymabu vedotin względem chemioterapii ± RT ± allo-SCT w populacji mieszanej cechującego się wysoką wiarygodnością nie było możliwe.

Stąd w niniejszym opracowaniu przygotowano zestawienie odnalezionych wyników dla analizowanej technologii oraz wybranych komparatorów, przy czym ma ono charakter poglądowy i jego celem jest wykazanie ogólnego efektu działania każdej interwencji, dlatego wnioskowanie o różnicach pomiędzy BV i CHEM ± RT ± allo-SCT na ich podstawie obarczone jest określoną niepewnością.

Najbardziej wiarygodne wydają się być porównania dokonane względem punktów końcowych w ocenianych dla tego samego/zbliżonego okresu obserwacji np. estymowane punkty końcowe (roczny OS i PFS).

Na podstawie analizowanych danych wykazano, iż u chorych przyjmujących BV prawdopodobieństwo rocznego OS jest wyższe w porównaniu do komparatorów i wyniosło od 67,2% do 89%, Tymczasem u chorych leczonych z wykorzystaniem chemioterapii prawdopodobieństwo rocznego OS wyniosło 86%, natomiast u chorych poddanych allo-SCT było najniższe – 56%. Ponadto, wykazano, iż dla BV prawdopodobieństwo OS w odniesieniu do czasu obserwacji wynoszącego 20 miesięcy wyniosło 73,8%. Natomiast prawdopodobieństwo dwuletniego OS dla allo-SCT – 37%. Wykazano również, iż przypadku prawdopodobieństwa trzyletniego OS u chorych stosujących BV, którzy osiągnęli CR lub CR bez konsolidującej terapii allo-SCT, pozostawało ono stosunkowo wysokie, odpowiednio 73% oraz 71%. Z kolei prawdopodobieństwo trzyletniego OS ogółem u chorych, u których przeprowadzono allo-SCT wynosiło 63%.

Wykazano także, iż u chorych przyjmujących BV prawdopodobieństwo rocznego PFS jest również wyższe w porównaniu do komparatorów i wynosi 32,8-58%, natomiast u chorych leczonych z wykorzystaniem allo-SCT wynosi 30%. W badaniach dotyczących wyników dla chemioterapii nie przedstawiono odpowiednich wyników umożliwiających dokonanie porównania. Wykazano również, iż przypadku prawdopodobieństwa trzyletniego PFS u chorych stosujących BV, którzy osiągnęli CR lub CR bez konsolidującej terapii allo-SCT, wyniosło ono odpowiednio 58% oraz 53%. Natomiast u chorych, u których przeprowadzono allo-SCT, w podgrupie chorych z CR prawdopodobieństwo trzyletniego PFS było nieco niższe i wyniosło 51%.

W odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w okresie obserwacji wynoszącym 12-20 mies. jego mediana u chorych leczonych BV wyniosła od 5,6 do 12,5 mies. Tymczasem mediana PFS u chorych leczonych allo-SCT w odniesieniu do okresu obserwacji wynoszącego 36 mies. wyniosła 13 mies. W badaniach dotyczących wyników dla chemioterapii nie przedstawiono odpowiednich wyników umożliwiających dokonanie porównania.

Zgodnie z podejściem FDA, które uznaje obiektywną odpowiedź na leczenie za bezpośrednią miarę aktywności przeciwnowotworowej i zaleca wykorzystanie jej jako punktu końcowego w ocenie leków przeciwnowotworowych opartych na badaniach jednoramiennych, poniżej, w ramach podsumowania wyników odpowiedzi na leczenie, przedstawiono wyniki wyłącznie dla tego punktu końcowego [6].

W związku z powyższym niniejsza analiza wykazała, iż w populacji chorych przyjmujących brentuksymab vedotin odsetek chorych z ORR w najdłuższych okresach obserwacji wynoszących ok 20-28 mies. wyniósł od 32,4% (po 6 cyklach BV) do 76,2%.

Dla porównania w populacji chorych leczonych CHEM w czasie 27 mies. obserwacji ORR raportowano ogółem u 76% chorych, natomiast po 6 cyklach leczenia u 8%. W analizowanych badaniach dla allo-SCT w populacji mieszanej nie przedstawiono wyników dla odpowiedzi na leczenie.

Dodatkowo, warto podkreślić, iż w czasie 18,5 mies. terapii BV u 96 ze 102 chorych (94,1%) odnotowano redukcję wielkości guza.

Tymczasem dla dłuższego okresu obserwacji wynoszącego niemal 3 lata (mediana 33,3 miesiące) wykazano także, iż w grupie 25% chorych z co najmniej PR, w tym u 47% chorych z CR odnotowano długookresową remisję choroby.

Dodatkowo w 3 badaniach wskazano, iż po zakończeniu terapii BV chorzy mogli zostać poddani przeszczepieniu, w tym allogenicznemu. Większość przeszczepień podejmowano u chorych z CR lub PR. Wykazano, iż terapia BV może zostać zastosowana jako terapia ratunkowa przed konsolidującym przeszczepieniem allogenicznym.

Podsumowując, przedstawione w ramach analizy wyniki wskazują na skuteczność leczenia z zastosowaniem brentuksymabu vedotin w populacji mieszanej, również w długim okresie obserwacji wynoszącym około 3 lata.

## **Bezpieczeństwo**

Ze względu na rozbieżności w okresach raportowania punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa odstąpiono od przedstawiania porównań BV względem wybranych komparatorów ponieważ mogą być one obarczone niepewnością. Poniżej podsumowano jedynie profil bezpieczeństwa BV, natomiast podsumowanie dla komparatorów zamieszczono w rozdziale 4.8.

W analizie wykazano, iż ciężkie działania niepożądane ogółem odnotowano u 14% chorych (w populacji 102 chorych) leczonych z wykorzystaniem BV. Do najczęściej raportowanych należały gorączka oraz polineuropatia demielinizacyjna (2% chorych). W tej samej populacji u 92% chorych odnotowano działania niepożądane ogółem. Do najczęściej obserwowanych

działań niepożądanych (niezależnie od stopnia nasilenia) należały zmęczenie (do 50%), obwodowa neuropatia czuciowa (42%) oraz nudności (do 35%).

Ponadto w populacji 22 chorych na HL raportowano działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia. Do najczęstszych należały neutropenia (do 32%) oraz trombocytopenia (14%).

Na podstawie wyników dla populacji 102 chorych oceniano również częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. Wykazano, iż niezależnie od stopnia nasilenia wystąpiły u one 25% chorych, przy czym ciężkie zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia odnotowano jedynie u pojedynczych chorych.

W odniesieniu do oceny zdarzeń niepożądanych, wykazano iż zdarzenia niepożądane w 1. i 2., stopniu nasilenia odnotowano około 43%, natomiast w co najmniej 3. stopniu nasilenia u około 55%. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych (niezależnie od stopnia nasilenia) zaliczono neuropatie obwodowe (55%), obwodową neuropatię czuciową (47%), ból głowy (47%), zmęczenie (46%), nudności (42%).

Należy podkreślić, iż zdarzeniem niepożądanym specyficznym dla BV względem wybranych komparatorów jest neuropatia obwodowa. Mimo że jest często występującym działaniem/zdarzeniem niepożądanym, należy pamiętać, że jest ona powszechna w przypadku stosowania leków hamujących podział mikrotubul, do których należy BV. Dlatego też leczenie brentuksymabem vedotin może powodować neuropatię obwodową (czuciową lub ruchową). Neuropatia obwodowa wywołana podaniem BV zwykle jest skutkiem kumulacji leku i w większości przypadków jest odwracalna. W ChPL produktu Adcetris® zamieszczono zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku wystąpienia lub nasilenia obwodowej neuropatii czuciowej lub ruchowej [2].

Dodatkowo BV stosowany jest w populacjach chorych uprzednio intensywnie leczonych, dlatego z uwagi na ekspozycję na wcześniejsze leczenie chemioterapeutyczne, chorzy ci mogą być predysponowani do rozwoju neuropatii obwodowej.

Na podstawie analizowanych danych wnioskuje się o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w populacji dorosłych i dzieci chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie HL.

### **Dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa**



W ramach dodatkowej analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii brentuksymabem vedotin w ramach badania I fazy (eskalacji dawki) *Younes 2010*, jedyne badania randomizowanego dla BV względem PLC (badanie *AETHERA*) oraz 2 badań oceniających BV jako terapii ratunkowej z następującym po nim przeszczepieniem allogenicznym – badania *Chen 2014* oraz *Chen 2012*.

### **Skuteczność i bezpieczeństwo na podstawie badania I fazy (eskalacji dawki)**

W badaniu *Younes 2010* w ramach skuteczności BV przedstawiono dane dotyczące odpowiedzi na leczenie dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 33 miesiące. Wykazano, iż w ocenie niezależnych recenzentów obiektywna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 66,7%, natomiast w ocenie badaczy u 50% chorych. Wyniki te są zbliżone do tych raportowanych w analizie głównej.

W odniesieniu do oceny bezpieczeństwa, w podgrupie przyjmującej BV w dawce 1,8 mg/kg raportowano 3 przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych 3. stopnia (po 1 przypadku omdlenia, aspergilozy i reakcji anafilaktycznej). Natomiast najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym był spadek całkowitej liczby limfocytów 3. stopnia, który raportowano u 4 chorych (33,3%). Ponadto odnotowano brak lub pojedyncze przypadki zdarzeń niepożądanych, głównie 1. lub 2. stopnia, w odniesieniu do różnych kategorii zaburzeń.

### **Skuteczność i bezpieczeństwo na podstawie badania *AETHERA* (porównanie BV względem PLC)**

Wstępne dane z badania *AETHERA* zostały przedstawione w publikacji *Moskowitz 2015* i odnoszą się do okresu obserwacji, którego mediana wynosi 30 miesięcy.

W badaniu wskazano, iż w odniesieniu do częstości występowania zgonów nie wykazano istotnych statystycznie różnic między BV i PLC.

Wykazano, iż BV istotnie statystycznie wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji choroby w stosunku do PLC (zarówno na podstawie oceny niezależnej jak i oceny badaczy). Prawdopodobieństwo dwuletniego przeżycia wolnego od progresji choroby także było wyższe w grupie chorych stosujących BV w porównaniu w grupą PLC (zarówno na podstawie oceny niezależnej jak i oceny badaczy).

Jednocześnie nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w odniesieniu do wyników przeżycia całkowitego.

W odniesieniu do analizy bezpieczeństwa dla okresu obserwacji, którego mediana wyniosła 30 miesięcy wykazano istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych ogółem, a także w większości analizowanych kategorii zaburzeń w grupie PLC. Wyniki dla grupy BV są zgodne z wynikami przedstawionymi w analizie głównej. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były neuropatie obwodowe, przy czym występowały one najczęściej w nasileniu 1. lub 2. stopnia, ponadto w tej kategorii nie odnotowano żadnych zdarzeń w 4. stopniu nasilenia.

Należy również zauważyć, iż znamienych statystycznie różnic między badanymi grupami nie odnotowano w przypadku zdarzeń niepożądanych w co najmniej 3. stopniu nasilenia takich jak: duszność, parestezje, ból mięśniowy, bóle stawów, zmniejszenie apetytu, biegunka, wymioty, zaparcia, ból brzucha, zmniejszenie masy ciała, a także zdarzeń ogółem i/lub w co najmniej 3. stopniu nasilenia takich jak: ból głowy, kaszel, skurcze mięśni, dreszcze, świąd, zmęczenie, gorączka, toksyczność płucna oraz ciężkie zakażenia.

### **Skuteczność i bezpieczeństwo na podstawie badań dla BV jako terapii ratunkowej przed allo-SCT**

Oceny skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin jako terapii ratunkowej przed allo-SCT w populacji dorosłych dokonano w oparciu o wyniki z badania *Chen 2014*, w którym porównano BV + allo-SCT względem allo-SCT oraz jednoramiennego badania *Chen 2012*, w którym oceniono BV + allo-SCT.

Nie odnotowano żadnego zgonu w populacji chorych leczonych BV + allo-SCT w czasie 14 miesięcy obserwacji.

Wykazano, iż u chorych poddanych terapii BV + allo-SCT roczne prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego wynosi 100%. Prawdopodobieństwo dwuletniego przeżycia całkowitego wynosi 71,1% i jest wyższe niż u chorych leczonych wyłącznie z pomocą przeszczepienia – 56,5% (różnica wyników nie była istotna statystycznie).

Tymczasem prawdopodobieństwo rocznego przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji chorych leczonych BV + allo-SCT wynosi 92,3%. Prawdopodobieństwo

dwuletniego przeżycia wolnego od progresji choroby wynosi 59,3% i jest istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z grupą chorych poddanych wyłącznie przeszczepieniu – 26,1%. Terapię BV uznano za niezależny czynnik poprawy PFS.

Następnie wykazano, iż w populacji chorych leczonych BV + allo-SCT roczne prawdopodobieństwo nawrotu lub progresji choroby jest niskie i wynosi 7,7%. Dwuletnie prawdopodobieństwo nawrotu lub progresji choroby wynosi 23,8% i jest znamienne statystycznie niższe w porównaniu z grupą, u której przeprowadzono wyłącznie allo-SCT – 56,5%.

W odniesieniu do oceny odpowiedzi na leczenie wykazano, iż w grupie BV + allo-SCT ORR odnotowano u 83-95% chorych jako najlepszą odpowiedź na BV, pod koniec terapii BV liczba chorych z ORR zmniejszyła się do 52-67% chorych, następnie w czasie allo-SCT raportowano wzrost do 71-78% chorych. Dla porównania w grupie poddanej wyłącznie allo-SCT ORR w czasie przeszczepienia raportowano u 44% chorych. Biorąc pod uwagę wyłącznie chorych z CR wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę terapii z wykorzystaniem allo-SCT poprzedzonego BV (28,6% vs 4,3% chorych). Dodatkowo, w populacji 18 chorych poddanych terapii BV + allo-SCT wykazano, iż po przeszczepieniu ORR wystąpiła u 100% chorych (w tym wszyscy z CR).

W odniesieniu do oceny bezpieczeństwa wykazano, iż prawdopodobieństwo wystąpienia zgonów niezwiązanych z nawrotem lub progresją choroby w czasie 100 dni oraz 1 roku po przeszczepieniu było niższe w grupie BV + allo-SCT w porównaniu z grupą bez uprzedniego BV (odpowiednio 0% vs 4,3% oraz 9,5% vs 17,4%) (nie wskazano na istotność statystyczną różnicy tych wyników). Ponadto w populacji 18 chorych poddanych terapii BV i następnie allo-SCT prawdopodobieństwo wystąpienia zgonów niezwiązanych z nawrotem lub progresją choroby zarówno w czasie 100 dni oraz 1 roku po przeszczepieniu wynosiło 0%.

W odniesieniu do oceny częstości występowania działań niepożądanych wskazano znamienne statystycznie niższą częstości występowania działań niepożądanych w 3. i 4. stopniu nasilenia ogółem w grupie BV + allo-SCT w porównaniu z grupą allo-SCT (0% vs 17%) w czasie 29,9 miesięcy (grupa BV + allo-SCT) oraz 85,3 miesięcy (grupa allo-SCT). W populacji 18 chorych poddanych przeszczepieniu allogenicznemu po uprzednim BV w czasie 14 miesięcy również nie odnotowano żadnych działań niepożądanych o 3. i 4. stopniu nasilenia.

Wykazano brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania ostrej i przewlekłej GVHD. Natomiast w populacji 18 chorych leczonych BV + allo-SCT ostrą (w 1. lub 2. stopniu nasilenia) i przewlekłą GVHD odnotowano u kolejno 33% oraz 56% chorych.

Dodatkowo wskazano, iż terapia BV nie miała żadnego negatywnego wpływu na przeszczepienie oraz na częstość występowania ostrej oraz przewlekłej GVHD.

### **Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa**

Na podstawie analizy specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności przedstawionych w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Adcetris®* oraz dokumentu FDA z 2014 roku dla brentuksymabu vedotin stwierdzono, że przy stosowaniu leku należy zachować ostrożność z powodu występowania m.in. ciężkich zakażeń i zakażeń oportunistycznych, neuropatii obwodowej, czy toksyczności hematologicznej. Zagrożenia te potwierdzają wyniki oceny profilu bezpieczeństwa przeprowadzonej w ramach niniejszej analizy.

### **Wnioski**

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie brentuksymabu vedotin w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną technologię medyczną stosowaną w terapii uprzednio intensywnie leczonych dorosłych i dzieci od 12. r.ż. chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina CD30+. Ponadto mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania BV i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin jest akceptowalny.

---

## 12.2. ALCL

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii brentuksymabem vedotin w porównaniu z ASCT u chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek w populacji chorych dorosłych oraz dzieci (przy czym mediana lub średnia wieku ocenianej populacji nie mogła być niższa niż 12 lat). Analiza została wykonana w oparciu o wyniki badań jednoramiennych. Dodatkowo analiza została uzupełniona o wyniki z abstraktów konferencyjnych z niezakończonego badania włączonego do analizy (badanie *Pro 2012*).

W założeniach analizy w ramach komparatorów uwzględniono również chemioterapię ± RT, jednakże w trakcie selekcji badania dotyczące tego komparatora zostały wykluczone z powodu niespełnienia kryteriów włączenia do niniejszej analizy.

### Skuteczność

Ze względu na rozbieżności w okresach obserwacji (leczenia) odnalezionych publikacji wykonanie wiarygodnego porównania wyników dla brentuksymabu vedotin względem ASCT było ograniczone.

W analizie klinicznej przygotowano zestawienie odnalezionych wyników dla analizowanej technologii oraz komparatora jednak ma ono charakter w dużej mierze poglądowy i ma na celu wykazanie ogólnego efektu działania obu interwencji, przy czym wnioskowanie na ich podstawie o różnicach pomiędzy BV i ASCT obarczone jest dużą niepewnością.

Na podstawie analizowanych danych wykazano, iż u chorych przyjmujących BV prawdopodobieństwo rocznego OS wynosi 70%, tymczasem prawdopodobieństwo OS w odniesieniu do okresu obserwacji wynoszącego około 104 mies. u chorych leczonych z wykorzystaniem ASCT wynosi od 34% do 85%.

Ponadto wykazano, iż u chorych przyjmujących BV mediana PFS w odniesieniu do okresu obserwacji wynoszącego 18 mies. wynosi 13,3 mies. Natomiast u chorych leczonych z wykorzystaniem ASCT w czasie obserwacji wynoszącym około 104 mies. wynosi 2,8 mies.

Zgodnie z podejściem FDA, które uznaje obiektywną odpowiedź na leczenie za bezpośrednią miarę aktywności przeciwnowotworowej i zaleca wykorzystanie jej jako punktu końcowego w ocenie leków przeciwnowotworowych opartych na badaniach

---

jednoramiennych, poniżej, w ramach podsumowania wyników odpowiedzi na leczenie, przedstawiono wyniki wyłącznie dla tego punktu końcowego [6].

Niniejsza analiza wykazała, iż w populacji chorych przyjmujących brentuksymab vedotin w okresie obserwacji wynoszącym 17 mies. ORR wystąpiła u 86,2% chorych, przy czym CR u 60,3%. Dodatkowo, mediana czasu trwania ORR wyniosła 12,6 mies. Natomiast w populacji chorych leczonych ASCT w czasie 143 mies. obserwacji odsetek chorych z CR wyniósł 50% (brak danych odnośnie ORR).

Dodatkowo, warto podkreślić, iż w populacji chorych przyjmujących brentuksymab vedotin w czasie 17 mies. obserwacji wykazano redukcję wielkości guza u 96,5% chorych, ustąpienie wszystkich objawów B u 82,4% z grupy chorych, u których ich obecność stwierdzono na początku badania oraz całkowite ustąpienie wszystkich zmian nowotworowych u 93,3% chorych, u których ich obecność stwierdzono na początku badania.

Ponadto, należy zauważyć, iż większość chorych uczestniczących w badaniu brentuksymabu vedotin, na którego wynikach oparto niniejszą analizę chorowała na sALCL AKL ujemny, stąd są to chorzy z gorszym rokowaniem, dlatego też wysoki odsetek odpowiedzi na leczenie sugeruje, iż BV może osiągnąć wysoką aktywność kliniczną również w grupie chorych ze szczególnie niekorzystnym rokowaniem oraz ograniczoną liczbą opcji terapeutycznych [5].

Dodatkowo chorzy leczeni BV mogli zostać poddani przeszczepieniu, w tym allogenicznemu. Przeszczepienie przeprowadzono u chorych z CR. Wykazano, iż terapia BV może zostać zastosowana jako terapia ratunkowa przed konsolidującym przeszczepieniem allogenicznym.

Podsumowując, przedstawione w ramach niniejszej analizy wyniki wskazują na skuteczność leczenia z zastosowaniem brentuksymabu vedotin w populacji dorosłych oraz dzieci chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie sALCL.

## **Bezpieczeństwo**

Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona głównie na podstawie wyników z badania *Pro 2012* oceniającego BV w populacji 58 chorych. W ramach wyników z badań dla komparatorów włączonych do analizy raportowano jedynie częstość występowania zgonów związanych z leczeniem oraz częstość występowania wtórnych nowotworów złośliwych

(punkty końcowe, których brak w ocenie BV), stąd poniższe podsumowanie dotyczy jedynie wyników bezpieczeństwa w odniesieniu do terapii brentuksymabem vedotin.

Analiza wykazała, iż ciężkie działania niepożądane ogółem odnotowano u 17% chorych, jednakże występowały one u pojedynczych chorych (1,7%). Wyjątek stanowiło zakażenie dróg moczowych (3,4%). Natomiast działania niepożądane wystąpiły ogółem u około 91% chorych.

Ponadto, u ponad 40% chorych stosujących BV odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane, przy czym zdarzenia w co najmniej 3. stopniu nasilenia obserwowano u ok. 35% chorych. Żadne z raportowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych nie wystąpiło u więcej niż 3 chorych (5,2%).

W odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych (niezależnie od stopnia nasilenia) wykazano, iż wystąpiły one u wszystkich 58 chorych, przy czym u około 40% chorych zdarzenia miały 1. lub 2. stopień nasilenia. Wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (niezależnie od stopnia nasilenia) raportowano neuropatię obwodową (53,4%), obwodową neuropatię czuciową (41,4%), nudności (39,7%), zmęczenie (37,9%) oraz gorączkę (34,5%).

Należy podkreślić, iż zdarzeniem niepożądany specyficznym dla BV jest neuropatia obwodowa. Mimo że była często występującym zdarzeniem niepożądany, należy pamiętać, że jest ona powszechna w przypadku leków hamujących podział mikrotubul. Dlatego też leczenie brentuksymabem vedotin może powodować neuropatię obwodową, głównie czuciową (lub rzadziej ruchową). Neuropatia obwodowa wywołana podaniem BV zwykle jest skutkiem kumulacji leku i w większości przypadków jest odwracalna. W ChPL produktu Adcetris® zamieszczono zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku wystąpienia lub nasilenia obwodowej neuropatii czuciowej lub ruchowej [2].

Na podstawie analizowanych danych wnioskuje się o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w populacji dorosłych i dzieci chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie sALCL.

---

## **Dodatkowa ocena skuteczności**

### **Skuteczność dla dłuższego okresu obserwacji z badania *Pro 2012***

Dane dotyczące dłuższego okresu obserwacji z badania *Pro 2012* zostały przedstawione w abstraktach konferencyjnych *Pro 2014a* oraz *Pro 2014b* i odnoszą się do okresu obserwacji, którego mediana wynosi 46,3 miesiący.

Dane przedstawione we wskazanych abstraktach potwierdzają skuteczność leczenia z zastosowaniem brentuksymabu vedotin. Prawdopodobieństwo czteroletniego OS u chorych przyjmujących BV wynosiło 64%, natomiast mediana czasu przeżycia całkowitego 55,1 miesiący, a mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby 20 miesiący.

### **Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa**

Na podstawie analizy specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności przedstawionych w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Adcetris®* oraz dokumentu FDA z 2014 roku dla brentuksymabu vedotin stwierdzono, że przy stosowaniu leku należy zachować ostrożność z powodu występowania m.in. ciężkich zakażeń i zakażeń oportunistycznych, neuropatii obwodowej, czy toksyczności hematologicznej. Zagrożenia te potwierdzają wyniki oceny profilu bezpieczeństwa przeprowadzonej w ramach niniejszej analizy.

### **Wnioski**

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie brentuksymabu vedotin w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną technologię medyczną stosowaną w terapii uprzednio leczonych dorosłych i dzieci od 12. r.ż. chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek. Ponadto mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania BV i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin jest akceptowalny.

---



---

## 13. Dyskusja

### HL

Wyniki analiz przeprowadzonych na potrzeby niniejszego opracowania wskazują na potwierdzoną skuteczność **brentuksymabu vedotin** szczególnie w odniesieniu do:

- ⊕ w populacji dorosłych:
  - ⊙ prawdopodobieństwa rocznego przeżycia całkowitego oraz rocznego przeżycia wolnego od progresji choroby względem chemioterapii oraz allo-SCT;
  - ⊙ odpowiedzi na leczenie względem chemioterapii;
- ⊕ w populacji mieszanej (dorosłych i dzieci):
  - ⊙ prawdopodobieństwa rocznego i trzyletniego przeżycia całkowitego względem chemioterapii oraz allo-SCT, a także prawdopodobieństwa rocznego i trzyletniego przeżycia wolnego od progresji choroby względem allo-SCT;
  - ⊙ odpowiedzi na leczenie względem chemioterapii.

W populacji dorosłych chorych skuteczność BV wykazano zarówno w podgrupie chorych po uprzednim przeszczepieniu jak i u chorych, u których nie przeprowadzono przeszczepienia.

Wyniki analizy wskazują również na akceptowalny profil bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin zarówno w populacji dorosłych jak i w mieszanej (dorosłych i dzieci).

Ponadto na podstawie wyników skuteczności praktycznej raportowanych w ramach 6 Programów Indywidualnego Leczenia Pacjentów z Włoch (badanie *Zinzani 2013*), Wielkiej Brytanii (badanie *Gibb 2013*), Niemiec (badanie *Rothe 2012* oraz badanie *Sasse 2013*), z Turcji (badanie *Salihoglu 2014*), a także krajów azjatyckich (badanie *Yang 2014*) potwierdzono wyniki z głównego badania eksperymentalnego *Younes 2012* dotyczących odpowiedzi na leczenie oraz korzystnego profilu bezpieczeństwa BV u chorych na HL uprzednio intensywnie leczonych.

W ramach dodatkowej analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii brentuksymabem vedotin. Potwierdziła ona wyniki analizy głównej.

Ponadto wykazano, iż u niektórych chorych BV może być z powodzeniem stosowana jako terapia ratunkowa przed konsolidującym przeszczepieniem allogenicznym. Wskazują na to

---

wyniki zarówno z badań przedstawiających leczenie BV + allo-SCT (badania *Chen 2012* i *Chen 2014*), jak i wyniki z głównego badania eksperymentalnego dla BV (badanie *Younes 2012*) oraz badań przedstawiających wyniki z codziennej praktyki klinicznej (badania *Salihoglu 2014*, *Garciaz 2013*, *Gibb 2013*, *Sasse 2013*, *Zinzani 2013*).

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy oceniono według zaleceń GRADE. W zakresie oceny skuteczności wagę punktów końcowych, w których oceniono czas przeżycia całkowitego, czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz częstość występowania zgonów oceniono jako krytyczną, ponieważ punkty te są istotne klinicznie i mają kluczowe znaczenie dla wnioskowania o skuteczności ocenianej technologii. Waga pozostałych punktów końcowych została oceniona jako wysoka. Natomiast w odniesieniu do oceny bezpieczeństwa waga wszystkich punktów końcowych została określona jako krytyczna, gdyż mają one kluczowe znaczenie we wnioskowaniu o profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji.

Jakość wyników uzyskanych na podstawie wszystkich włączonych badań oceniono na bardzo niską (z wyłączeniem badania obserwacyjnego z historyczną grupą kontrolną *Chen 2014*, którego jakość, ze względu na obecność grupy kontrolnej, podwyższono do oceny niskiej oraz badania randomizowanego *AETHERA*, którego jakość oceniono jako wysoką). Kluczowymi przyczynami obniżenia oceny jakości wyników z analizowanych badań były ograniczenia w ich metodyce. Przeważnie są to badania jednoramienne lub pojedyncze ramiona z badań, w których dodatkowo napotkano niejasności dotyczące okresów obserwacji czy brak informacji dotyczących utraty chorych.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań. Jak wskazano powyżej jej wyniki oparto głównie na danych z badań jednoramiennych lub z pojedynczych ramion (obserwacyjnych lub eksperymentalnych). Jakość włączonych badań, zgodnie z GRADE, została oceniona jako bardzo niska. Należy jednak zauważyć, iż w analizowanej populacji nie odnaleziono dowodów naukowych o wyższej jakości, dlatego też przyjęto, iż wykorzystano najlepsze dostępne dane. Badania z randomizacją oceniające terapię z wykorzystaniem BV są rzadkością, dodatkowo ich przeprowadzenie w analizowanej populacji może budzić dylematy etyczne wynikające z potrzeby wyważenia korzyści i ryzyka chorych z grupy kontrolnej. W związku z powyższym, a także zważywszy na ograniczenia metodologiczne badań, wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono jako średnią.

Wiarygodność zewnętrzna analizy również została oceniona jako średnia, ponieważ w raporcie uwzględniono głównie badania jednoramienne w nielicznych populacjach chorych. Ponadto, badanie *Yang 2014* zostało przeprowadzone wyłącznie w populacji azjatyckiej. Istotnym jest jednak, że część wyników pochodzi z badań obserwacyjnych oceniających zastosowanie BV w ramach praktyki klinicznej. Ponadto populacja uczestnicząca w badaniach jest zgodna z populacją docelową – we wszystkich badaniach uczestniczyli wyłącznie chorzy po uprzednim ASCT lub po co najmniej 2 innych liniach terapii. Dodatkowo w badaniach uczestniczyli zazwyczaj chorzy o stanie sprawności  $\leq 2$  mierzonym wg skali ECOG (przy czym nie we wszystkich publikacjach podano informacje na temat stanu sprawności chorych). W związku z powyższym badana w analizie populacja może zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

Jednocześnie w odniesieniu do charakterystyki populacji należy zauważyć, iż w ramach badań dla allo-SCT prezentowane dane de facto przedstawiają wyniki dla leczenia kondycjonującego o obniżonej intensywności (RIC) + allo-SCT. Zadaniem RIC jest zwalczenie nowotworu oraz wywołanie stanu immunoablacji umożliwiającego wszczep. Dodatkowo we wszystkich włączonych badaniach (*Marcais 2013, Sarina 2010, Devetten 2009, Robinson 2009, Sureda 2008*) wskazano, iż przed zastosowaniem kondycjonowania RIC + allo-SCT co najmniej 50% chorych było w remisji i/lub wykazało chemiowrażliwość, co może sugerować, iż przeszczepienie poprzedzono terapią ratunkową, której celem również jest indukowanie jak najlepszej odpowiedzi przed przeszczepieniem. Stąd allo-SCT przeprowadza się u wyselekcjonowanych chorych z całkowitą lub częścią odpowiedzią w momencie przeszczepienia. Stanowi to czynnik faworyzujący wyniki dla allo-SCT w porównaniu z wynikami dla BV [7, 17].

W wyniku przeglądu systematycznego dotyczącego opracowań wtórnych odnaleziono łącznie 2 publikacje spełniające kryteria włączenia do analizy (*Hintringer 2012* oraz *Minich 2012*). Wyniki i wnioski przedstawione przez autorów przeglądów są spójne z tymi, które uzyskano w niniejszej analizie i dotyczą wyników z badań *Younes 2012* oraz *Younes 2010*. We włączonych do analizy przeglądach systematycznych wskazano, że brentuksymab vedotin charakteryzuje się zadowalającą skutecznością kliniczną oraz korzystnym profilem bezpieczeństwa w ramach analizowanego wskazania, w którym brak określonych standardów opieki. Autorzy jednego z przeglądów (*Minich 2012*) uznali, iż BV jest istotną opcją terapeutyczną u chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie HL po niepowodzeniu ASCT lub gdy przeprowadzenie ASCT nie jest możliwe. Ponadto należy

podkreślić, że w przeglądzie *Hintringer 2012* wskazano, iż wynik ORR w badaniu *Younes 2012* był istotny klinicznie.

Dokonano również przeglądu zakończonych (nieopublikowanych), trwających i planowanych badań klinicznych. Wśród 8 zidentyfikowanych badań żadne nie zostało opisane w rejestrze jako badania zakończone. Jednakże 2 to badania trwające, po zakończonej rekrutacji włączone do niniejszej analizy – badanie *Younes 2012* oraz badanie *AETHERA*. Oceniono, iż wyniki dla dłuższego okresu obserwacji wskazanych powyżej badań oraz 6 pozostałych (w fazie rekrutacji lub przed rekrutacją) mogą w przyszłości dostarczyć nowych danych, które mogłyby uzupełnić obecną analizę.

## ALCL

Wyniki analiz przeprowadzonych na potrzeby niniejszego opracowania wskazują na potwierdzoną skuteczność **brentuksymabu vedotin** szczególnie w odniesieniu do:

- prawdopodobieństwa roczego przeżycia całkowitego;
- mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby;
- odpowiedzi na leczenie.

Ponadto, warto zauważyć, iż w populacji chorych na sALCL przyjmujących brentuksymab vedotin w czasie 17 mies. obserwacji wykazano u niemal wszystkich chorych redukcję wielkości guza (96,5% chorych), ustąpienie wszystkich objawów B (82,4%) oraz całkowite ustąpienie wszystkich zmian nowotworowych (93,3%).

Dodatkowo wykazano, iż terapia BV może zostać zastosowana jako terapia ratunkowa przed konsolidującym przeszczepieniem allogenicznym.

Ze względu na rozbieżności w okresach obserwacji odnalezionych publikacji wykonanie wiarygodnego porównania wyników dla brentuksymabu vedotin względem ASCT nie było możliwe, skąd przedstawiono wyłącznie poglądowe zestawienie wyników dla obu interwencji.

Wyniki analizy wskazują również na akceptowalny profil bezpieczeństwa BV w populacji chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie sALCL.

Nie odnaleziono danych dla pozostałych komparatorów (chemioterapia ± RT), które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszej analizy. Nie odnaleziono także danych dotyczących efektywności praktycznej analizowanej interwencji w populacji docelowej.

W ramach dodatkowej analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii brentuksymabem vedotin. Potwierdziła ona wyniki analizy głównej, a także wzbogaciła ją o wyniki dla BV w odniesieniu do dłuższego okresu obserwacji.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy oceniono według zaleceń GRADE. W zakresie oceny skuteczności istotne kliniczne punkty końcowe, takie jak czas przeżycia całkowitego, czas przeżycia wolnego od progresji choroby i częstość występowania zgonów mają wagę krytyczną, ponieważ mają kluczowe znaczenie dla wnioskowania o skuteczności ocenianej technologii. Waga pozostałych punktów końcowych została oceniona jako wysoka. Natomiast w odniesieniu do oceny bezpieczeństwa waga wszystkich punktów końcowych została określona jako krytyczna, gdyż mają one kluczowe znaczenie we wnioskowaniu o profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji.

Jakość wyników uzyskanych na podstawie wszystkich włączonych do analizy badań oceniono na bardzo niską. Główne przyczyny obniżenia oceny jakości wyników z analizowanych badań związane są z ograniczeniami w ich metodyce. Są to badania jednoramienne, w których dodatkowo napotkano na niejasności w odniesieniu do okresów obserwacji, a także brak informacji dotyczących utraty chorych. Ponadto, w badaniu *Pro 2012* wskazano, iż w momencie analizy 84% chorych przerwało terapię BV, stąd większość populacji można uznać za utraconą z badania.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań. Jak wskazano powyżej jej wyniki oparto na danych z badań jednoramiennych. Jakość włączonych badań, zgodnie z GRADE, została oceniona jako bardzo niska. Należy jednak zauważyć, iż w populacji docelowej nie odnaleziono dowodów naukowych o wyższej jakości, dlatego też przyjęto, iż wykorzystano najlepsze dostępne dane. Badania z randomizacją oceniające terapię BV są rzadkością, dodatkowo ich przeprowadzenie w analizowanej populacji może budzić dylematy etyczne wynikające z potrzeby wyważenia korzyści i ryzyka chorych z grupy kontrolnej. W związku z powyższym, a także zważywszy na ograniczenia metodologiczne badań, wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono jako średnią.

Wiarygodność zewnętrzną analizy także została oceniona jako średnia, ponieważ w raporcie uwzględniono głównie badania o nielicznych populacjach chorych, w tym tylko 1 badanie dla brentuksymabu vedotin. Jednocześnie we wszystkich badaniach uczestniczyli chorzy na nawrotowego lub opornego na leczenie sALCL. Dodatkowo w badaniu *Pro 2012* uczestniczyli chorzy o stanie sprawności  $\leq 2$  mierzonym w skali ECOG (w publikacjach do

badania dla komparatorów nie wskazano informacji na temat stanu sprawności chorych). W związku z powyższym badana w analizie populacja może zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

Jednocześnie w odniesieniu do charakterystyki populacji należy zauważyć, iż w ramach badań dla komparatora (ASCT) dane de facto przedstawiają wyniki dla terapii wysokodawkowej (HDT)<sup>57</sup> + ASCT. Zadaniem terapii wysokodawkowej jest mieloablacja (zniszczenie komórek krwiotwórczych szpiku), którego celem jest utrzymanie długotrwałej kontroli nad chorobą lub wyleczenie. Dodatkowo w 3 z 4 włączonych badań (*Smith 2007*, *Jantunen 2004* i *Zamkoff 2004*) wskazano, iż przed zastosowaniem kondycjonowania HDT oraz ASCT u części chorych przeprowadzono leczenie z wykorzystaniem terapii ratunkowych, których celem również jest indukowanie jak najlepszej odpowiedzi wskazującej na chemiowrażliwość chorego i możliwość przeprowadzenia przeszczepienia. Stąd ASCT przeprowadza się u wyselekcjonowanej grupy chorych z całkowitą odpowiedzią (ewentualnie z odpowiedzią częściową lub chorobą resztkową). Stanowi to czynnik faworyzujący wyniki dla ASCT w porównaniu z wynikami dla BV [7, 17].

W wyniku przeglądu systematycznego dotyczącego opracowań wtórnych odnaleziono łącznie 2 publikacje spełniające kryteria włączenia do analizy (*Hintringer 2012* oraz *Minich 2012*). Wyniki i wnioski przedstawione przez autorów przeglądów są spójne z tymi, które uzyskano w niniejszej analizie i dotyczą wyników z badania *Pro 2012*. We włączonych do analizy przeglądach systematycznych wskazano, że brentuksymab vedotin wykazuje zadowalającą skuteczność kliniczną oraz korzystny profil bezpieczeństwa w ramach terapii chorych na postać nawrotową lub oporną na leczenie układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek. Autorzy przeglądu *Minich 2012* uznali, iż BV jest istotną opcją terapeutyczną u chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie ALCL. Natomiast w przeglądzie *Hintringer 2012* wnioskowano o zadowalających wskaźnikach odpowiedzi na leczenie w ramach wskazania, w którym nie określono standardów postępowania. Ponadto należy podkreślić, że w przeglądzie *Hintringer 2012* wskazano, iż wynik ORR w badaniu *Pro 2012* był istotny klinicznie.

Dokonano również przeglądu zakończonych (nieopublikowanych), trwających i planowanych badań klinicznych. Wśród 7 odnalezionych badań żadne nie zostało opisane w rejestrze jako badania zakończone. Jednakże 1 z nich to badania trwające, po zakończonej rekrutacji,

<sup>57</sup> ang. *high-dose therapy* – terapia wysokodawkowa

które włączono do niniejszej analizy – badanie *Pro 2012*. Oceniono, iż wyniki dla dłuższego okresu obserwacji wskazanego badania oraz 6 pozostałych (w fazie rekrutacji lub przed rekrutacją) mogą w przyszłości dostarczyć nowych danych, które mogłyby uzupełnić obecną analizę.

## HL i ALCL

Pomimo ogólnej dobrej prognozy i wysokiego odsetka wyleczeń chorych na chłoniaki CD30+, chorzy na nawrotowego lub opornego na leczenie HL oraz sALCL (niezależnie od ALK) mają niekorzystne rokowanie. Dodatkowo, w przypadku tych chorych brak jest standardów postępowania przeciwnowotworowego [11].

Brentuksymab vedotin jest nową opcją terapeutyczną dla tej grupy chorych – uprzednio intensywnie leczeni, chorzy po nawrocie po ASCT jak i chorych, u których nie można przeprowadzić przeszczepienia z powodu chemiooporności czy chorób współistniejących.

Istotnym jest fakt, iż ze względu na mechanizm działania BV podczas stosowania powoduje wybiórczo apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30, dlatego też może przezwyciężyć chemiooporność u chorych opornych na wielolekową chemioterapię, niezależnie od ewentualnego wcześniejszego przeszczepu, ponieważ ekspresja CD30 jest stała [2].

Dlatego też BV umożliwia chorym, szczególnie tym, u których istnieje przeciwwskazanie do przeprowadzenia ASCT terapię, której celem jest wyleczenie. Należy zauważyć, iż w tej grupie chorych istnieje niewiele opcji leczenia. Należą do nich głównie opieka paliatywna oraz próby ASCT z bardzo niskim prawdopodobieństwem powodzenia. W badaniu *Martinez 2013* wskazano, iż w grupie 49 chorych na HL leczonych paliatywnie mediana OS wyniosła zaledwie 2,6 mies [39].

Na podstawie niniejszej analizy można wnioskować, że brentuksymab vedotin jest wartościową opcją terapeutyczną w populacji chorych dorosłych oraz dzieci na nawrotowego lub opornego na leczenie HL lub sALCL (w populacji HL, również w podgrupach chorych po uprzednim ASCT oraz bez uprzedniego ASCT). Wykazano jego skuteczność dla istotnych klinicznie efektów zdrowotnych (OS, PFS), a profil bezpieczeństwa oceniono jako akceptowalny. Ponadto, pomimo ograniczonych danych, wykazana przeciwnowotworowa aktywność BV może zostać uznana za klinicznie istotną na podstawie wysokich odsetków

---

odpowiedzi na leczenie, czasu trwania odpowiedzi na leczenie, powiązanej z redukcją wielkości guza oraz objawów B w analizowanych populacjach [21].

Ponadto wykazano, że u chorych na HL i ALCL opornych na konwencjonalną chemioterapię ratunkową, którzy potencjalnie kwalifikują się do przeszczepienia allogenicznego, BV w monoterapii może stanowić „pomost” do konsolidacji allo-SCT, bez negatywnego wpływu na bezpieczeństwo zabiegu przeszczepienia. Jednocześnie wskazuje się, iż możliwie największą korzyść z przeprowadzenia przeszczepienia allogenicznego po terapii BV uzyskaliby chorzy z częściową odpowiedzią na terapię brentuksymabem vedotin, u których czas trwania odpowiedzi jest krótszy (w porównaniu z chorymi z odpowiedzią całkowitą) i wymaga szybszej konsolidacji [53].

Wyniki przedstawione w niniejszej analizie wskazują, iż BV może przewyciężyć oporność na wcześniejsze leczenie, w tym ASCT i stanowić dodatkową opcję terapeutyczną dla chorych, u których terapia paliatywna byłaby jedynym rozwiązaniem.

W zakresie bezpieczeństwa ocenianej technologii należy zwrócić uwagę na kwestię neuropatii obwodowej, która jest często występującym zdarzeniem niepożądanym u chorych leczonych BV. Należy pamiętać, że jest ona powszechna w przypadku leków hamujących podział mikrotubul. Ponadto chorzy uczestniczący w badaniu, z uwagi na ekspozycję na wcześniejsze złożone leczenie chemioterapeutyczne, mogli być predysponowani do rozwoju neuropatii obwodowej. Chemioterapia stosowana w leczeniu nowotworów hematologicznych wiąże się bowiem z toksycznością obwodowego układu nerwowego, która może długotrwale wpłynąć na jakość życia chorego. Do leków stosowanych w chemioterapii nowotworów hematologicznych, w tym HL i ALCL, których zastosowanie może wiązać się z wystąpieniem neuropatii zalicza się: cisplatynę, karboplatynę (mniej toksyczna niż cisplatyna), cytarabinę, etopozyd, gemcytabinę oraz rzadziej winorelbinę [9, 13].

W odniesieniu do bezpieczeństwa ocenianego leku należy również zauważyć, iż wyniki bezpieczeństwa na podstawie badań obserwacyjnych i Programów Indywidualnego Leczenia Pacjentów wskazują, iż w warunkach codziennej praktyki klinicznej uprzednio intensywnie leczonych chorych z nawrotem choroby BV jest dobrze tolerowany przez większość chorych. Przypadki cięższych zdarzeń niepożądanych (3. i 4. stopnia) były kontrolowane poprzez redukcję lub opóźnienie dawki leku (jeśli tego wymagały). W populacjach niemieckiej oraz azjatyckiej nie odnotowano przypadków neuropatii obwodowej w 3. i 4. stopniu nasilenia.

---



---

Pomimo braku danych z badań o wysokiej jakości (badań randomizowanych bezpośrednio porównujących BV z wybranymi komparatorami) można uznać, iż wyniki na podstawie włączonych badań były spójne i powtarzalne, ponadto część z nich przedstawia wykorzystanie BV w codziennej praktyce klinicznej, stąd stanowią one wystarczającą podstawę do wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie BV.

Na koniec należy również zauważyć, iż brentuksymab vedotin jest lekiem łatwym w podaniu, stosowanym w monoterapii raz na 3 tygodnie w warunkach ambulatoryjnych. Wszystkie te czynniki mogą wpłynąć na poprawę jakości życia chorych.

---

## 14. Załączniki

### 14.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 105.

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla brentuksymabu vedotin w populacjach docelowych

| Tytuł   | Numer identyfikacyjny | Status                                   | Sponsor                         | Metodyka               | Cel   | Data rozpoczęcia | Data zakończenia |
|---|-----------------------|--|---------------------------------|------------------------|---|------------------|------------------|
| HL oraz ALCL  |                       |  |                                 |                        |   |                  |                  |
| A Phase I/II Study of Brentuximab Vedotin in Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma                                     | NCT01492088           | Badanie w fazie rekrutacji chorych       | Millennium Pharmaceuticals, Inc | Jednoramienne, otwarte | Badanie dawki u dzieci (2 do <18 r.ż.) chorych na opornego lub nawrotowego HL lub sALCL.  | Kwiecień 2012    | Styczeń 2017     |
| Safety and Efficacy of Brentuximab Vedotin Maintenance After Allogeneic Stem Cell Transplantation in High Risk CD30+ Lymphoma (Hodgkin Lymphoma and Anaplastic Large Cell Lymphoma ((ALCL)) | NCT02169505           | Badanie w fazie przed rekrutacją chorych | M.D. Anderson Cancer Center     | Jednoramienne, otwarte | Ocena bezpieczeństwa BV w leczeniu chorych na HL lub ALCL, u których przeprowadzono allo-SCT. Ponadto oceniano możliwość wpływu BV na zapobieganie nawrotowi choroby. | Grudzień 2014    | Grudzień 2017    |

| Tytuł   | Numer identyfikacyjny | Status                             | Sponsor                          | Metodyka   | Cel   | Data rozpoczęcia | Data zakończenia |
|---|-----------------------|------------------------------------|----------------------------------|--|---|------------------|------------------|
| A Phase 1 Study to Estimate MMAE Metabolites in Human Plasma and Urine in Patients With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma or Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma Receiving Brentuximab Vedotin | NCT01950364           | Badanie w fazie rekrutacji chorych | Millennium Pharmaceuticals, Inc. | Randomizowane, otwarte   | Ocena stężenia MMAE w czasie leczenia BV lub BV w skojarzeniu z ryfampicyną u chorych na opornego lub nawrotowego HL lub sALCL.   | Listopad 2013    | Sierpień 2015    |
| ADCETRIS IV Infusion – Special Drug Use Surveillance (All-case Surveillance) “Relapsed or Refractory CD30+ Hodgkin’s Lymphoma or Anaplastic Large Cell Lymphoma”  | NCT02139592           | Badanie w fazie rekrutacji chorych | Takeda                           | Prospektywne, obserwacyjne, jednoramienne  | Ocena bezpieczeństwa BV i.v. u chorych na nawrotowego lub opornego HL lub ALCL w praktyce klinicznej oraz zebranie danych dotyczących skuteczności BV.  | Kwiecień 2014    | Czerwiec 2017    |
| A Treatment-Option Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Progression of Hodgkin Lymphoma or Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma   | NCT01196208           | Leczenie dopuszczono do sprzedaży  | Seattle Genetics, Inc.           | Badanie zatwierdzone przez FDA, pozwalające producentowi na podanie leku chorym z ciężkimi chorobami lub chorych niekwalifikującym się do uczestnictwa w badaniach klinicznych | Zapewnienie opcji leczenia chorym na HL, którzy w badaniu SGN35-005 stosowali PLC oraz u których w czasie tego badania wystąpiła progresja. Dodatkowo w USA celem badania było zapewnienie dostępu do BV chorym na nawrotowego lub opornego HL lub sALCL, którzy nie odpowiedzieli na chemioterapię w I linii | b/d              | b/d              |

| Tytuł   | Numer identyfikacyjny | Status  | Sponsor                          | Metodyka                            | Cel   | Data rozpoczęcia | Data zakończenia |
|---|-----------------------|---|----------------------------------|-------------------------------------|---|------------------|------------------|
| HL  |                       |   |                                  |                                     |   |                  |                  |
| A Single-arm Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma Who Are Not Suitable for Stem Cell Transplantation or Multiagent Chemotherapy  | NCT01990534           | Badanie w fazie rekrutacji chorych                          | Millennium Pharmaceuticals, Inc. | Jednoramiennie, otwarte             | Ocena skuteczności i bezpieczeństwa BV w monoterapii u dorosłych chorych na histologicznie potwierdzonego nawrotowego lub opornego HL, u których nie przeprowadzono wcześniej SCT oraz gdy nie są oni kandydatami do SCT lub terapii wielolekowej w czasie kwalifikacji do badania. | Marzec 2014      | Grudzień 2019    |
| A Pivotal Study of SGN-35 in Treatment of Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma (HL)  | NCT00848926           | Badanie trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych | Seattle Genetics, Inc.           | Jednoramiennie, otwarte             | Ocena skuteczności i bezpieczeństwa BV w monoterapii u chorych na nawrotowego lub opornego HL.  | Luty 2009        | Sierpień 2015    |
| A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of SGN-35 and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC in the Treatment of Patients at High Risk of Residual Hodgkin Lymphoma Following Autologous Stem Cell Transplant | NCT01100502           | Badanie trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych | Seattle Genetics, Inc.           | Randomizowane, podwójnie zaślepione | Ocena skuteczności i bezpieczeństwa BV i BSC w porównaniu z PLC i BSC w leczeniu chorych na resztkowego HL po przeprowadzeniu ASCT.   | Kwiecień 2010    | Kwiecień 2016    |

| Tytuł  | Numer identyfikacyjny | Status  | Sponsor                          | Metodyka                | Cel   | Data rozpoczęcia | Data zakończenia |
|--|-----------------------|---|----------------------------------|-------------------------|---|------------------|------------------|
| <b>ALCL</b>  |                       |   |                                  |                         |   |                  |                  |
| A Phase 4, Open-label, Single-Arm Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma | NCT01909934           | Badanie w fazie rekrutacji chorych                          | Millennium Pharmaceuticals, Inc. | Jednoramiennie, otwarte | Ocena skuteczności i bezpieczeństwa BV w monoterapii u chorych na nawrotowego lub opornego sALCL. | Październik 2013 | Maj 2020         |
| A Phase 2 Study of SGN-35 in Treatment of Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL)                  | NCT00866047           | Badanie trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych | Seattle Genetics, Inc.           | Jednoramiennie, otwarte | Ocena skuteczności i bezpieczeństwa BV w monoterapii u chorych na nawrotowego lub opornego ALCL.  | Marzec 2009      | Czerwiec 2016    |

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 02.03.2015r.

## 14.2. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

**Tabela 106.**  
**Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań**

| Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań |   |  |
|--|---|--|
| Nr   | Zadanie   | Tak/Nie<br>wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, ds. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie) |
| 1.   | Opis problemu zdrowotnego   | Tak, rozdziały 3. i 8. w APD   |
| 2.   | Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji  | Tak, rozdziały 3.3 i 8.3 w APD   |
| 3.   | Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania   | Tak, rozdziały 5. i 6. w APD   |
| 4.   | Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, ds. wnioskowaną technologią;</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>• metodyki badań</li> </ul> | Tak, rozdziały 3.9 i 14.5 (HL), 6.9 i 14.6 (ALCL)  |
| 5.   | Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej  | Tak, rozdziały 3.8 (HL) i 6.8 (ALCL)   |
| 6.   | Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną   | Tak, rozdziały 4.1, 4.3, 4.5, 4.7 (HL) i 7.1, 7.3 (ALCL)   |
| 7.   | Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu   | Tak, rozdziały 3.4.3, 3.5.3 (HL) i 6.4.3, 6.5.3 (ALCL)   |
| 8.   | Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych  | Tak, rozdziały 3.3.1, 3.4.1, 3.5.1 (HL) i 6.3.1, 6.4.1, 6.5.1 (ALCL)   |

| Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań |  |  |
|--|--|--|
| Nr   | Zadanie  | Tak/Nie<br>wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, ds. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie) |
| 9.   | Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu   | Tak, rozdziały 3.3.3, 3.4.3, 3.5.3, 14.7 (HL) i 6.3.3, 6.4.3, 6.5.3, 14.8 (ALCL)   |
| 10.  | Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:   |  |
| 10.1   | Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej   | Tak, rozdziały 3.9.1, 14.5 (HL) i 6.9.1, 14.6 (ALCL)   |
| 10.2   | Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania  | Tak, rozdziały 14.5 (HL) i 14.6 (ALCL)   |
| 10.3   | Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii   | Tak, rozdziały 3.9.1, 14.5 (HL) i 6.9.1, 14.6 (ALCL)   |
| 10.4   | Charakterystyki grupy osób badanych  | Tak, rozdziały 3.9.1, 14.5 (HL) i 6.9.1, 14.6 (ALCL)   |
| 10.5   | Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane  | Tak, rozdziały 3.9.1, 14.5 (HL) i 6.9.1, 14.6 (ALCL)   |
| 10.6   | Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu  | Tak, rozdziały 14.5 (HL) i 14.6 (ALCL)   |
| 10.7   | Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem   | Tak, rozdziały 14.5 (HL) i 14.6 (ALCL)   |
| 10.8   | Wskazania źródeł finansowania badania  | Tak, rozdziały 14.5 (HL) i 14.6 (ALCL)   |
| 11.  | Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej   | Tak, rozdziały 4-5.4 (HL) i 7-9 (ALCL)   |
| 12.  | Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) | Tak, rozdział 10. (HL i ALCL)  |

Źródło: opracowanie własne

## 14.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

### 14.3.1. I etap (HL oraz ALCL)

Tabela 107.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I etap

| Nr           | Zapytanie  | Wynik w bazie Medline [All Fields] | Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text] | Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw, dla #1 dodatkowo tn i dla #2 dodatkowo pt] <sup>^^</sup> |
|--------------|--|------------------------------------|--|---|
| HL oraz ALCL |  |                                    |  |   |
| #1           | (brentuximab OR adcetris OR "sgn 35" OR "sgn35" OR "sgn-35")   | 278                                | 16 <sup>^</sup>                                | 808   |
| #2           | ("systematic review" OR "literature review" OR "literature search" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis" OR systematic*) | 366 266                            | n/d  | 410 199   |
| #3           | #1 AND #2  | 4                                  | n/d  | 18  |

<sup>^</sup> publikacje odnalezione w bazie CENTRAL<sup>58</sup> (6), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła (Cochrane Reviews – 2, Other Reviews – 1, Methods Studies – 0, Technology Assessments – 7, Economic Evaluations – 0)

<sup>^^</sup> zastosowane deskryptory: ti (ang. *title* – tytuł), ot (ang. *original title* – tytuł oryginalny), ab (ang. *abstract* – streszczenie), kw (ang. *key words* – słowa kluczowe), tn (ang. *trade name* – nazwa handlowa leku), pt (ang. *publication type* – typ publikacji)

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 02.03.2015 r.

<sup>58</sup> ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library



### 14.3.2. II i III etap (HL)

**Tabela 108.**

**Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – II etap**

| Nr | Zapytanie   | Wynik w bazie Medline [All Fields] | Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text] | Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw, dla #4 dodatkowo tn, dla #6 dodatkowo pt] |
|----|---|------------------------------------|--|--|
| HL |   |                                    |  |  |
| #1 | ("Hodgkin Disease" OR "Hodgkin's Disease" OR "Hodgkins Disease" OR "Hodgkin's Lymphoma" OR "Hodgkin Lymphoma" OR "Hodgkin's Granuloma" OR "Hodgkin Granuloma" OR "hodgkin sclerosis" OR "morbus hodgkin" OR "reed sternberg disease" OR "maligne lymphogranuloma" OR "malignum lymphogranuloma" OR "malignant lymphogranuloma" OR lymphogranulomatosis OR "malignant lymphogranulomatosis") | 86 815                             | 3 015  | 63 839   |
| #2 | (refractory OR relaps* OR recurr* OR resistant)   | 975 755                            | 62 248   | 1 161 729  |
| #3 | #1 AND #2   | 12 242                             | 858  | 13 755   |
| #4 | (brentuximab OR adcetris OR "sgn 35" OR "sgn35" OR "sgn-35")  | 278                                | 16   | 808  |
| #5 | #3 AND #4   | 128                                | 12 <sup>^</sup>                                | 330  |
| #6 | (study OR studies OR trial* OR trial OR random* OR randomised OR randomized OR controlled OR control OR prospectiv* OR comparativ* OR cohort* OR retrospectiv* OR observational OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow-up" OR "clinical trial" OR blind* OR mask*)  | 10 883 317                         | n/d  | 10 594 428   |
| #7 | #5 AND #6   | 98                                 | n/d  | 268  |

<sup>^</sup> publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (5)

Zródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 02.03.2015 r.

**Tabela 109.**

**Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap**

| Nr | Zapytanie  | Wynik w bazie Medline <sup>^</sup> |
|----|--|------------------------------------|
| HL |  |                                    |
| #1 | "Hodgkin Disease" [Mesh]   | 31 069                             |
| #2 | ("Hodgkin Disease" [TIAB] OR "Hodgkin's Disease" [TIAB] OR "Hodgkins Disease" [TIAB] OR "Hodgkin's Lymphoma" [TIAB] OR "Hodgkin Lymphoma" [TIAB] OR "Hodgkin's Granuloma" [TIAB] OR "Hodgkin Granuloma" [TIAB] OR "morbus hodgkin" [TIAB] OR "malignant lymphogranuloma" [TIAB] OR lymphogranulomatosis [TIAB] OR "malignant lymphogranulomatosis" [TIAB]) | 48 067                             |
| #3 | #1 OR #2   | 58 051                             |

| Nr  | Zapytanie  | Wynik w bazie Medline <sup>^</sup> |
|-----|--|------------------------------------|
| #4  | (refractory [TIAB] OR relaps* [TIAB] OR recurr* [TIAB] OR resistant [TIAB])  | 888 280                            |
| #5  | #3 AND #4  | 9 213                              |
| #6  | (Chemotherapy [TIAB] OR "drug therapy" [TIAB] OR chemotherapeutic* [TIAB] OR chemo [TIAB] OR CHT [TIAB] OR antineoplastic* [TIAB] OR "anti neoplastic" [TIAB] OR anticancer [TIAB] OR "anti cancer" [TIAB] OR antitumor [TIAB] OR antitumour [TIAB] OR anticancerogen* [TIAB] OR anticarcinogen* [TIAB] OR carcinostatic [TIAB] OR "tumor inhibitor" [TIAB])   | 440 609                            |
| #7  | "bendamustine" [Supplementary Concept]   | 361                                |
| #8  | (Bendamustin* [TIAB] OR levact [TIAB] OR cytotasan* [TIAB] OR "Zimet 3393" [TIAB] OR "Zimet-3393" [TIAB] OR Ribomustin [TIAB] OR ribosepharm [TIAB] OR Treanda [TIAB] OR "IMET 3393" [TIAB] OR "IMET-3393" [TIAB] OR "cimet 3393" [TIAB])  | 557                                |
| #9  | #7 OR #8   | 602                                |
| #10 | "gemcitabine" [Supplementary Concept]  | 7 672                              |
| #11 | (Gemcitabin* [TIAB] OR dFdCyd [TIAB] OR dFdC [TIAB] OR "LY 188011" [TIAB] OR "LY-188011" [TIAB] OR LY188011 [TIAB] OR Gemzar [TIAB] OR gemcite [TIAB])   | 10 346                             |
| #12 | #10 OR #11   | 11 251                             |
| #13 | #9 OR #12  | 11 835                             |
| #14 | "vinorelbine" [Supplementary Concept]  | 2 298                              |
| #15 | (Vinorelbin* [TIAB] OR Nevalbine [TIAB] OR Vinorelbin [TIAB] OR "KW 2307" [TIAB] OR "KW-2307" [TIAB] OR navelbin* [TIAB] OR NVB [TIAB] OR VNB [TIAB] OR vinbine [TIAB] OR vinelbine [TIAB])  | 3 306                              |
| #16 | #14 OR #15   | 3 653                              |
| #17 | "Doxorubicin" [Mesh]   | 43 706                             |
| #18 | Doxorubicin* [TIAB] OR Rubex [TIAB] OR Adrimedac [TIAB] OR Caelyx [TIAB] OR caelix [TIAB] OR "caelyx/doxil" [TIAB] OR carcinocin [TIAB] OR "DOX-SL" [TIAB] OR "DOX SL" [TIAB] OR Doxil [TIAB] OR "DOXO-cell" [TIAB] OR "DOXO cell" [TIAB] OR Doxolem [TIAB] OR "doxor Iyo" [TIAB] OR Doxotec [TIAB] OR doxorubin [TIAB] OR evacet [TIAB] OR Farmiblastina [TIAB] OR Myocet [TIAB] OR Onkodox [TIAB] OR Ribodoxo [TIAB] OR rastocin [TIAB] OR resmycin [TIAB] OR sarcodoxome [TIAB] OR Adriablastin* [TIAB] OR Adriblastin* [TIAB] OR adriamycin* [TIAB] OR adriamicin* [TIAB] OR adriacin [TIAB] OR adrim [TIAB] OR adrubicin [TIAB] OR amminac [TIAB] OR dextrorubicin [TIAB] OR lipodox [TIAB] OR "nsc 123127" [TIAB] OR nsc123127 [TIAB] OR "nsc-123127" [TIAB] OR rubidox [TIAB] OR "tlc d 99" [TIAB] OR "fi 106" [TIAB] OR fi106 [TIAB] OR ifadox [TIAB] OR "rp 25253" [TIAB] OR rp25253 [TIAB] | 42 781                             |
| #19 | #17 OR #18   | 58 399                             |
| #20 | #12 AND #16 AND #19  | 119                                |
| #21 | GVD [TIAB]   | 197                                |
| #22 | #20 OR #21   | 313                                |
| #23 | "Ifosfamide" [Mesh]  | 4 284                              |
| #24 | (ifosphamide [TIAB] OR "asta z 4942" [TIAB] OR "asta z4942" [TIAB] OR asta24942 [TIAB] OR asta4942 [TIAB] OR "asta 2 4942" [TIAB] OR asta 24942 [TIAB] OR "asta 4942" [TIAB] OR cuantil [TIAB] OR farmamide [TIAB] OR cyfos [TIAB] OR ifex [TIAB] OR "ifex/mesnex" [TIAB] OR "ifo-cell" [TIAB] OR ifolem [TIAB] OR ifoxan [TIAB] OR mesnex [TIAB] OR ifomide [TIAB] OR ifosfamid [TIAB] OR iphosphamide [TIAB] OR ipamide [TIAB] OR iphox [TIAB] OR isofosfamide [TIAB] OR isophosphamide [TIAB] OR isocyclophosphamide [TIAB] OR isoendoxan [TIAB] OR "Iso-Endoxan" [TIAB] OR mitoxana [TIAB] OR "nsc 109724" [TIAB] OR nsc109724 [TIAB] OR "nsc-109724" [TIAB] OR Endoxan [TIAB] OR Holoxan [TIAB] OR tronoxal [TIAB] OR "NSC-109,724"   | 3 577                              |

| Nr  | Zapytanie   | Wynik w bazie Medline <sup>^</sup> |
|-----|---|------------------------------------|
|     | [TIAB] OR "NSC 109,724" [TIAB] OR "NSC109,724" [TIAB] OR "NSC-109724" [TIAB] OR "NSC 109724" [TIAB] OR NSC109724 [TIAB] OR Naxamide [TIAB] OR IFF [TIAB] OR IFO [TIAB] OR IFX [TIAB] OR IPP [TIAB] OR "mjf 9325" [TIAB] OR mjf9325 [TIAB] OR "z 4942" [TIAB] OR z4942 [TIAB])   |                                    |
| #25 | #23 OR #24  | 7 486                              |
| #26 | "Carboplatin" [Mesh]  | 9 196                              |
| #27 | (carboplat* [TIAB] OR Cycloplatin [TIAB] OR blastocarb [TIAB] OR carbotec [TIAB] OR carplan [TIAB] OR CBDCA [TIAB] OR Eracar [TIAB] OR erbakar [TIAB] OR "jm 8" [TIAB] OR "jm-8" [TIAB] OR jm8 [TIAB] OR ifacap [TIAB] OR kemocarb [TIAB] OR oncocarbin [TIAB] OR paraplatin* [TIAB] OR "paraplatin-aq" [TIAB] OR Carbosin [TIAB] OR Neocarbo [TIAB] OR "NSC-241240" [TIAB] OR "NSC 241240" [TIAB] OR NSC241240 [TIAB] OR Platinwas [TIAB] OR Ribocarbo [TIAB] OR Nealorin [TIAB] OR boplatex [TIAB])   | 11 423                             |
| #28 | #26 OR #27  | 13 519                             |
| #29 | "Etoposide" [Mesh]  | 14 504                             |
| #30 | (Etoposid* [TIAB] OR eposide [TIAB] OR Toposar [TIAB] OR topresid [TIAB] OR vepesid* [TIAB] OR "Vepeside-Sandoz" [TIAB] OR Lastet [TIAB] OR "lastet-s" [TIAB] OR EPEG [TIAB] OR Exitop [TIAB] OR "NSC-141540" [TIAB] OR "NSC 141540" [TIAB] OR NSC141540 [TIAB] OR Onkoposid [TIAB] OR Riboposid [TIAB] OR "VP 16-213" [TIAB] OR "vp16-213" [TIAB] OR vp16213 [TIAB] OR "VP 16213" [TIAB] OR "VP-16" [TIAB] OR "VP 16" [TIAB] OR VP16 [TIAB] OR "vp-tec" [TIAB] OR Celltop [TIAB] OR citodox [TIAB] OR Eposin [TIAB] OR epsidox [TIAB] OR Etomedac [TIAB] OR etomedec [TIAB] OR EPS [TIAB] OR etopophos [TIAB] OR etophos [TIAB] OR etopol [TIAB] OR etopos [TIAB] OR etosid [TIAB] OR etopoxan [TIAB] OR "Eto-GRY" [TIAB] OR "Eto GRY" [TIAB] OR "nk 171" [TIAB] OR nk171 [TIAB] OR "nk-171" [TIAB] OR nexvep [TIAB] OR posid [TIAB] OR vespide [TIAB])  | 26 977                             |
| #31 | #29 OR #30  | 30 971                             |
| #32 | #25 AND #28 AND #31   | 511                                |
| #33 | ICE [TIAB]  | 21 888                             |
| #34 | #32 OR #33  | 22 224                             |
| #35 | "Prednisone" [Mesh]   | 34 774                             |
| #36 | (Prednison* [TIAB] OR Dehydrocortisone [TIAB] OR Winpred [TIAB] OR Cortancyl [TIAB] OR Panafcort [TIAB] OR paracort [TIAB] OR pehacort [TIAB] OR Cutason [TIAB] OR Dacortin [TIAB] OR dacorten [TIAB] OR decortin* [TIAB] OR Decortisyl [TIAB] OR "de cortisyl" [TIAB] OR decortancyl [TIAB] OR dekortin [TIAB] OR Deltasone [TIAB] OR delitison [TIAB] OR "dellacort a" [TIAB] OR Encorton* [TIAB] OR Enkortolon [TIAB] OR enkorton [TIAB] OR Meticorten [TIAB] OR meticortine [TIAB] OR nisona [TIAB] OR Orasone [TIAB] OR orisane [TIAB] OR Panasol [TIAB] OR Prednidib [TIAB] OR "prednicen-m" [TIAB] OR prednicorm [TIAB] OR prednicot [TIAB] OR Predniment [TIAB] OR pronison* [TIAB] OR pronizone [TIAB] OR "Predni Tablinen" [TIAB] OR prednitone [TIAB] OR precort* [TIAB] OR pulmison [TIAB] OR rayos [TIAB] OR Rectodelt [TIAB] OR Ultracorten [TIAB] OR urtilone [TIAB] OR servisone [TIAB] OR Sone [TIAB] OR Sterapred [TIAB] OR steerometz [TIAB] OR ancortone [TIAB] OR "Apo-Prednisone" [TIAB] OR Cortan [TIAB] OR "delta cortisone" [TIAB] OR "delta-cortisone" [TIAB] OR deltacortisone [TIAB] OR deltacorten* [TIAB] OR deltacortone [TIAB] OR deltra [TIAB] OR "delta cortelan" [TIAB] OR "delta dome" [TIAB] OR "delta e" [TIAB] OR "delta prenovis" [TIAB] OR "delta-dome" [TIAB] OR deltison* [TIAB] OR "di-adreson" [TIAB] OR "di adreson" [TIAB] OR diadreson [TIAB] OR drazone [TIAB] OR fernisone [TIAB] OR insone [TIAB] OR hostacortin [TIAB] OR kortancyl [TIAB] OR Iodotra [TIAB] OR "Liquid Pred" [TIAB] OR biocortone [TIAB] OR colisone [TIAB] OR cortidelt [TIAB] OR cortiprex [TIAB] OR "me-korti" [TIAB] OR meprison [TIAB] OR metacortandracin [TIAB] OR "nsc 10023" [TIAB] OR "nsc-10023" [TIAB] OR nsc10023 [TIAB]) | 23 257                             |
| #37 | #35 OR #36  | 46 823                             |

| Nr  | Zapytanie  | Wynik w bazie Medline <sup>^</sup> |
|-----|--|------------------------------------|
| #38 | #12 AND #16 AND #25 AND #37  | 6                                  |
| #39 | IGEY [TIAB]  | 9                                  |
| #40 | #38 OR #39   | 13                                 |
| #41 | "Dexamethasone" [Mesh]   | 44 355                             |
| #42 | <p>Dexameth* [TIAB] OR Methylfluorprednisolone [TIAB] OR Hexadecadrol [TIAB] OR Decaject [TIAB] OR "Decaject-L.A." [TIAB] OR oradexon* [TIAB] OR Decameth [TIAB] OR Decaspray [TIAB] OR Hexadrol [TIAB] OR Dexpak [TIAB] OR azium [TIAB] OR colofam [TIAB] OR decadron* [TIAB] OR decaesadril [TIAB] OR decamethasone [TIAB] OR dectancyl [TIAB] OR deltafluorene [TIAB] OR deronil [TIAB] OR dexacort* [TIAB] OR dexameson* [TIAB] OR dexametason* [TIAB] OR dexan* [TIAB] OR dexascheroson [TIAB] OR dexason* [TIAB] OR dexone [TIAB] OR fluorocort [TIAB] OR fortecortin [TIAB] OR gammacorten* [TIAB] OR isopto [TIAB] OR "isopto-dex" [TIAB] OR maxidex [TIAB] OR millicorten* [TIAB] OR "mk 125" [TIAB] OR optocortinol [TIAB] OR [TIAB] OR orgadrone [TIAB] OR policort [TIAB] OR posurdex [TIAB] OR tablinen [TIAB] OR adrecort [TIAB] OR adrenocot [TIAB] OR "aeroseb dex" [TIAB] OR "aeroseb-dex" [TIAB] OR aflucoson* [TIAB] OR alfalyl [TIAB] OR anaflogistico [TIAB] OR arcodexan* [TIAB] OR artrosone [TIAB] OR bidexol [TIAB] OR calonat [TIAB] OR cebedex [TIAB] OR cetadexon [TIAB] OR corsona [TIAB] OR cortastat [TIAB] OR cortidex [TIAB] OR cortidexason [TIAB] OR cortidron* [TIAB] OR cortisumman [TIAB] OR dacortin* [TIAB] OR dalalone [TIAB] OR danasone [TIAB] OR "de-sona la" [TIAB] OR decacortin [TIAB] OR decadelton* [TIAB] OR decaderm [TIAB] OR decadion [TIAB] OR decadran [TIAB] OR decasone [TIAB] OR decasterolone [TIAB] OR decdan [TIAB] OR decilone [TIAB] OR decofluor [TIAB] OR dekadecort [TIAB] OR delladec [TIAB] OR deltafluoren [TIAB] OR dergramin [TIAB] OR desacort* [TIAB] OR desadrene [TIAB] OR desalark [TIAB] OR desameton* [TIAB] OR desigdron [TIAB] OR "dexa cortisyl" [TIAB] OR "dexa dabrosan" [TIAB] OR "dexa korti" [TIAB] OR "dexa scherosan" [TIAB] OR scherozon* [TIAB] OR "dexa-p" [TIAB] OR "dexacen 4" [TIAB] OR "dexacen-4" [TIAB] OR dexachel [TIAB] OR dexadabrosan [TIAB] OR dexadecadrol [TIAB] OR dexadrol [TIAB] OR dexagel [TIAB] OR dexagen [TIAB] OR dexahelvacort [TIAB] OR dexakorti [TIAB] OR dexalien [TIAB] OR dexalocal [TIAB] OR dexame [TIAB] OR dexamecortin [TIAB] OR dexamonozon [TIAB] OR dexapot [TIAB] OR dexascherozon* [TIAB] OR dextrinoral [TIAB] OR dexionil [TIAB] OR dexmethsone [TIAB] OR dexona [TIAB] OR dextelan [TIAB] OR dextrasona [TIAB] OR dezona [TIAB] OR dibasona [TIAB] OR doxamethasone [TIAB] OR esacortene [TIAB] OR "ex s1" [TIAB] OR exadion* [TIAB] OR firmalone [TIAB] OR fluormone [TIAB] OR fluorodelt [TIAB] OR grosodexon* [TIAB] OR hexadecadiol [TIAB] OR hexadiol [TIAB] OR isnacort [TIAB] OR "isopto-maxidex" [TIAB] OR isoptodex [TIAB] OR isoptomaxidex [TIAB] OR "lokalison f" [TIAB] OR loverine [TIAB] OR luxazone [TIAB] OR marvidione [TIAB] OR mediamethasone [TIAB] OR megacortin [TIAB] OR mephameson* [TIAB] OR metasolon* [TIAB] OR methazon* [TIAB] OR "metisone lafi" [TIAB] OR mexasone [TIAB] OR mk125 [TIAB] OR mymethasone [TIAB] OR neoforderx [TIAB] OR neoforderx [TIAB] OR nisomethasone [TIAB] OR novocort [TIAB] OR "nsc 34521" [TIAB] OR nsc34521 [TIAB] OR "oftan-dexa" [TIAB] OR optocorten [TIAB] OR oradexan [TIAB] OR ozurdex [TIAB] OR pidexon [TIAB] OR "predni-f" [TIAB] OR "prednisolone f" [TIAB] OR prodexon* [TIAB] OR sanamethasone [TIAB] OR santenson [TIAB] OR santeson [TIAB] OR sawasone [TIAB] OR solure [TIAB] OR spoloven [TIAB] OR sterasone [TIAB] OR thilodexine [TIAB] OR triamcimetil [TIAB] OR vexamet [TIAB] OR visumethazone [TIAB] OR visumethazone [TIAB]</p> | 46136                              |
| #43 | #41 OR #42   | 59 953                             |
| #44 | "Cytarabine" [Mesh]  | 13 154                             |
| #45 | <p>cytarabin* [TIAB] OR "ARA-C" [TIAB] OR "ara C" [TIAB] OR araC [TIAB] OR alcysten [TIAB] OR alexan [TIAB] OR cytosar [TIAB] OR depocyt* [TIAB] OR tarabine [TIAB] OR nsc63878 [TIAB] OR "nsc 63878" [TIAB] OR "nsc-63878" [TIAB] OR arabinofuranosyl* [TIAB] OR arabinoside [TIAB] OR arabinosine [TIAB] OR arabinosyl [TIAB] OR arabinosylcytosine [TIAB] OR aracytidine [TIAB] OR aracytin* [TIAB] OR citarabin* [TIAB] OR cycloclide [TIAB] OR cytoarabine [TIAB] OR arabinofuranoside [TIAB] OR arabinonucleoside [TIAB] OR arabinose [TIAB] OR "dte 101" [TIAB] OR Cytoneal [TIAB]</p>  | 20 795                             |

| Nr  | Zapytanie  | Wynik w bazie Medline <sup>^</sup> |
|-----|--|------------------------------------|
|     | OR "beta-Ara C" [TIAB] OR "Cytosar-U" [TIAB] OR CytosarU [TIAB] OR arabinocytosil [TIAB] OR arabinin [TIAB] OR cyclocide [TIAB] OR cytarabide [TIAB] OR cytarbine [TIAB] OR cytarine [TIAB] OR "cytosa u" [TIAB] OR "cytosar-u" [TIAB] OR "cytosine arabinase" [TIAB] OR cytovis [TIAB] OR dtc101 [TIAB] OR iretin [TIAB] OR laracit [TIAB] OR novumtrax [TIAB] OR "u 19920 a" [TIAB] OR "u 19920a" [TIAB] OR u19920a [TIAB] OR udicil [TIAB]  |                                    |
| #46 | #44 OR #45   | 25 779                             |
| #47 | "Cisplatin" [Mesh]   | 41 152                             |
| #48 | (cisplatin* [TIAB] OR "cis-DDP" [TIAB] OR "cis DDP" [TIAB] OR Cismaplat [TIAB] OR "cis-platinum" [TIAB] OR "cis platinum" [TIAB] OR Platinoxan [TIAB] OR Platinol [TIAB] OR Briplatin [TIAB] OR Cisplatyl [TIAB] OR Cytosin [TIAB] OR Neoplatin [TIAB] OR Platamine [TIAB] OR Platiblastin [TIAB] OR Platinex [TIAB] OR "NSC-119875" [TIAB] OR "NSC 119875" [TIAB] OR Platino [TIAB] OR Platidiam [TIAB] OR biocysplatinum [TIAB] OR biocisplatinum [TIAB] OR "cis platinous" [TIAB] OR "nk 801" [TIAB] OR "nk801" [TIAB] OR "nk-801" [TIAB] OR abiplatin [TIAB] OR blastolem [TIAB] OR "cddp ti" [TIAB] OR "cisplatin-ebewe" [TIAB] OR citoplatino [TIAB] OR cytoplatin [TIAB] OR cytosplat [TIAB] OR docistin [TIAB] OR elvecis [TIAB] OR kemoplat [TIAB] OR lederplatin [TIAB] OR "mpi 5010" [TIAB] OR mpi5010 [TIAB] OR niyaplat [TIAB] OR noveldexis [TIAB] OR platimine [TIAB] OR platinil [TIAB] OR "platinol-aq" [TIAB] OR platiran [TIAB] OR platistil [TIAB] OR platistin [TIAB] OR platosin [TIAB] OR randa [TIAB] OR romcis [TIAB] OR sicateam [TIAB] OR "spi 077" [TIAB] OR tecnoptatin [TIAB]) | 47 364                             |
| #49 | #47 OR #48   | 58 082                             |
| #50 | #43 AND #46 AND #49  | 199                                |
| #51 | DHAP [TIAB]  | 497                                |
| #52 | #50 OR #51   | 615                                |
| #53 | #6 OR #13 OR #22 OR #34 OR #40 OR #52  | 466 689                            |
| #54 | ("stem cell" [TIAB] OR "stem cells" [TIAB] OR "mother cell" [TIAB] OR "mother cells" [TIAB] OR "progenitor cell" [TIAB] OR "progenitor cells" [TIAB] OR "Colony-Forming Unit" [TIAB] OR "Colony Forming Unit" [TIAB] OR "Colony-Forming Units" [TIAB] OR "Colony Forming Units" [TIAB] OR "precursor cell" [TIAB] OR "precursor cells" [TIAB])   | 212 802                            |
| #55 | (transplant* [TIAB] OR graft [TIAB] OR SCT [TIAB] OR BMT [TIAB] OR HSCT [TIAB] OR homograft* [TIAB] OR allograft* [TIAB] OR "tissue and organ harvesting" [TIAB] OR "tissue and organ procurement" [TIAB] OR "allo implant" [TIAB] OR "alloplastic implant" [TIAB] OR allotransplant [TIAB])   | 479 495                            |
| #56 | #54 AND #55  | 59 430                             |
| #57 | ("allo SCT" [TIAB] OR alloSCT [TIAB] OR "allo-SCT" [TIAB] OR "allo-HSCT" [TIAB] OR "allo HSCT" [TIAB] OR "alloHSC" [TIAB] OR "allogeneic stem cell transplantation" [TIAB] OR "allogeneic haematopoietic stem cell transplantation" [TIAB] OR "allogeneic hematopoietic stem cell transplantation" [TIAB])   | 8 641                              |
| #58 | #56 OR #57   | 59 767                             |
| #59 | #53 OR #58   | 516 502                            |
| #60 | #5 AND #59   | 5 372                              |
| #61 | study [TIAB] OR studies [TIAB] OR trial* [TIAB] OR trial [TIAB] OR random* [TIAB] OR randomised [TIAB] OR randomized [TIAB] OR controlled [TIAB] OR control [TIAB] OR prospectiv* [TIAB] OR comparativ* [TIAB] OR cohort* [TIAB] OR retrospectiv* [TIAB] OR observational [TIAB] OR "cross-sectional" [TIAB] OR "cross sectional" [TIAB] OR "follow-up" [TIAB] OR "clinical trial" [TIAB] OR blind [TIAB] OR mask* [TIAB]  | 8 664 087                          |
| #62 | study [PT] OR studies [PT] OR trial* [PT] OR trial [PT] OR random* [PT] OR randomised [PT] OR randomized [PT] OR controlled [PT] OR control [PT] OR prospectiv* [PT] OR comparativ* [PT] OR cohort* [PT] OR retrospectiv* [PT] OR observational [PT] OR "cross-sectional" [PT] OR "cross sectional" [PT] OR "follow-up"  | 786 033                            |

| Nr  | Zapytanie   | Wynik w bazie Medline <sup>^</sup> |
|-----|---|------------------------------------|
|     | [PT] OR "clinical trial" [PT] OR blind [PT] OR mask* [PT] |                                    |
| #63 | #61 OR #62  | 8 787 640                          |
| #64 | #60 AND #63   | 3 859                              |

<sup>^</sup>zastosowane deskryptory: TIAB (ang. *title abstract* – tytuł i streszczenie), PT (ang. *publication type* – typ publikacji)

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 02.03.2015 r.

### Tabela 110.

Strategia wyszukiwania w bazach The Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap

| Nr  | Zapytanie  | Wyniki w bazie The Cochrane Library [ab, ti, kw] | Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw] |
|-----|--|--|--|
| HL  |  |  |  |
| #1  | ("Hodgkin Disease" OR "Hodgkin's Disease" OR "Hodgkins Disease" OR "Hodgkin's Lymphoma" OR "Hodgkin Lymphoma" OR "Hodgkin's Granuloma" OR "Hodgkin Granuloma" OR "morbus hodgkin" OR "malignant lymphogranuloma" OR lymphogranulomatosis OR "malignant lymphogranulomatosis")  | 2 845  | 63 838                                 |
| #2  | (refractory OR relaps* OR recurr* OR resistant)  | 56459  | 1 161 729                              |
| #3  | #1 AND #2  | 734  | 13 755                                 |
| #4  | (chemotherapy OR "drug therapy" OR chemotherapeutic* OR chemo OR CHT OR antineoplastic* OR "anti neoplastic" OR anticancer OR "anti cancer" OR antitumor OR antitumour OR anticancerogen* OR anticarcinogen* OR carcinostatic OR "tumor inhibitor")  | 113 449  | 624 368                                |
| #5  | (Bendamustin* OR levact OR cytostasan* OR "Zimet 3393" OR "Zimet-3393" OR Ribomustin OR ribosepharm OR Treanda OR "IMET 3393" OR "IMET-3393" OR "cimet 3393")  | 77   | 1 726 <sup>^</sup>                     |
| #6  | (Gemcitabin* OR dFdCyd OR dFdC OR "LY 188011" OR "LY-188011" OR LY188011 OR Gemzar OR gemcite)   | 1 668  | 17 615 <sup>^</sup>                    |
| #7  | #5 OR #6   | 1 934  | 19 295                                 |
| #8  | (Vinorelbin* OR Nevalbine OR Vinorelbin OR "KW 2307" OR "KW-2307" OR navelbin* OR NVB OR VNB OR vinbine OR vinelbine)  | 872  | 5 674 <sup>^</sup>                     |
| #9  | Doxorubicin* OR Rubex OR Adrimedac OR Caelyx OR caelix OR "caelyx/doxil" OR carcinocin OR "DOX-SL" OR "DOX SL" OR Doxil OR "DOXO-cell" OR "DOXO cell" OR Doxolem OR "doxor lyo" OR Doxotec OR doxorubin OR evacet OR Farmiblastina OR Myocet OR Onkodox OR Ribodoxo OR rastocin OR resmycin OR sarcodoxome OR Adriablastin* OR Adriblastin* OR adriamycin* OR adriamicin* OR adriacin OR adrim OR adrubicin OR amminac OR dextrorubicin OR lipodox OR "nsc 123127" OR nsc123127 OR "nsc-123127" OR rubidox OR "tlc d 99" OR "fi 106" OR fi106 OR ifadox OR "rp 25253" OR rp25253 | 5 521  | 62 954 <sup>^</sup>                    |
| #10 | #6 AND #8 AND #9   | 25   | 235                                    |
| #11 | GVD  | 9  | 181 <sup>^</sup>                       |
| #12 | #10 OR #11   | 33   | 407                                    |

| Nr  | Zapytanie   | Wyniki w bazie The Cochrane Library [ab, ti, kw] | Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw] |
|-----|---|--|--|
| #13 | (ifosphamide OR "asta z 4942" OR "asta z4942" OR asta24942 OR asta4942 OR "asta 2 4942" OR asta 24942 OR "asta 4942" OR cuantil OR farmamide OR cyfos OR ifex OR "ifex/mesnex" OR "ifocell" OR ifolem OR ifoxan OR mesnex OR ifomide OR ifosfamid OR iphosphamide OR ipamide OR iphox OR isofosfamide OR isophosphamide OR isocyclophosphamide OR isoendoxan OR "Iso-Endoxan" OR mitoxana OR "nsc 109724" OR nsc109724 OR "nsc-109724" OR Endoxan OR Holoxan OR tronoxal OR "NSC-109,724" OR "NSC 109,724" OR NSC109,724 OR "NSC-109724" OR "NSC 109724" OR "NSC109724" OR Naxamide OR IFF OR IFO OR IFX OR IPP OR "mjf 9325" OR mjf9325 OR "z 4942" OR z4942)  | 230  | 10 818 <sup>^</sup>                    |
| #14 | (carboplat* OR Cycloplatin OR blastocarb OR carbotec OR carplan OR CBDCA OR Ercar OR erbakar OR "jm 8" OR "jm-8" OR jm8 OR ifacap OR kemocarb OR oncocarbin OR paraplatin* OR "paraplatin-aq" OR Carbosin OR Neocarbo OR "NSC-241240" OR "NSC 241240" OR NSC241240 OR Platinwas OR Ribocarbo OR Nealorin OR boplatex)   | 2 714  | 18 146 <sup>^</sup>                    |
| #15 | (Etoposid* OR eposide OR Toposar OR topesid OR vepesid* OR "Vepeside-Sandoz" OR Lastet OR "lastet-s" OR EPEG OR Exitop OR "NSC-141540" OR "NSC 141540" OR NSC141540 OR Onkopoulos OR Riboposid OR "VP 16-213" OR "vp16-213" OR vp16213 OR "VP 16213" OR "VP-16" OR "VP 16" OR VP16 OR "vp-tec" OR Celltop OR citodox OR Eposin OR epsidox OR Etomedac OR etomedec OR EPS OR etopophos OR etophos OR etopol OR etopos OR etosid OR etopoxan OR "Eto-GRY" OR "Eto GRY" OR "k 171" OR nk171 OR "nk-171" OR nexvep OR posid OR vespide)   | 3 121  | 40 919 <sup>^</sup>                    |
| #16 | #13 AND #14 AND #15   | 4  | 132                                    |
| #17 | ICE   | 874  | 24 621 <sup>^</sup>                    |
| #18 | #16 OR #17  | 844  | 24 729                                 |
| #19 | (Prednison* OR Dehydrocortisone OR Winpred OR Cortancyl OR Panafcort OR paracort OR pehacort OR Cutason OR Dacortin OR dacorten OR decortin* OR Decortisyl OR "de cortisyl" OR decortancyl OR dekortin OR Deltasone OR delitison OR "dellacort a" OR Encorton* OR Enkorton OR enkorton OR Meticorten OR meticortine OR nisona OR Orasone OR orisane OR Panasol OR Prednidib OR "prednicen-m" OR prednicorm OR prednicot OR Predniment OR pronison* OR pronizone OR "Predni Tablinen" OR prednitone OR precort* OR pulmison OR rayos OR Rectodelt OR Ultracorten OR urtilone OR servison OR Sone OR Sterapred OR steerometz OR ancortone OR "Apo-Prednisone" OR Cortan OR "delta cortisone" OR "delta-cortisone" OR deltacortisone OR deltacorten* OR deltacortone OR deltra OR "delta cortelan" OR "delta dome" OR "delta e" OR "delta prenovis" OR "delta-dome" OR deltison* OR "di-adreson" OR "di adreson" OR diadreson OR drazone OR fernison OR insone OR hostacortin OR kortancyl OR lodotra OR "Liquid Pred" OR biocortone OR colison OR cortidelt OR cortiprex OR "me-korti" OR meprison OR metacortandracin OR "nsc 10023" OR "nsc-10023" OR nsc10023) | 5 546  | 36 123 <sup>^</sup>                    |
| #20 | #6 AND #8 AND #13 AND #19   | 0  | 1                                      |
| #21 | IGEV  | 0  | 81 <sup>^</sup>                        |
| #22 | #20 OR #21  | 0  | 82                                     |
| #23 | Dexameth* OR Methylfluorprednisolone OR Hexadecadrol OR Decaject OR "Decaject-L.A." OR Oradexon* OR Decameth OR   | 4 982  | 61 128 <sup>^</sup>                    |

| Nr  | Zapytanie   | Wyniki w bazie The Cochrane Library [ab, ti, kw] | Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw] |
|-----|---|--|--|
|     | <p>Decaspray OR Hexadrol OR Dexpak OR azium OR colofom OR decadron* OR decaesadriol OR decamethasone OR decantyl OR deltafluorene OR deronil OR dexacort* OR dexameson* OR dexametason* OR dexan* OR dexascheron OR dexason* OR dexone OR fluorocort OR fortocortin OR gammacorten* OR isopto OR "isopto-dex" OR maxidex OR millicorten* OR "mk 125" OR optocortin OR orgadron OR policort OR posurdex OR tablinen OR adrecort OR adrenocot OR "aeroseb dex" OR "aeroseb-dex" OR aflucoson* OR alfalyl OR anaflogistico OR arcodexan* OR artrosone OR bidexol OR calonat OR cebedex OR cetadexon OR corsona OR costastat OR cortidex OR cortidexason OR cortidron* OR cortisumman OR dacortin* OR dalalone OR danasone OR "de-sona la" OR decacortin OR decadelton* OR decaderm OR decadion OR decadrin OR decasone OR decasterolone OR decdan OR decilone OR decofluor OR dekadec OR delladec OR deltafluoren OR dergramin OR desacort* OR desadrene OR desalark OR desameton* OR desigtron OR "dexa cortisyl" OR "dexa dabrosan" OR "dexa korti" OR "dexa scherosan" OR scherozon* OR "dexa-p" OR "dexacen 4" OR "dexacen-4" OR dexachel OR dexadabrosan OR dexadecadrol OR dexadrol OR dexagel OR dexagen OR dexahelvacort OR dexakorti OR dexalien OR dexalocal OR dexame OR dexamecortin OR dexamonozon OR dexapot OR dexascherozon* OR dexinoral OR dexionil OR dexmethsone OR dexona OR dextelan OR dextrasone OR dezone OR dibasona OR doxamethasone OR esacortene OR "ex s1" OR exadion* OR firmalone OR fluormone OR fluorodelt OR grosodexon* OR hexadecadiol OR hexadiol OR isnacort OR "isopto-maxidex" OR isoptodex OR isoptomaxidex OR "lokalison f" OR loverine OR luxazone OR marvidione OR mediamethasone OR megacortin OR mephameson* OR metason* OR methazon* OR "metisona lafi" OR mexasone OR mk125 OR mymethasone OR neofordex OR neofordex OR nisomethasone OR novocort OR "nsc 34521" OR nsc34521 OR "oftan-dexa" OR optocortin OR oradexan OR ozurdex OR pidexon OR "predni-f" OR "prednisolone f" OR prodexon* OR sanamethasone OR santenson OR santeson OR sawasone OR solure OR spoloven OR sterasone OR thilodexine OR triamcimetil OR vexamet OR visumetazone OR visumethazone</p> |  |  |
| #24 | <p>cytarabin* OR "ARA-C" OR "ara C" OR araC OR alcysten OR alexan OR cytosar OR depocyt* OR tarabine OR nsc63878 OR "nsc 63878" OR "nsc-63878" OR arabinofuranosyl* OR arabinoside OR arabinosine OR arabinosyl OR arabinosylcytosine OR aracytidine OR aracytin* OR citarabin* OR cyclocide OR cytoarabine OR arabinofuranoside OR arabinonucleoside OR arabinose OR "dte 101" OR Cytonal OR "beta-Ara C" OR "Cytosar-U" OR CytosarU OR arabinocytosil OR arabitin OR cyclocide OR cytarabide OR cytarbine OR cytarine OR "cytosa u" OR "cytosar-u" OR "cytosine arabinase" OR cytovis OR dte101 OR iretin OR laracit OR novumtrax OR "u 19920 a" OR "u 19920a" OR u19920a OR udicil</p>   | 1 957  | 28 085 <sup>^</sup>                    |
| #25 | <p>(cisplatin* OR "cis-DDP" OR "cis DDP" OR Cismaplat OR "cis-platinum" OR "cis platinum" OR Platinoxan OR Platinol OR Briplatin OR Cisplatyl OR Cytosin OR Neoplatin OR Platamine OR Platiblastin OR Platinoxan OR "NSC-119875" OR "NSC 119875" OR Platino OR Platidiam OR biocisplatin OR biocisplatinum OR "cis platinous" OR "nk 801" OR "nk801" OR "nk-801" OR abiplatin OR blastolem OR "cddp ti" OR "cisplatin-ebewe" OR citoplatino OR cytoplatin OR cytosplat OR docistin OR elvecis OR kemoplat OR lederplatin OR "mpi 5010" OR mpi5010 OR niyaplat OR noveldexis OR platimine OR platinil OR "platinol-aq" OR platiran OR platistil OR platistin OR platosin OR randa OR romcis OR sicatem OR "spi 077" OR</p>   | 7 665  | 64 368 <sup>^</sup>                    |



| Nr  | Zapytanie  | Wyniki w bazie The Cochrane Library [ab, ti, kw] | Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw] |
|-----|--|--|--|
|     | tecnoptatin)   |  |  |
| #26 | #23 AND #24 AND #25  | 57   | 192                                    |
| #27 | DHAP   | 48   | 814 <sup>^</sup>                       |
| #28 | #26 OR #27   | 83   | 892                                    |
| #29 | #4 OR #7 OR #12 OR #18 OR #22 OR #28   | 114 798  | 654 757                                |
| #30 | ("stem cell" OR "stem cells" OR "mother cell" OR "mother cells" OR "progenitor cell" OR "progenitor cells" OR "Colony-Forming Unit" OR "Colony Forming Unit" OR "Colony-Forming Units" OR "Colony Forming Units" OR "precursor cell" OR "precursor cells")                     | 6 464  | 292 580                                |
| #31 | (transplant* OR graft OR SCT OR BMT OR HSCT OR homograft* OR allograft* OR "tissue and organ harvesting" OR "tissue and organ procurement" OR "allo implant" OR "allogenic implant" OR allotransplant)   | 28 258   | 639 503                                |
| #32 | #30 AND #31  | 3 744  | 95 653                                 |
| #33 | ("allo SCT" OR alloSCT OR "allo-SCT" OR "allo-HSCT" OR "allo HSCT" OR "allogeneic stem cell transplantation" OR "allogeneic haematopoietic stem cell transplantation" OR "allogeneic hematopoietic stem cell transplantation")   | 433  | 15 975                                 |
| #34 | #32 OR #33   | 3 752  | 96 216                                 |
| #35 | #29 OR #34   | 116 884  | 732 703                                |
| #36 | #3 AND #35   | 605 <sup>^^</sup>                                | 8 660                                  |
| #37 | study OR studies OR trial* OR trial OR random* OR randomised OR randomized OR controlled OR control OR prospectiv* OR comparativ* OR cohort* OR retrospectiv* OR observational OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow-up" OR "clinical trial" OR blind* OR mask* | n/d  | 10 594 428 <sup>^^</sup>               |
| #38 | #36 AND #37  | n/d  | 6 513                                  |

<sup>^</sup>zastosowano dodatkowo deskryptor tn

<sup>^^</sup>zastosowano dodatkowo deskryptor pt

<sup>^^^</sup>publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (579), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła (Cochrane Reviews – 12, Other Reviews – 4, Methods Studies – 1, Technology Assessments – 6, Economic Evaluations – 3)

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 02.03.2015 r.

### 14.3.3. II i III etap (ALCL)

**Tabela 111.**

**Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – II etap**

| Nr          | Zapytanie  | Wynik w bazie Medline [All Fields] | Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text] | Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw, #8 dodatkowo tn, #10 dodatkowo pt] |
|-------------|--|------------------------------------|--|---|
| <b>ALCL</b> |  |                                    |  |   |
| #1          | ("large cell lymphoma" OR "large cell lymphomas" OR "large-cell lymphoma" OR "large-cell lymphomas")   | 5 320                              | 205  | 6 038   |
| #2          | (anaplastic OR "CD30-positive anaplastic" OR "CD30 positive anaplastic" OR "CD30+ anaplastic")   | 15 199                             | 304  | 19 385  |
| #3          | #1 AND #2  | 2 927                              | 37   | 3 498   |
| #4          | ("Ki-1 lymphoma" OR "Ki 1 lymphoma" OR "Ki-1 lymphomas" OR "Ki 1 lymphomas" OR sALCL OR ALCL)  | 2 047                              | 32   | 2 434   |
| #5          | #3 OR #4   | 3 678                              | 47   | 4 081   |
| #6          | (refractory OR relaps* OR recurr* OR resistant)  | 975 755                            | 62 248   | 1 161 729   |
| #7          | #5 AND #6  | 610                                | 21   | 1 007   |
| #8          | (brentuximab OR adcetris OR "sgn 35" OR "sgn35" OR "sgn-35")   | 278                                | 16   | 808   |
| #9          | #7 AND #8  | 66                                 | 5 <sup>^</sup>                                 | 176   |
| #10         | (study OR studies OR trial* OR trial OR random* OR randomised OR randomized OR controlled OR control OR prospectiv* OR comparativ* OR cohort* OR retrospectiv* OR observational OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow-up" OR "clinical trial" OR blind* OR mask*) | 10 883 317                         | n/d  | 10 594 428  |
| #11         | #9 AND #10   | 52                                 | n/d  | 145   |

<sup>^</sup> publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (2)

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 02.03.2015 r.

**Tabela 112.**

**Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap**

| Nr          | Zapytanie  | Wynik w bazie Medline <sup>^</sup> |
|-------------|--|------------------------------------|
| <b>ALCL</b> |  |                                    |
| #1          | ("Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic" [Mesh])  | 1 341                              |
| #2          | ("large cell lymphoma" [TIAB] OR "large cell lymphomas" [TIAB] OR "large-cell lymphoma" [TIAB] OR "large-cell lymphomas" [TIAB]) | 4 700                              |
| #3          | (anaplastic [TIAB] OR "CD30-positive anaplastic" [TIAB] OR "CD30 positive anaplastic" [TIAB] OR "CD30+ anaplastic" [TIAB])       | 14 567                             |
| #4          | #2 AND #3  | 2 565                              |

| Nr  | Zapytanie  | Wynik w bazie Medline <sup>^</sup> |
|-----|--|------------------------------------|
| #5  | ("Ki-1 lymphoma" [TIAB] OR "Ki 1 lymphoma" [TIAB] OR "Ki-1 lymphomas" [TIAB] OR "Ki 1 lymphomas" [TIAB] OR sALCL [TIAB] OR ALCL [TIAB])  | 2 028                              |
| #6  | #4 OR #5   | 3 364                              |
| #7  | #1 OR #6   | 3 653                              |
| #8  | (refractory [TIAB] OR relaps* [TIAB] OR recurr* [TIAB] OR resistant [TIAB])  | 888 280                            |
| #9  | #7 AND #8  | 576                                |
| #10 | (Chemotherapy [TIAB] OR "drug therapy" [TIAB] OR chemotherapeutic* [TIAB] OR chemo [TIAB] OR CHT [TIAB] OR antineoplastic* [TIAB] OR "anti neoplastic" [TIAB] OR anticancer [TIAB] OR "anti cancer" [TIAB] OR antitumor [TIAB] OR antitumour [TIAB] OR anticancerogen* [TIAB] OR anticarcinogen* [TIAB] OR carcinostatic [TIAB] OR "tumor inhibitor" [TIAB])   | 440 609                            |
| #11 | "bendamustine" [Supplementary Concept]   | 361                                |
| #12 | (Bendamustin* [TIAB] OR levact [TIAB] OR cytotasan* [TIAB] OR "Zimet 3393" [TIAB] OR "Zimet-3393" [TIAB] OR Ribomustin [TIAB] OR ribosepharm [TIAB] OR Treanda [TIAB] OR "IMET 3393" [TIAB] OR "IMET-3393" [TIAB] OR "cimet 3393" [TIAB])  | 557                                |
| #13 | #11 OR #12   | 602                                |
| #14 | "gemcitabine" [Supplementary Concept]  | 7 672                              |
| #15 | (Gemcitabin* [TIAB] OR dFdCyd [TIAB] OR dFdC [TIAB] OR "LY 188011" [TIAB] OR "LY-188011" [TIAB] OR LY188011 [TIAB] OR Gemzar [TIAB] OR gemcite [TIAB])   | 10 346                             |
| #16 | #14 OR #15   | 11 251                             |
| #17 | #13 OR #16   | 11 835                             |
| #18 | "vinorelbine" [Supplementary Concept]  | 2 298                              |
| #19 | (Vinorelbin* [TIAB] OR Nevalbine [TIAB] OR Vinorelbin [TIAB] OR "KW 2307" [TIAB] OR "KW-2307" [TIAB] OR navelbin* [TIAB] OR NVB [TIAB] OR VNB [TIAB] OR vinbine [TIAB] OR vinelbine [TIAB])  | 3 306                              |
| #20 | #18 OR #19   | 3 653                              |
| #21 | "Doxorubicin" [Mesh]   | 43 706                             |
| #22 | Doxorubicin* [TIAB] OR Rubex [TIAB] OR Adrimedac [TIAB] OR Caelyx [TIAB] OR caelix [TIAB] OR "caelyx/doxil" [TIAB] OR carcinocin [TIAB] OR "DOX-SL" [TIAB] OR "DOX SL" [TIAB] OR Doxil [TIAB] OR "DOXO-cell" [TIAB] OR "DOXO cell" [TIAB] OR Doxolem [TIAB] OR "doxor lyo" [TIAB] OR Doxotec [TIAB] OR doxorubin [TIAB] OR evacet [TIAB] OR Farmiblastina [TIAB] OR Myocet [TIAB] OR Onkodox [TIAB] OR Ribodoxo [TIAB] OR rastocin [TIAB] OR resmycin [TIAB] OR sarcodoxome [TIAB] OR Adriablastin* [TIAB] OR Adriblastin* [TIAB] OR adriamycin* [TIAB] OR adriamicin* [TIAB] OR adriacin [TIAB] OR adrim [TIAB] OR adrubicin [TIAB] OR amminac [TIAB] OR dextrorubicin [TIAB] OR lipodox [TIAB] OR "nsc 123127" [TIAB] OR nsc123127 [TIAB] OR "nsc-123127" [TIAB] OR rubidox [TIAB] OR "tlc d 99" [TIAB] OR "fi 106" [TIAB] OR fi106 [TIAB] OR ifadox [TIAB] OR "rp 25253" [TIAB] OR rp25253 [TIAB] | 42 781                             |
| #23 | #21 OR #22   | 58 399                             |
| #24 | #16 AND #20 AND #23  | 119                                |
| #25 | GVD [TIAB]   | 197                                |
| #26 | #24 OR #25   | 313                                |
| #27 | "Ifosfamide" [Mesh]  | 4 284                              |
| #28 | (ifosfamide [TIAB] OR "asta z 4942" [TIAB] OR "asta z4942" [TIAB] OR asta24942 [TIAB] OR asta4942 [TIAB] OR "asta 2 4942" [TIAB] OR asta 24942 [TIAB] OR "asta 4942" [TIAB] OR cuantil [TIAB] OR farmamide [TIAB] OR cyfos [TIAB] OR ifex [TIAB])  | 3 577                              |

| Nr  | Zapytanie  | Wynik w bazie Medline <sup>^</sup> |
|-----|--|------------------------------------|
|     | OR "ifex/mesnex" [TIAB] OR "ifo-cell" [TIAB] OR ifolem [TIAB] OR ifoxan [TIAB] OR mesnex [TIAB] OR ifomide [TIAB] OR ifosfamid [TIAB] OR iphosphamide [TIAB] OR ipamide [TIAB] OR iphox [TIAB] OR isofosfamide [TIAB] OR isophosphamide [TIAB] OR isocyclophosphamide [TIAB] OR isoendoxan [TIAB] OR "Iso-Endoxan" [TIAB] OR mitoxana [TIAB] OR "nsc 109724" [TIAB] OR nsc109724 [TIAB] OR "nsc-109724" [TIAB] OR Endoxan [TIAB] OR Holoxan [TIAB] OR tronoxal [TIAB] OR "NSC-109,724" [TIAB] OR "NSC 109,724" [TIAB] OR "NSC109,724" [TIAB] OR "NSC-109724" [TIAB] OR "NSC 109724" [TIAB] OR NSC109724 [TIAB] OR Naxamide [TIAB] OR IFF [TIAB] OR IFO [TIAB] OR IFX [TIAB] OR IPP [TIAB] OR "mjf 9325" [TIAB] OR mjf9325 [TIAB] OR "z 4942" [TIAB] OR z4942 [TIAB])   |                                    |
| #29 | #27 OR #28   | 7 486                              |
| #30 | "Carboplatin" [Mesh]   | 9 196                              |
| #31 | (carboplat* [TIAB] OR Cycloplatin [TIAB] OR blastocarb [TIAB] OR carbotec [TIAB] OR carplan [TIAB] OR CBDCA [TIAB] OR Eracar [TIAB] OR erbakar [TIAB] OR "jm 8" [TIAB] OR "jm-8" [TIAB] OR jm8 [TIAB] OR ifacap [TIAB] OR kemocarb [TIAB] OR oncocarbin [TIAB] OR paraplatin* [TIAB] OR "paraplatin-aq" [TIAB] OR Carbosin [TIAB] OR Neocarbo [TIAB] OR "NSC-241240" [TIAB] OR "NSC 241240" [TIAB] OR NSC241240 [TIAB] OR Platinwas [TIAB] OR Ribocarbo [TIAB] OR Nealorin [TIAB] OR boplatex [TIAB])  | 11 423                             |
| #32 | #30 OR #31   | 13 519                             |
| #33 | "Etoposide" [Mesh]   | 14 504                             |
| #34 | (Etoposid* [TIAB] OR eposide [TIAB] OR Toposar [TIAB] OR topresid [TIAB] OR vepesid* [TIAB] OR "Vepeside-Sandoz" [TIAB] OR Lastet [TIAB] OR "lastet-s" [TIAB] OR EPEG [TIAB] OR Exitop [TIAB] OR "NSC-141540" [TIAB] OR "NSC 141540" [TIAB] OR NSC141540 [TIAB] OR Onkoposid [TIAB] OR Riboposid [TIAB] OR "VP 16-213" [TIAB] OR "vp16-213" [TIAB] OR vp16213 [TIAB] OR "VP 16213" [TIAB] OR "VP-16" [TIAB] OR "VP 16" [TIAB] OR VP16 [TIAB] OR "vp-tec" [TIAB] OR Celltop [TIAB] OR citodox [TIAB] OR Eposin [TIAB] OR epsidox [TIAB] OR Etomedac [TIAB] OR etomedec [TIAB] OR EPS [TIAB] OR etopophos [TIAB] OR etophos [TIAB] OR etopol [TIAB] OR etopos [TIAB] OR etosid [TIAB] OR etopoxan [TIAB] OR "Eto-GRY" [TIAB] OR "Eto GRY" [TIAB] OR "nk 171" [TIAB] OR nk171 [TIAB] OR "nk-171" [TIAB] OR nexvep [TIAB] OR posid [TIAB] OR vespil [TIAB])  | 12 215                             |
| #35 | #33 OR #34   | 24 583                             |
| #36 | #29 AND #32 AND #35  | 463                                |
| #37 | ICE [TIAB]   | 21 888                             |
| #38 | #36 OR #37   | 22 183                             |
| #39 | "Prednisone" [Mesh]  | 34 774                             |
| #40 | (Prednison* [TIAB] OR Dehydrocortisone [TIAB] OR Winpred [TIAB] OR Cortancyl [TIAB] OR Panafcort [TIAB] OR paracort [TIAB] OR pehacort [TIAB] OR Cutason [TIAB] OR Dacortin [TIAB] OR dacorten [TIAB] OR decortin* [TIAB] OR Decortisyl [TIAB] OR "de cortisyl" [TIAB] OR decortancyl [TIAB] OR dekortin [TIAB] OR Deltasone [TIAB] OR delitison [TIAB] OR "dellacort a" [TIAB] OR Encorton* [TIAB] OR Enkortolon [TIAB] OR enkorton [TIAB] OR Meticorten [TIAB] OR meticortine [TIAB] OR nisona [TIAB] OR Orasone [TIAB] OR orisane [TIAB] OR Panasol [TIAB] OR Prednidib [TIAB] OR "prednicen-m" [TIAB] OR prednicorm [TIAB] OR prednicot [TIAB] OR Predniment [TIAB] OR pronison* [TIAB] OR pronizone [TIAB] OR "Predni Tablinen" [TIAB] OR prednitone [TIAB] OR precort* [TIAB] OR pulmison [TIAB] OR rayos [TIAB] OR Rectodelt [TIAB] OR Ultracorten [TIAB] OR ertilone [TIAB] OR servisone [TIAB] OR Sone [TIAB] OR Sterapred [TIAB] OR steerometz [TIAB] OR ancortone [TIAB] OR "Apo-Prednisone" [TIAB] OR Cortan [TIAB] OR "delta cortisone" [TIAB] OR "delta-cortisone" [TIAB] OR deltacortisone [TIAB] OR deltacorten* [TIAB] OR deltacortone [TIAB] OR deltra [TIAB] OR "delta cortelan" [TIAB] OR "delta dome" [TIAB] OR "delta e" [TIAB] OR "delta prenovis" [TIAB] OR "delta-dome" [TIAB] OR deltison* [TIAB] OR "di-adreson" [TIAB] OR "di adreson" [TIAB] OR diadreson [TIAB] OR drazone [TIAB] OR fernisone [TIAB]) | 23 257                             |

| Nr  | Zapytanie  | Wynik w bazie Medline <sup>^</sup> |
|-----|--|------------------------------------|
|     | OR insone [TIAB] OR hostacortin [TIAB] OR kortancyl [TIAB] OR lodotra [TIAB] OR "Liquid Pred" [TIAB] OR biocortone [TIAB] OR colisone [TIAB] OR cortidelt [TIAB] OR cortiprex [TIAB] OR "me-korti" [TIAB] OR meprison [TIAB] OR metacortandracin [TIAB] OR "nsc 10023" [TIAB] OR "nsc-10023" [TIAB] OR nsc10023 [TIAB])  |                                    |
| #41 | #39 OR #40   | 46 823                             |
| #42 | #16 AND #20 AND #29 AND #41  | 6                                  |
| #43 | IGEV [TIAB]  | 9                                  |
| #44 | #42 OR #43   | 13                                 |
| #45 | "Dexamethasone" [Mesh]   | 44 355                             |
| #46 | (Dexameth* [TIAB] OR Methylfluorprednisolone [TIAB] OR Hexadecadrol [TIAB] OR Decaject [TIAB] OR "Decaject-L.A." [TIAB] OR oradexon* [TIAB] OR Decameth [TIAB] OR Decaspray [TIAB] OR Hexadrol [TIAB] OR Dexpak [TIAB] OR azium [TIAB] OR colofam [TIAB] OR decadron* [TIAB] OR decaesadriol [TIAB] OR decamethasone [TIAB] OR dectancyl [TIAB] OR deltafluorene [TIAB] OR deronil [TIAB] OR dexacort* [TIAB] OR dexameson* [TIAB] OR dexametason* [TIAB] OR dexan* [TIAB] OR dexascheroson [TIAB] OR dexason* [TIAB] OR dexone [TIAB] OR fluorocort [TIAB] OR fortecortin [TIAB] OR gammacorten* [TIAB] OR isopto [TIAB] OR "isopto-dex" [TIAB] OR maxidex [TIAB] OR millicorten* [TIAB] OR "mk 125" [TIAB] OR optocortinol [TIAB] OR [TIAB] OR orgadrone [TIAB] OR policort [TIAB] OR posurdex [TIAB] OR tablinen [TIAB] OR adrecort [TIAB] OR adrenocot [TIAB] OR "aeroseb dex" [TIAB] OR "aeroseb-dex" [TIAB] OR aflucoson* [TIAB] OR alfalyl [TIAB] OR anaflogistico [TIAB] OR arcodexan* [TIAB] OR artrosone [TIAB] OR bidexol [TIAB] OR calonat [TIAB] OR cebedex [TIAB] OR cetadexon [TIAB] OR corsona [TIAB] OR cortastat [TIAB] OR cortidex [TIAB] OR cortidexason [TIAB] OR cortidron* [TIAB] OR cortisumman [TIAB] OR dacortin* [TIAB] OR dalalone [TIAB] OR danasone [TIAB] OR "de-sone la" [TIAB] OR decacortin [TIAB] OR decadelton* [TIAB] OR decaderm [TIAB] OR decadion [TIAB] OR decadrone [TIAB] OR decasone [TIAB] OR decasterolone [TIAB] OR decdan [TIAB] OR decilone [TIAB] OR decofluor [TIAB] OR decaflor [TIAB] OR delladec [TIAB] OR deltafluoren [TIAB] OR dergramin [TIAB] OR desacort* [TIAB] OR desadrene [TIAB] OR desalark [TIAB] OR desameton* [TIAB] OR desigron [TIAB] OR "dexa cortisy" [TIAB] OR "dexa dabrosan" [TIAB] OR "dexa korti" [TIAB] OR "dexa scherosan" [TIAB] OR scherozon* [TIAB] OR "dexa-p" [TIAB] OR "dexacen 4" [TIAB] OR "dexacen-4" [TIAB] OR dexachel [TIAB] OR dexadabrosan [TIAB] OR dexadecadrol [TIAB] OR dexadrol [TIAB] OR dexagel [TIAB] OR dexagen [TIAB] OR dexahelvacort [TIAB] OR dexakorti [TIAB] OR dexalien [TIAB] OR dexalocal [TIAB] OR dexame [TIAB] OR dexamecortin [TIAB] OR dexamonozon [TIAB] OR dexapot [TIAB] OR dexascherozon* [TIAB] OR dixinoral [TIAB] OR dexionil [TIAB] OR dexmethsone [TIAB] OR dexona [TIAB] OR dextelan [TIAB] OR dextrasona [TIAB] OR dezone [TIAB] OR dibasona [TIAB] OR 341etrospective [TIAB] OR esacortene [TIAB] OR "ex s1" [TIAB] OR exadion* [TIAB] OR firmalone [TIAB] OR fluormone [TIAB] OR fluorodelt [TIAB] OR grosodexon* [TIAB] OR hexadecadiol [TIAB] OR hexadiol [TIAB] OR isnacort [TIAB] OR "isopto-maxidex" [TIAB] OR isoptodex [TIAB] OR isoptomaxidex [TIAB] OR "lokalison f" [TIAB] OR loverine [TIAB] OR luxazone [TIAB] OR marvidione [TIAB] OR mediamethasone [TIAB] OR megacortin [TIAB] OR mephameson* [TIAB] OR metasolon* [TIAB] OR methazon* [TIAB] OR "metisone lafi" [TIAB] OR mexasone [TIAB] OR mk125 [TIAB] OR mymethasone [TIAB] OR neoforderx [TIAB] OR neoforderx [TIAB] OR nisomethasone [TIAB] OR novocort [TIAB] OR "nsc 34521" [TIAB] OR nsc34521 [TIAB] OR "oftan-dexa" [TIAB] OR optocorten [TIAB] OR oradexan [TIAB] OR ozurdex [TIAB] OR pidexon [TIAB] OR "predni-f" [TIAB] OR "prednisolone f" [TIAB] OR predexon* [TIAB] OR sanamethasone [TIAB] OR santenson [TIAB] OR santeson [TIAB] OR sawasone [TIAB] OR solure [TIAB] OR spoloven [TIAB] OR sterasone [TIAB] OR thilodexine [TIAB] OR triamcimetil [TIAB] OR vexamet [TIAB] OR visumetazone [TIAB] OR visumethazone [TIAB]) | 46 139                             |
| #47 | #45 OR #46   | 59 956                             |
| #48 | "Cytarabine" [Mesh]  | 13 154                             |

| Nr  | Zapytanie  | Wynik w bazie Medline <sup>^</sup> |
|-----|--|------------------------------------|
| #49 | cytarabin* [TIAB] OR "ARA-C" [TIAB] OR "ara C" [TIAB] OR araC [TIAB] OR alcysten [TIAB] OR alexan [TIAB] OR cytosar [TIAB] OR depocyt* [TIAB] OR tarabine [TIAB] OR nsc63878 [TIAB] OR "nsc 63878" [TIAB] OR "nsc-63878" [TIAB] OR arabinofuranosyl* [TIAB] OR arabinoside [TIAB] OR arabinosine [TIAB] OR arabinosyl [TIAB] OR arabinosylcytosine [TIAB] OR aracytidine [TIAB] OR aracytin* [TIAB] OR citarabin* [TIAB] OR cycloide [TIAB] OR cytoarabine [TIAB] OR arabinofuranoside [TIAB] OR arabinonucleoside [TIAB] OR arabinose [TIAB] OR "dtc 101" [TIAB] OR Cytonal [TIAB] OR "beta-Ara C" [TIAB] OR "Cytosar-U" [TIAB] OR CytosarU [TIAB] OR arabinocytosil [TIAB] OR arabitin [TIAB] OR cyclocide [TIAB] OR cytarabide [TIAB] OR cytarbine [TIAB] OR cytarine [TIAB] OR "cytosa u" [TIAB] OR "cytosar-u" [TIAB] OR "cytosine arabinase" [TIAB] OR cytovis [TIAB] OR dtc101 [TIAB] OR iretin [TIAB] OR laracit [TIAB] OR novumtrax [TIAB] OR "u 19920 a" [TIAB] OR "u 19920a" [TIAB] OR u19920a [TIAB] OR udicil [TIAB]  | 20 795                             |
| #50 | #48 OR #49   | 25 779                             |
| #51 | "Cisplatin" [Mesh]   | 41 152                             |
| #52 | (cisplatin* [TIAB] OR "cis-DDP" [TIAB] OR "cis DDP" [TIAB] OR Cismaplat [TIAB] OR "cis-platinum" [TIAB] OR "cis platinum" [TIAB] OR Platinoxan [TIAB] OR Platinol [TIAB] OR Briplatin [TIAB] OR Cisplatyl [TIAB] OR Cytosin [TIAB] OR Neoplatin [TIAB] OR Platamine [TIAB] OR Platiblastin [TIAB] OR Platinex [TIAB] OR "NSC-119875" [TIAB] OR "NSC 119875" [TIAB] OR Platino [TIAB] OR Platidiam [TIAB] OR biocysplatinum [TIAB] OR biocisplatinum [TIAB] OR "cis platinous" [TIAB] OR "nk 801" [TIAB] OR "nk801" [TIAB] OR "nk-801" [TIAB] OR abiplatin [TIAB] OR blastolem [TIAB] OR "cddp ti" [TIAB] OR "cisplatin-ebewe" [TIAB] OR citoplatino [TIAB] OR cytoplatin [TIAB] OR cytosplat [TIAB] OR docistin [TIAB] OR elvecis [TIAB] OR kemoplat [TIAB] OR lederplatin [TIAB] OR "mpi 5010" [TIAB] OR mpi5010 [TIAB] OR niyaplat [TIAB] OR noveldexis [TIAB] OR platimine [TIAB] OR platinil [TIAB] OR "platinol-aq" [TIAB] OR platiran [TIAB] OR platistil [TIAB] OR platistin [TIAB] OR platosin [TIAB] OR randa [TIAB] OR romcis [TIAB] OR sicateam [TIAB] OR "spi 077" [TIAB] OR tecnoplatin [TIAB]) | 47 364                             |
| #53 | #51 OR #52   | 58 082                             |
| #54 | #47 AND #50 AND #53  | 199                                |
| #55 | DHAP [TIAB]  | 497                                |
| #56 | #54 OR #55   | 615                                |
| #57 | #10 OR #17 OR #26 OR #38 OR #44 OR #56   | 466 684                            |
| #58 | ("stem cell" [TIAB] OR "stem cells" [TIAB] OR "mother cell" [TIAB] OR "mother cells" [TIAB] OR "progenitor cell" [TIAB] OR "progenitor cells" [TIAB] OR "Colony-Forming Unit" [TIAB] OR "Colony Forming Unit" [TIAB] OR "Colony-Forming Units" [TIAB] OR "Colony Forming Units" [TIAB] OR "precursor cell" [TIAB] OR "precursor cells" [TIAB])   | 212 802                            |
| #59 | (transplant* [TIAB] OR graft [TIAB] OR SCT [TIAB] OR BMT [TIAB] OR HSCT [TIAB] OR homograft* [TIAB] OR allograft* [TIAB] OR "tissue and organ harvesting" [TIAB] OR "tissue and organ procurement" [TIAB] OR "allo implant" [TIAB] OR "allograft implant" [TIAB] OR allotransplant [TIAB])   | 479 495                            |
| #60 | #58 AND #59  | 59 430                             |
| #61 | ("auto SCT" [TIAB] OR autoSCT [TIAB] OR "auto-SCT" [TIAB] OR "auto-HSCT" [TIAB] OR "auto HSCT" [TIAB] OR "autoHSCT" [TIAB] OR "autologous stem cell transplantation" [TIAB] OR "autologous haematopoietic stem cell transplantation" [TIAB] OR "autologous hematopoietic stem cell transplantation" [TIAB] OR "Autologous Transplant" [TIAB] OR "Autologous Transplants" [TIAB] OR "autologous stem cell therapy" [TIAB] OR "autologous peripheral blood stem cell transplantation" [TIAB])  | 6 099                              |
| #62 | #60 OR #61   | 59 913                             |
| #63 | #57 OR #62   | 516 562                            |
| #64 | #9 AND #63   | 267                                |

| Nr  | Zapytanie   | Wynik w bazie Medline <sup>^</sup> |
|-----|---|------------------------------------|
| #65 | study [TIAB] OR studies [TIAB] OR trial* [TIAB] OR trial [TIAB] OR random* [TIAB] OR randomised [TIAB] OR randomized [TIAB] OR controlled [TIAB] OR control [TIAB] OR prospectiv* [TIAB] OR comparativ* [TIAB] OR cohort* [TIAB] OR retrospectiv* [TIAB] OR observational [TIAB] OR "cross-sectional" [TIAB] OR "cross sectional" [TIAB] OR "follow-up" [TIAB] OR "clinical trial" [TIAB] OR blind [TIAB] OR mask* [TIAB] | 8 664 087                          |
| #66 | study [PT] OR studies [PT] OR trial* [PT] OR trial [PT] OR random* [PT] OR randomised [PT] OR randomized [PT] OR controlled [PT] OR control [PT] OR prospectiv* [PT] OR comparativ* [PT] OR cohort* [PT] OR retrospectiv* [PT] OR observational [PT] OR "cross-sectional" [PT] OR "cross sectional" [PT] OR "follow-up" [PT] OR "clinical trial" [PT] OR blind [PT] OR mask* [PT]   | 786 033                            |
| #67 | #65 OR #66  | 87 87 640                          |
| #68 | #64 AND #67   | 168                                |

<sup>^</sup>zastosowane deskryptory: TIAB (ang. *title abstract* – tytuł i streszczenie), PT (ang. *publication type* – typ publikacji)

Zródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 02.03.2015 r.

### Tabela 113.

#### Strategia wyszukiwania w bazach The Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap

| Nr          | Zapytanie   | Wyniki w bazie The Cochrane Library [ab, ti, kw]** | Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw] |
|-------------|---|--|--|
| <b>ALCL</b> |   |  |  |
| #1          | ("large cell lymphoma" OR "large cell lymphomas" OR "large-cell lymphoma" OR "large-cell lymphomas")  | 190  | 6 038                                  |
| #2          | (anaplastic OR "CD30-positive anaplastic" OR "CD30 positive anaplastic" OR "CD30+ anaplastic")  | 265  | 19 385                                 |
| #3          | #1 AND #2   | 31   | 3 498                                  |
| #4          | ("Ki-1 lymphoma" OR "Ki 1 lymphoma" OR "Ki-1 lymphomas" OR "Ki 1 lymphomas" OR sALCL OR ALCL)   | 28   | 2 434                                  |
| #5          | #3 OR #4  | 40   | 4 081                                  |
| #6          | (refractory OR relaps* OR recurr* OR resistant)   | 56 459   | 1 161 729                              |
| #7          | #5 AND #6   | 15   | 1 007                                  |
| #8          | (chemotherapy OR "drug therapy" OR chemotherapeutic* OR chemo OR CHT OR antineoplastic* OR "anti neoplastic" OR anticancer OR "anti cancer" OR antitumor OR antitumour OR anticancerogen* OR anticarcinogen* OR carcinostatic OR "tumor inhibitor") | 113 449  | 624 368                                |
| #9          | (Bendamustin* OR levact OR cytostasan* OR "Zimet 3393" OR "Zimet-3393" OR Ribomustin OR ribosepharm OR Treanda OR "IMET 3393" OR "IMET-3393" OR "cimet 3393")   | 77   | 1 726 <sup>^</sup>                     |
| #10         | (Gemcitabin* OR dFdCyd OR dFdC OR "LY 188011" OR "LY-188011" OR LY188011 OR Gemzar OR gemcite)  | 1 857  | 17 615 <sup>^</sup>                    |
| #11         | #9 OR #10   | 1 934  | 19 295                                 |
| #12         | (Vinorelbin* OR Nevalbine OR Vinorelbin OR "KW 2307" OR "KW-2307" OR navelbin* OR NVB OR VNB OR vinbine OR vinelbine)   | 872  | 5 674 <sup>^</sup>                     |

| Nr  | Zapytanie   | Wyniki w bazie The Cochrane Library [ab, ti, kw]** | Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw] |
|-----|---|--|--|
| #13 | Doxorubicin* OR Rubex OR Adrimedac OR Caelyx OR caelix OR "caelyx/doxil" OR carcinocin OR "DOX-SL" OR "DOX SL" OR Doxil OR "DOXO-cell" OR "DOXO cell" OR Doxolem OR "doxor Iyo" OR Doxotec OR doxorubin OR evacet OR Farmiblastina OR Myocet OR Onkodox OR Ribodoxo OR rastocin OR resmycin OR sarcodoxome OR Adriablastin* OR Adriblastin* OR adriamycin* OR adriamicin* OR adriacin OR adrim OR adrubicin OR amminac OR dexorubicin OR lipodox OR "nsc 123127" OR nsc123127 OR "nsc-123127" OR rubidox OR "tlc d 99" OR "fi 106" OR fi106 OR ifadox OR "rp 25253" OR rp25253  | 5 521  | 62 954 <sup>^</sup>                    |
| #14 | #10 AND #12 AND #13   | 25   | 235                                    |
| #15 | GVD   | 5  | 181 <sup>^</sup>                       |
| #16 | #14 OR #15  | 29   | 407                                    |
| #17 | (ifosphamide OR "asta z 4942" OR "asta z4942" OR asta24942 OR asta4942 OR "asta 2 4942" OR asta 24942 OR "asta 4942" OR cuantil OR farmamide OR cyfos OR ifex OR "ifex/mesnex" OR "ifo-cell" OR ifolem OR ifoxan OR mesnex OR ifomide OR ifosfamid OR iphosphamide OR ipamide OR iphox OR isofosfamide OR isophosphamide OR isocyclophosphamide OR isoendoxan OR "Iso-Endoxan" OR mitoxana OR "nsc 109724" OR nsc109724 OR "nsc-109724" OR Endoxan OR Holoxan OR tronoxal OR "NSC-109,724" OR "NSC 109,724" OR NSC109,724 OR "NSC-109724" OR "NSC 109724" OR "NSC109724" OR Naxamide OR IFF OR IFO OR IFX OR IPP OR "mjf 9325" OR mjf9325 OR "z 4942" OR z4942)                                 | 230  | 10 818 <sup>^</sup>                    |
| #18 | (carboplat* OR Cycloplatin OR blastocarb OR carbotec OR carplan OR CBDCA OR Eracar OR erbakar OR "jm 8" OR "jm-8" OR jm8 OR ifacap OR kemocarb OR oncocarbin OR paraplatin* OR "paraplatin-aq" OR Carbosin OR Neocarbo OR "NSC-241240" OR "NSC 241240" OR NSC241240 OR Platinwas OR Ribocarbo OR Nealorin OR boplatex)  | 2 714  | 18 146 <sup>^</sup>                    |
| #19 | (Etoposid* OR eposide OR Toposar OR topresid OR vepesid* OR "Vepeside-Sandoz" OR Lastet OR "lastet-s" OR EPEG OR Exitop OR "NSC-141540" OR "NSC 141540" OR NSC141540 OR Onkoposid OR Riboposid OR "VP 16-213" OR "vp16-213" OR vp16213 OR "VP 16213" OR "VP-16" OR "VP 16" OR VP16 OR "vp-tec" OR Celltop OR citodox OR Eposin OR epsidox OR Etomedac OR etomedec OR EPS OR etopophos OR etophos OR etopol OR etopos OR etosid OR etopoxan OR "Eto-GRY" OR "Eto GRY" OR "nk 171" OR nk171 OR "nk-171" OR nexvep OR posid OR vespide)  | 3 121  | 40 906 <sup>^</sup>                    |
| #20 | #17 AND #18 AND #19   | 4  | 132                                    |
| #21 | ICE   | 874  | 24 621 <sup>^</sup>                    |
| #22 | #20 OR #21  | 876  | 24 729                                 |
| #23 | (Prednison* OR Dehydrocortisone OR Winpred OR Cortancyl OR Panafcort OR paracort OR pehacort OR Cutason OR Dacortin OR dacorten OR decortin* OR Decortisyl OR "de cortisyl" OR decortancyl OR dekortin OR Deltasone OR delitisona OR "dellacort a" OR Encorton* OR Enkorton OR enkorton OR Meticorten OR meticortine OR nisona OR Orasone OR orisane OR Panasol OR Prednidib OR "prednicen-m" OR prednicorm OR prednicot OR Predniment OR pronison* OR pronizone OR "Predni Tablinen" OR prednitone OR precort* OR pulmison OR rayos OR Rectodelt OR Ultracorten OR urtilone OR servisone OR Sone OR Sterapred OR steerometz OR ancortone OR "Apo-Prednisone" OR Cortan OR "delta cortisone" OR | 5 546  | 36 123 <sup>^</sup>                    |



| Nr  | Zapytanie   | Wyniki w bazie The Cochrane Library [ab, ti, kw]** | Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw] |
|-----|---|--|--|
|     | "delta-cortisone" OR deltacortisone OR deltacorten* OR deltacortone OR deltra OR "delta cortelan" OR "delta dome" OR "delta e" OR "delta prenovis" OR "delta-dome" OR deltison* OR "di-adreson" OR "di adreson" OR diadreson OR drazone OR fernisone OR insone OR hostacortin OR kortancyl OR lodotra OR "Liquid Pred" OR biocortone OR colisone OR cortidelt OR cortiprex OR "me-korti" OR meprison OR metacortandracin OR "nsc 10023" OR "nsc-10023" OR nsc10023)   |  |  |
| #24 | #10 AND #12 AND #17 AND #23   | 0  | 1                                      |
| #25 | IGEV  | 0  | 81 <sup>^</sup>                        |
| #26 | #24 OR #25  | 0  | 82                                     |
| #27 | (Dexameth* OR Methylfluorprednisolone OR Hexadecadrol OR Decaject OR "Decaject-L.A." OR Oradexon* OR Decameth OR Decaspray OR Hexadrol OR Dexpak OR azium OR colofom OR decadron* OR decaesadril OR decamethasone OR dectancyl OR deltafluorene OR deronil OR dexacort* OR dexameson* OR dexametason* OR dexan* OR dexascheroson OR dexason* OR dexone OR fluorocort OR fortacortin OR gammacorten* OR isopto OR "isopto-dex" OR maxidex OR millicorten* OR "mk 125" OR optocortinol OR orgadron OR policort OR posurdex OR tablinen OR adrecort OR adrenocot OR "aeroseb dex" OR "aeroseb-dex" OR aflucoson* OR alfalyl OR anaflogistico OR arcodexan* OR artrosone OR bidexol OR calonat OR cebedex OR cetadexon OR corsona OR cortastat OR cortidex OR cortidexason OR cortidron* OR cortisumman OR dacortin* OR dalalone OR danasone OR "de-sona la" OR decacortin OR decadelton* OR decaderm OR decadion OR decadrin OR decason OR decasone OR decasterolone OR decdan OR decilone OR decofluor OR decaort OR delladec OR deltafluoren OR dergramin OR desacort* OR desadrene OR desalark OR desameton* OR desigdrin OR "dexa cortisyl" OR "dexa dabrosan" OR "dexa korti" OR "dexa scherosan" OR scherozon* OR "dexa-p" OR "dexacen 4" OR "dexacen-4" OR dexachel OR dexadabrosan OR dexadecadrol OR dexadrol OR dexagel OR dexagen OR dexahelvacort OR dexakorti OR dexalien OR dexalocal OR dexame OR dexamecortin OR dexamazon OR dexapot OR dexascherozon* OR dexinoral OR dexionil OR dexmethsone OR dexona OR dextelan OR dextrason OR dezone OR dibasona OR doxamethasone OR esacortene OR "ex s1" OR exadion* OR firmalone OR fluormone OR fluorodelt OR grosodexon* OR hexadecadiol OR hexadiol OR isnacort OR "isopto-maxidex" OR isoptodex OR isoptomaxidex OR "lokalison f" OR loverine OR luxazone OR marvidione OR mediamethasone OR megacortin OR mephameson* OR metasolon* OR methazon* OR "metisone lafi" OR mexasone OR mk125 OR mymethasone OR neoforderx OR neofordex OR nisomethasone OR novocort OR "nsc 34521" OR nsc34521 OR "oftan-dexa" OR optocorten OR oradexan OR ozurdex OR pidexon OR "predni-f" OR "prednisolone f" OR prodexon* OR sanamethasone OR santenson OR santeson OR sawasone OR solure OR spoloven OR sterasone OR thilodexine OR triamcimetil OR vexamet OR visumetazone OR visumethazone) | 4 982  | 61 128 <sup>^</sup>                    |
| #28 | (cytarabin* OR "ARA-C" OR "ara C" OR araC OR alcysten OR alexan OR cytosar OR depocyt* OR tarabine OR nsc63878 OR "nsc 63878" OR "nsc-63878" OR arabinofuranosyl* OR arabinoside OR arabinosine OR arabinosyl OR arabinosylcytosine OR aracytidine OR aracytin* OR citarabin* OR cyclocide OR cytoarabine OR arabinofuranoside OR arabinonucleoside OR arabinose OR "dtc 101" OR Cytosal OR "beta-Ara C" OR "Cytosar-U" OR CytosalU OR arabinocytosil OR arabitin OR cyclocide OR cytarabide OR cytarbine   | 1 957  | 28 085 <sup>^</sup>                    |

| Nr  | Zapytanie   | Wyniki w bazie The Cochrane Library [ab, ti, kw]** | Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw] |
|-----|---|--|--|
|     | OR cytarine OR "cytosa u" OR "cytosar-u" OR "cytosine arabinase" OR cytovis OR dtc101 OR iretin OR laracit OR novumtrax OR "u 19920 a" OR "u 19920a" OR u19920a OR udicil)  |  |  |
| #29 | (cisplatin* OR "cis-DDP" OR "cis DDP" OR Cismaplat OR "cis-platinum" OR "cis platinum" OR Platinoxan OR Platinol OR Briplatin OR Cisplatyl OR Cytosin OR Neoplatin OR Platamine OR Platiblastin OR Platinex OR "NSC-119875" OR "NSC 119875" OR Platino OR Platidiam OR biocysplatinum OR biocisplatinum OR "cis platinous" OR "nk 801" OR "nk801" OR "nk-801" OR abiplatin OR blastolem OR "cddp ti" OR "cisplatin-ebewe" OR citoplatino OR cytoplatin OR cytosplat OR docistin OR elvecis OR kemoplat OR lederplatin OR "mpi 5010" OR mpi5010 OR niyaplat OR noveldexis OR platimine OR platinil OR "platinol-aq" OR platiran OR platistil OR platistin OR platosin OR randa OR romcis OR sicatem OR "spi 077" OR tecnoplatin) | 7 665  | 64 368 <sup>^</sup>                    |
| #30 | #27 AND #28 AND #29   | 57   | 192                                    |
| #31 | DHAP  | 48   | 814 <sup>^</sup>                       |
| #32 | #30 OR #31  | 83   | 892                                    |
| #33 | #8 OR #11 OR #16 OR #22 OR #26 OR #32   | 114 796  | 654 757                                |
| #34 | ("stem cell" OR "stem cells" OR "mother cell" OR "mother cells" OR "progenitor cell" OR "progenitor cells" OR "Colony-Forming Unit" OR "Colony Forming Unit" OR "Colony-Forming Units" OR "Colony Forming Units" OR "precursor cell" OR "precursor cells")  | 6 464  | 292 580                                |
| #35 | (transplant* OR graft OR SCT OR BMT OR HSCT OR homograft* OR allograft* OR "tissue and organ harvesting" OR "tissue and organ procurement" OR "allo implant" OR "alloplastic implant" OR allotransplant)  | 28 258   | 639 503                                |
| #36 | #34 AND #35   | 3 744  | 95 653                                 |
| #37 | ("auto SCT" OR autoSCT OR "auto-SCT" OR "auto-HSCT" OR "auto HSCT" OR "autoHSCT" OR "autologous stem cell transplantation" OR "autologous haematopoietic stem cell transplantation" OR "autologous hematopoietic stem cell transplantation" OR "Autologous Transplant" OR "Autologous Transplants" OR "autologous stem cell therapy" OR "autologous peripheral blood stem cell transplantation")  | 901  | 10 954                                 |
| #38 | #36 OR #37  | 3 771  | 96 467                                 |
| #39 | #33 OR #38  | 116 897  | 732 835                                |
| #40 | #7 AND #39  | 13 <sup>^^</sup>                                   | 566                                    |
| #41 | (study OR studies OR trial* OR trial OR random* OR randomised OR randomized OR controlled OR control OR prospectiv* OR comparativ* OR cohort* OR retrospectiv* OR observational OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow-up" OR "clinical trial" OR blind* OR mask*)  | n/d  | 10 594 428 <sup>^^</sup>               |
| #42 | #40 AND #41   | n/d  | 431                                    |

<sup>^</sup> zastosowano dodatkowo deskryptor tn

<sup>^^</sup> zastosowano dodatkowo deskryptor pt

<sup>^^^</sup> publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (11), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła (Cochrane Reviews – 1, Other Reviews – 0, Methods Studies – 0, Technology Assessments – 1, Economic Evaluations – 0)

Źródło: opracowanie własne

---

Data wyszukiwania: 02.03.2015 r.

## 14.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

**Tabela 114.**

**Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych (HL oraz ALCL)**

| Baza   | Strategia                | Wynik |
|--|--------------------------|-------|
| <b>I etap</b>  |                          |       |
| <b>CRD</b><br>(Centre for Reviews and Dissemination)<br><a href="http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/">http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/</a>                                      | brentuximab and lymphoma | 7     |
| <b>II etap</b>   |                          |       |
| <b>EMA</b><br>(European Medicines Agency)<br><a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>   | brentuximab and lymphoma | 133   |
| <b>FDA</b><br>(Food and Drug Administration)<br><a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>  | brentuximab and lymphoma | 13    |
| <b>The U.S. National Institutes of Health</b><br><a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>  | brentuximab and lymphoma | 67    |
| <b>URPLWMIPB*</b><br>(Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych,<br>Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)<br><a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a> | brentuksymab             | 0     |

\*zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 04.03.2015 r.

## 14.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy bezpieczeństwa i skuteczności u chorych na HL

### 14.5.1. Badania włączone do głównej oceny skuteczności i bezpieczeństwa BV

#### 14.5.1.1. Populacja dorosłych

| Garciaz 2013 [21]  |                   |
|--|-------------------|
| METODYKA   |                   |
| <p><b>Badanie retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe*</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> chorzy na opornego na leczenie lub nawrotowego HL leczeni BV w czasie od lipca 2009 r. do listopada 2012 r. w dwóch ośrodkach we Francji w ramach programu leczenia indywidualnego (ang. <i>Named Patient Program</i>);</p> <p><b>Skala NOS:</b><br/>           Dobór próby: ***<br/>           Porównywalność: n/d<br/>           Punkt końcowy: **</p> <p><b>Skala NICE:</b> 7/8;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> b/d (wyniki przedstawiono dla takiej liczby chorych, jaką włączono do badania, dlatego można przypuszczać, że nie utracono chorych);</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC;</p> <p><b>Sponsor:</b> b/d;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 2 (Francja);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> mediana okresu obserwacji (zakres) wyniosła 13 mies. (5,4; 43,2);</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> b/d;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p> |                   |
| POPULACJA  |                   |
| <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ klasyczny HL potwierdzony biopsją w czasie nawrotu;</li> <li>⊗ ekspresja CD30 oceniona badaniem immunochemicznym;</li> <li>⊗ pierwotnie oporny lub nawrotowy HL po ASCT lub/i allo-SCT;</li> <li>⊗ możliwość przeprowadzenia allo-SCT lub przeszczepienia tandemowego ASCT/allo-SCT po terapii BV.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ b/d.</li> </ul>  |                   |
| Dane demograficzne**   |                   |
| Parametr   | Grupa badana (BV) |
| Liczba chorych   | 24                |
| Mężczyźni, n (%)   | 14 (58,3)         |
| Wiek, mediana (zakres) [lata]  | 35 (20; 60)       |
| Stan sprawności w skali ECOG ≤1, n (%)   | 23 (95,8)         |

| <b>Garciaz 2013 [21]</b>  |           |
|---|-----------|
| Liczba wcześniejszych schematów leczenia, mediana (zakres)  | 2 (2; 4)  |
| ASCT, n (%)   | 10 (41,7) |
| Allo-SCT, n (%)   | 4 (16,7)  |
| Pierwotna oporność, n (%)   | 10 (41,7) |
| <b>INTERWENCJA</b>  |           |
| <p><b>Interwencja badana:</b> brentuksymab vedotin i.v. w dawce 1,8 mg/kg podawany w 250 ml 0,9% roztworu soli fizjologicznej przez 30 min. raz co 3 tygodnie. Redukcja pojedynczej dawki do 1,2 mg/kg była zalecana, jeśli wystąpiły zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia. Mediana (zakres) zastosowanych w czasie badania cykli BV wyniosła 5 (2; 8).</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> nie podawano leczenia przygotowującego przed infuzją, ale w przypadku reakcji nadwrażliwości w czasie infuzji podawano paracetamol doustnie i hydrokortyzon i.v.</p> |           |
| <b>PUNKTY KOŃCOWE</b>   |           |
| <p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ czas przeżycia całkowitego (prawdopodobieństwo);</li> <li>⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby (prawdopodobieństwo);</li> <li>⊗ odpowiedź na leczenie;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziałach 3.4.2 i 3.9.2.</li> </ul>  |           |

\*w analizie nie uwzględniono danych dla chorych po allo-SCT

\*\* dane demograficzne uwzględniają 4 chorych po allo-SCT (16,7%)

Źródło: opracowanie własne

| Gibb 2013 [23]  |   |    |           |      |          |                            |         |
|---|---|----|-----------|------|----------|----------------------------|---------|
| METODYKA  |   |    |           |      |          |                            |         |
| <p><b>Badanie retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe*</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> chorzy spełniający kryteria włączenia do Programu Indywidualnego Leczenia Pacjentów w ośrodku w Wielkiej Brytanii od grudnia 2010 do sierpnia 2011;</p> <p><b>Skala NOS:</b><br/>           Dobór próby: ***<br/>           Porównywalność: n/d<br/>           Punkt końcowy: ***</p> <p><b>Skala NICE:</b> 6/8;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> b/d;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC;</p> <p><b>Sponsor:</b> b/d;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 1 (Wielka Brytania);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> mediana okresu obserwacji wyniosła 12,9 mies. (5,4; 43,2);</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> b/d;</p> <p><b>Podjęcie do testowania hipotezy:</b> n/d.</p> |   |    |           |      |          |                            |         |
| POPULACJA   |   |    |           |      |          |                            |         |
| <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ HL, ALCL lub chłoniak z komórek T CD30+ oporne na co najmniej 2 schematy chemioterapii lub ASCT;</li> <li>⊗ dodatni wynik badania PET-TK;</li> <li>⊗ możliwość zastosowania leczenia układowego;</li> <li>⊗ niekorzystny stan ogólny chorego związany z progresją choroby.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wcześniejsze allo-SCT;</li> <li>⊗ mielosupresja o ciężkim nasileniu;</li> <li>⊗ aktywne zakażenie;</li> <li>⊗ istotne zaburzenia czynności wątroby lub nerek.</li> </ul>  |   |    |           |      |          |                            |         |
| Dane demograficzne**  |   |    |           |      |          |                            |         |
| Parametr  | Grupa badana (BV)   |    |           |      |          |                            |         |
| Liczba chorych  | 24  |    |           |      |          |                            |         |
| Mężczyźni, n (%)  | 11 (45,8)   |    |           |      |          |                            |         |
| Wiek, mediana (zakres) [lata]   | 41,5 (21; 78)   |    |           |      |          |                            |         |
| Rozpoznanie, n (%)  | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="background-color: #cccccc;">HL</td> <td style="text-align: center;">18 (75,0)</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #cccccc;">ALCL</td> <td style="text-align: center;">5 (20,8)</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #cccccc;">Chłoniak z komórek T CD30+</td> <td style="text-align: center;">1 (4,2)</td> </tr> </table> | HL | 18 (75,0) | ALCL | 5 (20,8) | Chłoniak z komórek T CD30+ | 1 (4,2) |
| HL  | 18 (75,0)   |    |           |      |          |                            |         |
| ALCL  | 5 (20,8)  |    |           |      |          |                            |         |
| Chłoniak z komórek T CD30+  | 1 (4,2)   |    |           |      |          |                            |         |
| Liczba wcześniejszych schematów leczenia, mediana (zakres)  | 3 (2; 8)  |    |           |      |          |                            |         |
| ASCT, n (%)   | 8 (33,3)  |    |           |      |          |                            |         |
| Radioterapia, n (%)   | 10 (41,7)   |    |           |      |          |                            |         |
| Brak odpowiedzi na ostatnio stosowane leczenie, n (%)   | 17 (70,8)   |    |           |      |          |                            |         |

**Gibb 2013 [23]**

**INTERWENCJA**

**Interwencja badana:** brentuksymab vedotin i.v. w dawce 1,8 mg/kg (dawkowanie dla chorych ważących do 100 kg) podawany w 250 ml 0,9% roztworu soli fizjologicznej przez 30 min raz co 3 tygodnie. Redukcja pojedynczej dawki do 1,2 mg/kg dozwolona była, jeśli zdarzenia niepożądane nie ustępowały mimo zastosowania leczenia opisanego poniżej. Opóźnienia w podaniu dawki były dopuszczalne do czasu pełnego ustąpienia mielosupresji spowodowanej leczeniem. Mediana (zakres) zastosowanych w czasie badania cykli BV wyniosła 5,5 (1; 13).

**Leczenie wspomagające:** nie podawano leczenia przygotowującego przed infuzją, ale w przypadku reakcji nadwrażliwości przed infuzją podawano paracetamol p.o., chlorfeniramina i.v. i hydrokortyzon i.v. W przypadku nudności lub wymiotów podawano zgodnie ze standardami leczenia. Jako wtórną profilaktykę powikłań neutropenicznych podawano czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów w postaci pegfilgrastymu.

**PUNKTY KOŃCOWE**

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- ⊗ zgony;
- ⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby (mediana);
- ⊗ odpowiedź na leczenie;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- ⊗ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziałach 3.4.2 i 3.9.2.

\*w badaniu wzięli udział chorzy na HL (N=18), ALCL (N=5), oraz chłoniaka z komórek T (N=1), jednakże, jeśli było to możliwe w analizie uwzględniono jedynie dane dla chorych na HL

\*\*dane demograficzne uwzględniają również chorych na ALCL oraz na chłoniaka z komórek T  
Źródło: opracowanie własne



**Han 2013 [25]**

**METODYKA**

**Badanie prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte\***

**Przydział chorych do grupy:** do badania zakwalifikowano chorych leczonych między lutym 2010 roku a sierpniem 2011 roku;

**Skala NOS:**

Dobór próby:\*\*\*

Porównywalność: n/d

Punkt końcowy:\*\*\*

**Skala NICE:** 7/8;

**Opis utraty chorych z badania:** 5 (9,6%) z 52 chorych przerwało leczenie z powodu wystąpienia neuropatii w obrębie nerwów obwodowych;

**Klasyfikacja AOTMiT:** w klasyfikacji nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa;

**Sponsor:** Seattle Genetics oraz Millennium: Takeda Oncology Company;

**Liczba ośrodków:** 9 (USA, Niemcy);

**Okres obserwacji:** mediana okresu leczenia wyniosła ok. 6 mies. (w badaniu jako 25 tyg., zakres: 3; 63);

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p < 0,05$ ;

**Podejście do testowania hipotezy:** n/d.

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ wiek  $\geq 18$  lat;
- ⊗ nawrotowy lub oporny na leczenie nowotwór hematologiczny CD30+ potwierdzony histologicznie;
- ⊗ progresja, nawrót lub oporność na leczenie występująca po co najmniej jednej wcześniejszej terapii systemowej;
  - ⊗ zakończenie leczenia z wykorzystaniem radioterapii, chemioterapii, terapii z zastosowaniem leków biologicznych, immunoterapii, terapii radioizotopami i/lub terapii z zastosowaniem jakiegokolwiek z leków badanych, co najmniej 4 tygodnie przed przyjęciem pierwszej dawki leku badanego;
- ⊗ wyleczenie objawów związanych z działaniami niepożądanymi występującymi w wyniku stosowania wcześniejszego leczenia;
- ⊗ stan sprawności w skali ECOG 0 lub 1;
- ⊗ prawidłowa czynność narządów potwierdzona wynikami badań laboratoryjnych w momencie kwalifikacji do badania;
- ⊗ w przypadku chorych w wieku rozrodczym stosowanie skutecznej formy antykoncepcji w czasie trwania badania oraz 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ czas trwania zespołu QRS  $> 120$  ms;
- ⊗ wydłużenie odstępu QTcF  $> 470$  ms;
- ⊗ zaburzenia rytmu serca w momencie kwalifikacji do badania;
- ⊗ istotne klinicznie nieprawidłowości w obrębie zastawek serca (zwężenie, niedomykalność);
- ⊗ frakcja wyrzutowa lewej komory  $< 0,30$  w wywiadzie;
- ⊗ zaburzenia sercowo-naczyniowe, w tym niewydolność serca, zawał, niestabilna dusznica bolesna, zastoinowa niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca, występujące w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed kwalifikacją do badania;
- ⊗ stosowanie leków o znanym wpływie na odstęp QTc\*\*.

**Dane demograficzne**

| Parametr         | Grupa badana (BV) |
|------------------|-------------------|
| Liczba chorych   | 52                |
| Mężczyźni, n (%) | 25 (48,1)         |

| <b>Han 2013 [25]</b>   |                              |               |
|--|------------------------------|---------------|
| Wiek, mediana (zakres) [lata]  |                              | 34,5 (19; 76) |
| Rasa, n (%)  | Biała                        | 38 (73,1)     |
|  | Azjatycka                    | 6 (11,5)      |
|  | Czarna lub Afroamerykańska   | 5 (9,6)       |
|  | Inna                         | 3 (5,8)       |
| Rozpoznanie, n (%)   | HL                           | 49 (94,2)     |
|  | ALCL                         | 2 (3,8)       |
|  | Chłoniak szarej strefy CD30+ | 1 (1,9)       |
| Stan sprawności w skali ECOG, n (%)  | 0                            | 23 (44,2)     |
|  | 1                            | 29 (55,8)     |
| Radioterapia związana z chorobą nowotworową, n (%)   |                              | 40 (76,9)     |
| Liczba wcześniejszych schematów leczenia przeciwnowotworowego, mediana (zakres)  |                              | 4,0 (1; 11)   |
| Przeszczepienie komórek macierzystych, n (%)   | Ogółem                       | 43 (82,7)     |
|  | ASCT                         | 41 (78,8)     |
|  | Allo-SCT                     | 11 (21,2)     |
| <p><b>Interwencja badana:</b> brentuksymab vedotin i.v. podawany raz co 3 tygodnie. Dawka początkowa BV wynosiła 1,8 mg/kg, ale w przypadku zdarzeń niepożądanych badacz mógł ją zredukować. Chorzy stosowali leczenie do wystąpienia progresji choroby lub do otrzymania maksymalnej liczby cykli leczenia, tj. 16 (około 12 miesięcy leczenia), zależnie od tego, co nastąpiło wcześniej. Mediana (zakres) liczby zastosowanych w czasie badania cykli BV wyniosła 8 (1; 16);</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> leczenie wspomagające stosowano u 45 (97,8%) z 46 ocenianych w badaniu chorych (m.in. paracetamol, acyklowir, lorazepam, które były podawane u największego odsetka chorych).</p> |                              |               |
| <b>PUNKTY KOŃCOWE</b>  |                              |               |
| <p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zgony;</li> <li>⊗ odpowiedź na leczenie;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziałach 3.4.2 i 3.9.2.</li> </ul>  |                              |               |

\* w badaniu wzięli udział chorzy na HL (N=49), ALCL (N=2), oraz chłoniaka szarej strefy (N=1), jednakże, jeśli było to możliwe w analizie uwzględniono jedynie dane dla chorych na HL

\*\*wyjątek stanowili chorzy otrzymujących stabilną dawkę leków dopuszczonych do użytku w protokole badania, przez co najmniej 3 tygodnie przed kwalifikacją w trakcie wykonania badania EKG w 4. dniu w 3. cyklu leczenia

Źródło: opracowanie własne

| Sasse 2013 [29]  |                                |          |
|--|--------------------------------|----------|
| METODYKA   |                                |          |
| <p><b>Badanie retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> chorzy spełniający kryteria włączenia, leczeni BV od marca 2010 r. w ramach programu leczenia indywidualnego (ang. <i>Named Patient Program</i>);</p> <p><b>Skala NOS:</b><br/>           Dobór próby: ***<br/>           Porównywalność: n/d<br/>           Punkt końcowy: **</p> <p><b>Skala NICE:</b> 7/8;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> b/d (wyniki przedstawiono dla takiej liczby chorych, jaką włączono do badania, dlatego można przypuszczać, że nie utracono chorych);</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC;</p> <p><b>Sponsor:</b> b/d;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> b/d;</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> b/d, mediana (zakres) cykli leczenia BV – 4,5 (2; 12);</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> b/d;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p> |                                |          |
| POPULACJA  |                                |          |
| <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ nawrotowy lub oporny na leczenie HL potwierdzony w ocenie histologicznej;</li> <li>⊗ nie stosowanie uprzednio terapii wysokodawkowej i ASCT;</li> <li>⊗ zachowana czynność narządów;</li> <li>⊗ prawidłowa morfologia krwi obwodowej.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ b/d.</li> </ul>   |                                |          |
| Dane demograficzne   |                                |          |
| Parametr   | Grupa badana (BV)              |          |
| Liczba chorych   | 14                             |          |
| Mężczyźni, n (%)   | 10 (71,4)                      |          |
| Wiek, mediana (zakres) [lata]  | 45 (24; 74)                    |          |
| Rozpoznanie (typ HL), n (%)  | Ze stwardnieniem guzkowym      | 3 (21,4) |
|  | Mieszanokomórkowy              | 2 (14,3) |
|  | Zubożony w limfocyty           | 1 (7,1)  |
|  | Postać klasyczna, nieokreślona | 7 (50,0) |
|  | Chłoniak złożony (CD30+)       | 1 (7,1)  |
| Umiejscowienie zmian pozawęzłowo, n (%)  | 8 (57,1)                       |          |
| Pierwotna oporność, n (%)  | 4 (28,6)                       |          |
| Wczesny nawrót, n (%)  | 4 (28,6)                       |          |
| Późny nawrót, n (%)  | 6 (42,9)                       |          |
| Przyczyna nieprzeprowadzenia ASCT w chwili pierwszego nawrotu, n (%)   | Wiek/choroby współistniejące   | 4 (28,6) |
|  | Oporność na leczenie           | 9 (64,3) |
|  | Nieznana                       | 1 (7,1)  |

| Sasse 2013 [29]  |                               |            |           |
|--|-------------------------------|------------|-----------|
| Stopień zaawansowania w chwili rozpoczęcia leczenia BV, n (%)  | W chwili rozpoznania          | III lub IV | 10 (71,4) |
|  | W chwili rozpoczęcia leczenia | IIA        | 1 (7,1)   |
|  |                               | IIB        | 5 (35,7)  |
|  |                               | IIIA       | 2 (14,3)  |
|  |                               | IIIB       | 1 (7,1)   |
|  |                               | IVA        | 1 (7,1)   |
|  |                               | IVB        | 4 (28,6)  |
| Liczba wcześniejszych schematów chemioterapii, mediana (zakres)  |                               |            | 3 (2; 6)  |
| Stan sprawności w skali ECOG, n (%)  | 0                             |            | 1 (7,1)   |
|  | 1                             |            | 8 (57,1)  |
|  | 2                             |            | 4 (28,6)  |
|  | 3                             |            | 1 (7,1)   |
| Oporność przed podaniem BV, n (%)  |                               |            | 11 (78,6) |
| Czas od ostatniego leczenia do rozpoczęcia leczenia BV, n (%), mediana (zakres) [mies.]  |                               |            | 2 (1; 22) |
| INTERWENCJA  |                               |            |           |
| <p><b>Interwencja badana:</b> brentuksymab vedotin i.v. w dawce 1,8 mg/kg podawany przez 30 min. raz co 3 tygodnie. Redukcja pojedynczej dawki do 1,2 mg/kg była zalecana, jeśli wystąpiły zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia. Mediana (zakres) zastosowanych w czasie badania cykli BV wyniosła 4,5 (2; 12).</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> nie podawano leczenia przygotowującego przed infuzją.</p>   |                               |            |           |
| PUNKTY KOŃCOWE   |                               |            |           |
| <p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zgony;</li> <li>⊗ czas przeżycia całkowitego (prawdopodobieństwo oraz mediana);</li> <li>⊗ czas przeżycia wolnego od progresji choroby (mediana);</li> <li>⊗ odpowiedź na leczenie;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziałach 3.4.2 i 3.9.2.</li> </ul> |                               |            |           |

Źródło: opracowanie własne

| Rothe 2012 [27]  |   |           |
|--|---|-----------|
| METODYKA   |   |           |
| <p><b>Badanie retrospektywne, jednoramiennie, wieloośrodkowe</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> chorzy włączeni do badania SGN-35-007 oraz chorzy leczeni w ramach programu leczenia indywidualnego;</p> <p><b>Skala NOS:</b><br/>           Dobór próby: ***<br/>           Porównywalność: n/d<br/>           Punkt końcowy: **</p> <p><b>Skala NICE:</b> 7/8;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> b/d (wyniki przedstawiono dla takiej liczby chorych, jaką włączono do badania, dlatego można przypuszczać, że nie utracono chorych);</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC;</p> <p><b>Sponsor:</b> Seattle Genetics Inc. oraz Millennium Pharmaceuticals Inc.;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 12 (Niemcy, Austria, Szwajcaria);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 12 mies.;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p &lt; 0,05</math>;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p> |   |           |
| POPULACJA  |   |           |
| <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ nawrotowy lub oporny na leczenie HL CD30+ potwierdzony histologicznie;</li> <li>⊗ stan sprawności w skali ECOG <math>\leq 2</math>;</li> <li>⊗ prawidłowa czynność narządów, w tym prawidłowy obraz krwi obwodowej.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ b/d.</li> </ul>   |   |           |
| Dane demograficzne   |   |           |
| Parametr   | Grupa badana (BV)                       |           |
| Liczba chorych   | 45                                      |           |
| Mężczyźni, n (%)   | 22 (48,9)                               |           |
| Wiek, mediana (zakres) [lata]  | 35 (b/d)                                |           |
| Postać choroby, n (%)  | Oporność na ostatnio stosowane leczenie | 29 (64,4) |
|  | Pierwotna oporność/wczesny nawrót       | 28 (62,2) |
| Liczba wcześniejszych schematów leczenia, mediana (zakres)   | 4 (2; 12)                               |           |
| ASCT lub/i allo-SCT, n (%)   | 39 (86,7)                               |           |
| Radioterapia, n (%)  | 31 (68,9)                               |           |
| Stopień zaawansowania w chwili rozpoczęcia badania SGN-35, n (%)   | III/IV                                  | 33 (73,3) |
| Stan sprawności w skali ECOG $\leq 1$ , n (%)  |   | 37 (82,2) |
| Odpowiedź na leczenie w badaniu SGN-35, n (%)  | Odpowiedź całkowita                     | 10 (22,2) |
|  | Odpowiedź częściowa                     | 17 (37,8) |
|  | Stabilizacja choroby                    | 13 (28,9) |
|  | Progresja choroby                       | 5 (11,1)  |

| <b>Rothe 2012 [27]</b>  |
|---|
| <b>INTERWENCJA</b>  |
| <b>Interwencja badana:</b> brentuksymab vedotin i.v. w dawce 1,8 mg/kg podawany przez 30 min raz na 3 tygodnie. Redukcja pojedynczej dawki do 1,2 mg/kg była zalecana, jeśli wystąpiły zdarzenia niepożądane w 3. stopniu nasilenia. Leczenie podawano do chwili wystąpienia progresji choroby. Mediana (zakres) liczby cykli BV zastosowanych podczas badania wyniosła 7 (1; 12).<br><b>Leczenie wspomagające:</b> nie podawano leczenia przygotowującego przed infuzją.                                     |
| <b>PUNKTY KOŃCOWE</b>   |
| <b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>⊗ czas przeżycia całkowitego (prawdopodobieństwo oraz mediana);</li><li>⊗ czas przeżycia wolnego od progresji choroby (prawdopodobieństwo oraz mediana);</li><li>⊗ odpowiedź na leczenie;</li><li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li></ul> <b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>⊗ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziałach 3.4.2 i 3.9.2.</li></ul> |

Źródło: opracowanie własne

### 14.5.1.2. Populacja mieszana (dzieci i dorośli)

| Kahraman 2014 [26]   |                      |
|--|----------------------|
| <b>METODYKA</b>  |                      |
| <p><b>Badanie retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> między kwietniem 2010 roku a majem 2011 roku retrospektywnej ocenie poddano kolejno włączonych 12 chorych: 5 chorych uczestniczących w badaniu oceniającym kardiologiczny profil bezpieczeństwa BV (badanie <i>Rothe 2012</i>) oraz 7 chorych leczonych BV w ramach programu firmy Millennium: Tekeda;</p> <p><b>Skala NOS:</b><br/>Dobór próby:***<br/>Porównywalność: n/d<br/>Punkt końcowy:**</p> <p><b>Skala NICE:</b> 6/8;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> b/d (wyniki przedstawiono dla takiej liczby chorych, jaką włączono do badania, dlatego można przypuszczać, że nie utracono chorych);</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC;</p> <p><b>Sponsor:</b> b/d;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 1 (Niemcy);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> mediana okresu obserwacji (zakres) wyniosła 16 mies. (5; 30);</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> b/d;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p> |                      |
| <b>POPULACJA</b>   |                      |
| <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ nawrotowy lub oporny na leczenie HL;</li> <li>⊗ stan sprawności w skali ECOG ≤2;</li> <li>⊗ prawidłowa czynność narządów, w tym prawidłowy obraz krwi obwodowej.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ b/d.</li> </ul>  |                      |
| <b>Dane demograficzne</b>  |                      |
| Parametr   | Grupa badana (BV)    |
| Liczba chorych   | 12                   |
| Mężczyźni, n (%)   | 8 (66,7)             |
| Wiek, mediana (zakres) [lata]  | 38,5 (17;48)         |
| Stan sprawności w skali ECOG, n (%)  | 0<br>4 (33,3)        |
|  | 1<br>3 (25,0)        |
|  | 2<br>5 (41,7)        |
| Liczba wcześniejszych schematów leczenia przeciwnowotworowego, mediana (zakres)  | 5,5 (3;9)            |
| Przeszczepienie komórek macierzystych, n (%)   | ASCT<br>10 (83,3)    |
|  | Allo-SCT<br>4 (33,3) |
| Pierwotna oporność/wczesny nawrót choroby, n (%)   | 6 (50,0)             |
| Oporność na BV, n (%)  | 6 (50,0)             |
| <p><b>Interwencja badana:</b> brentuksymab vedotin i.v. w dawce 1,8 mg/kg podawany w raz na 3 tygodnie. W przypadku zdarzeń niepożądanych o 3. stopniu nasilenia badacz mógł zredukować dawkę. Leczenie przerywano w</p>   |                      |

**Kahraman 2014 [26]**

momencie wystąpienia zdarzeń niepożądanych o 4. stopniu nasilenia. Mediana (zakres) liczby cykli BV zastosowanych w czasie badania wyniosła 7 (3; 12).

**Leczenie wspomagające:** b/d.

**PUNKTY KOŃCOWE**

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- ⊕ czas przeżycia wolny od progresji choroby (prawdopodobieństwo oraz mediana);
- ⊕ odpowiedź na leczenie.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- ⊕ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziałach 3.4.2 i 3.9.2.

\*w analizie z wyników CR oraz PR dodatkowo policzono ORR

Źródło: opracowanie własne



| Salihoglu 2014 [28]   |                           |           |
|---|---------------------------|-----------|
| METODYKA  |                           |           |
| <b>Badanie retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe</b>  |                           |           |
| <b>Przydział chorych do grupy:</b> do badania zakwalifikowano chorych leczonych w ramach programu leczenia indywidualnego (ang. <i>Named Patient Program</i> ) między marcem 2011 roku a lipcem 2013 roku;  |                           |           |
| <b>Skala NOS:</b>   |                           |           |
| Dobór próby:***   |                           |           |
| Porównywalność: n/d   |                           |           |
| Punkt końcowy:***   |                           |           |
| <b>Skala NICE:</b> 7/8;   |                           |           |
| <b>Opis utraty chorych z badania:</b> 21 chorych (36,2%) nie podlegało ocenie po 6 cyklach BV, z czego u 11 chorych (19,0%) wystąpiła progresja i przerwali leczenie, u 1 chorego (1,7%) wystąpił zgon spowodowany zakażeniem, 2 chorych (3,4%) oczekiwało na odpowiedź w czasie przeprowadzania analizy statystycznej, u 2 chorych (3,4%) nie przeprowadzono oceny po osiągnięciu CR w czasie pierwszej oceny, ponieważ nie odnotowano u nich objawów klinicznych choroby; |                           |           |
| <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC;  |                           |           |
| <b>Sponsor:</b> b/d;  |                           |           |
| <b>Liczba ośrodków:</b> 11 (Turcja);  |                           |           |
| <b>Okres obserwacji:</b> okres trwania badania wynosił 28 mies;   |                           |           |
| <b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$ ;  |                           |           |
| <b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.   |                           |           |
| POPULACJA   |                           |           |
| <b>Kryteria włączenia:</b>  |                           |           |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ przyjęcie <math>\geq 2</math> cykli BV;</li> <li>⊗ dostęp do dokumentacji klinicznej oraz wyników badań dotyczących stopnia zaawansowania choroby;</li> </ul>  |                           |           |
| <b>Kryteria wykluczenia:</b>  |                           |           |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ niewydolność narządowa (lekarz prowadzący podejmował decyzję odnośnie włączenia/wykluczenia chorego z badania).</li> </ul>   |                           |           |
| Dane demograficzne  |                           |           |
| Parametr  | Grupa badana (BV)         |           |
| Liczba chorych  | 58                        |           |
| Mężczyźni, n (%)  | 37 (63,8)                 |           |
| Wiek w chwili rozpoznania HL, mediana (zakres) [lata]   | 26 (13,0; 62,0)           |           |
| Objawy układowe w chwili rozpoznania HL <sup>^</sup> , n (%)  | 46 (82,1)                 |           |
| Rozpoznanie (typ HL), n (%)   | Ze stwardnieniem guzkowym | 46 (79,3) |
|   | Mieszanokomórkowy         | 6 (10,3)  |
|   | Bogaty w limfocyty        | 1 (1,7)   |
|   | Postać nieokreślona       | 5 (8,6)   |
| ABVD <sup>59</sup> jako pierwsza linia leczenia, n (%)  |                           | 57 (98,3) |
| Radioterapia, n (%)   |                           | 45 (77,6) |
| Przeszczepienie komórek macierzystych <sup>^^</sup> , n (%)   | ASCT                      | 39 (79,6) |
|   | Allo-SCT                  | 1 (2,0)   |

<sup>59</sup> ang. *adriamycin, bleomycin, vinblastine, decarbazine* – doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dekarbazyna

| <b>Salihoglu 2014 [28]</b>   |   |           |
|--|---|-----------|
|  | <b>ASCT i allo-SCT</b>                  | 8 (16,3)  |
|  | autologiczne i allogeniczne haploidalne | 1 (2,0)   |
| Liczba wcześniejszych schematów chemioterapii, mediana (zakres)  |   | 4 (2; 7)  |
| Oporność na I linię leczenia, n (%)  |   | 28 (48,3) |
| Oporność na ostatnią terapię zastosowaną przed BV, n (%)   |   | 42 (72,4) |
| III/IV stopień zaawansowania choroby (w chwili rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem BV), n (%)   |   | 45 (77,6) |
| Objawy typu B (w chwili rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem BV), n (%)  |   | 27 (46,6) |
| Stan sprawności w skali ECOG (w chwili rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem BV), n (%)   | 0                                       | 14 (24,1) |
|  | 1                                       | 32 (55,2) |
|  | 2                                       | 12 (20,7) |
| <p><b>Interwencja badana:</b> brentuksymab vedotin i.v. w dawce 1,8 mg/kg, podawany co 3 tygodnie w ramach leczenia ambulatoryjnego w postaci wlewu trwającego 30 minut. Redukcja dawki BV do 1,2 mg/kg była zalecana w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3. stopnia. Mediana (zakres) liczby cykli BV wynosiła 7 (2; 18).</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> b/d.</p>   |   |           |
| PUNKTY KOŃCOWE   |   |           |
| <p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zgony;</li> <li>⊗ czas przeżycia całkowitego (prawdopodobieństwo oraz mediana);</li> <li>⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby (prawdopodobieństwo oraz mediana);</li> <li>⊗ odpowiedź na leczenie;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziałach 3.4.2 i 3.9.2.</li> </ul> |   |           |

^ dla N=56 chorych, u 2 chorych nie oceniano występowania objawów układowych

^^ dla N=49 chorych, u 9 chorych nie przeprowadzono przeszczepienia, w tym u 7 z powodu progresji choroby, u 1 z powodu niedostatecznej mobilizacji komórek oraz u 1 z powodu decyzji lekarza prowadzącego

Źródło: opracowanie własne

| Yang 2014 [30]   |                           |           |
|--|---------------------------|-----------|
| METODYKA   |                           |           |
| <b>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe</b>   |                           |           |
| <b>Przydział chorych do grupy:</b> do badania zakwalifikowano chorych leczonych w ramach programu leczenia indywidualnego (ang. <i>Named Patient Program</i> ) między październikiem 2011 roku a czerwcem 2013 roku; |                           |           |
| <b>Skala NOS:</b>  |                           |           |
| Dobór próby: ***   |                           |           |
| Porównywalność: n/d  |                           |           |
| Punkt końcowy: ***   |                           |           |
| <b>Skala NICE:</b> 6/8;  |                           |           |
| <b>Opis utraty chorych z badania:</b> b/d (wyniki przedstawiono dla takiej liczby chorych, jaką włączono do badania, dlatego można przypuszczać, że nie utracono chorych);   |                           |           |
| <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC;   |                           |           |
| <b>Sponsor:</b> b/d;   |                           |           |
| <b>Liczba ośrodków:</b> b/d (Azja);  |                           |           |
| <b>Okres obserwacji:</b> okres trwania badania wynosił 20 mies;  |                           |           |
| <b>Analiza statystyczna:</b> b/d;  |                           |           |
| <b>Podjęcie do testowania hipotezy:</b> n/d.   |                           |           |
| POPULACJA  |                           |           |
| <b>Kryteria włączenia:</b>   |                           |           |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ nawrotowy lub oporny na leczenie klasyczny chłoniak Hodgkina z ekspresją antygenu CD30+ potwierdzoną w badaniu patologicznym.</li> </ul>                                    |                           |           |
| <b>Kryteria wykluczenia:</b>   |                           |           |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ rozpoznanie podtypu chłoniaka Hodgkina z przewagą limfocytów;</li> <li>⊕ rozpoznanie ALCL z ekspresją CD30+.</li> </ul>   |                           |           |
| Dane demograficzne (w chwili rozpoznania klasycznego HL)   |                           |           |
| Dane demograficzne   | Grupa badana (BV)         |           |
| Liczba chorych   | 22                        |           |
| Mężczyźni, n (%)   | 15 (68,2)                 |           |
| Wiek, mediana (zakres) [lata]  | 30 (16; 57)               |           |
| Narodowość, n (%)  | Chiny                     | 14 (63,6) |
|  | Korea Południowa          | 6 (27,3)  |
|  | Hongkong                  | 2 (9,1)   |
| Stan sprawności w skali ECOG, n (%)  | 0-1                       | 10 (45,5) |
|  | 2-4                       | 12 (54,5) |
| Objawy typu B, n (%)   |                           | 15 (68,2) |
| Umiejscowienie zmian pozawęzłowo, n (%)  | 0-1                       | 14 (63,6) |
|  | ≥2                        | 8 (36,4)  |
| Wzrost stężenia dehydrogenazy mleczanowej, n (%)   |                           | 7 (31,8)  |
| Stopień zaawansowania, n (%)   | I-II                      | 1 (4,5)   |
|  | III-IV                    | 21 (95,5) |
| Rozpoznanie (typ HL), n (%)  | Ze stwardnieniem guzkowym | 12 (54,5) |
|  | Mieszanokomórkowy         | 8 (36,4)  |

| Yang 2014 [30]  |                                |                 |
|---|--------------------------------|-----------------|
|   | Bogaty w limfocyty             | 1 (4,5)         |
|   | Postać klasyczna, nieokreślona | 1 (4,5)         |
| Postać choroby, n (%)   | Pierwotna oporność             | 12 (54,5)       |
|   | Nawrót                         | 10 (45,5)       |
| Liczba wcześniejszych linii chemioterapii, n (%)  | 1-2                            | 2 (9,1)         |
|   | ≥3                             | 20 (90,9)       |
| ASCT/allo-SCT w wywiadzie, n (%)  |                                | 17 (77,3)       |
| Czas od rozpoznania, mediana (zakres) [lata]  |                                | 3,4 (1,2; 16,6) |
| <p><b>Interwencja badana:</b> brentuksymab vedotin i.v. w dawce 1,8 mg/kg m.c., podawany co 3 tygodnie w postaci wlewu trwającego 30 minut. Leczenie stosowano do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub odmowy przez chorego dalszego uczestnictwa w badaniu. Mediana (zakres) liczby cykli BV wynosiła 5 (1; 18).</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> b/d.</p>   |                                |                 |
| PUNKTY KOŃCOWE  |                                |                 |
| <p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zgony;</li> <li>⊗ czas przeżycia całkowitego (prawdopodobieństwo oraz mediana);</li> <li>⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby (mediana);</li> <li>⊗ odpowiedź na leczenie;</li> <li>⊗ czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie;</li> <li>⊗ czas trwania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziałach 3.4.2 i 3.9.2.</li> </ul> |                                |                 |

Źródło: opracowanie własne

### Zinzani 2013 [32]

#### METODYKA

##### Badanie retrospektywne, obserwacyjne, jednoramienne, wieloośrodkowe

**Przydział chorych do grupy:** między grudniem 2010 roku a sierpniem 2011 roku retrospektywnej ocenie poddano 65 chorych leczonych BV w ramach programu leczenia indywidualnego we Włoszech (warunki programu były odmienne od badania klinicznego);

**Skala NOS:**

Dobór próby: \*\*\*

Porównywalność: n/d

Punkt końcowy: \*\*\*

**Skala NICE:** 7/8;

**Opis utraty chorych z badania:**

Łącznie do zakończenia 8 cykli leczenia z badania utracono 21 (32,3%) z 65 chorych w tym:

- ⊗ po 3. cyklu leczenia utracono 6 (9,2%) chorych, 2 (3,1%) z powodu zgonu, 2 (3,1%) chorych ze stabilną chorobą poddano allo-SCT, u 1 (1,5%) chorego z progresją choroby rozpoczęto stosowania bendamustyny oraz 1 (1,5%) chorego utracono z okresu obserwacji;
- ⊗ po 8. cyklu leczenia utracono 15 (23,1%) chorych, 9 (13,8%) z powodu progresji choroby, 2 (3,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 (3,1%) z powodu przeprowadzenia ASCT oraz 2 (3,1%) z powodu allo-SCT\*;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IVC;

**Sponsor:** b/d;

**Liczba ośrodków:** 9 (Włochy);

**Okres obserwacji:** mediana okresu obserwacji wyniosła 13,2 mies.;

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p < 0,05$ ;

**Podejście do testowania hipotezy:** n/d.

#### POPULACJA

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ nawrotowy i/lub oporny na leczenie HL CD30+ potwierdzony w badaniu histologicznym;
- ⊗ nawrót choroby po ASCT lub po co najmniej dwóch wcześniejszych schematach chemioterapii, w przypadku gdy ASCT nie stanowi opcji leczenia (w związku z niewystarczającą liczbą komórek macierzystych bądź opornością na leczenie chemioterapeutyczne);
- ⊗ stan sprawności w skali ECOG  $\leq 2$ ;
- ⊗ prawidłowa czynność narządów, w tym prawidłowy obraz krwi obwodowej.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ b/d.

#### Dane demograficzne

| Parametr   | Grupa badana (BV) |             |
|--|-------------------|-------------|
| Liczba chorych                                       | 65                |             |
| Mężczyźni, n (%)                                     | 34 (52,3)         |             |
| Wiek w momencie rozpoznania, mediana (zakres) [lata] | 27,5 (12; 66)     |             |
| Stan sprawności w skali ECOG, n (%)                  | 0                 | 24 (36,9)   |
|  | 1                 | 26 (40,0)   |
|  | 2                 | 15 (23,1)   |
| Radioterapia, n (%)                                  | 39 (60,0)         |             |
| Przeszczerpienie komórek macierzystych, n (%)        | ASCT              | 57 (87,7)** |
|  | Allo-SCT          | 3 (4,6)     |
| Liczba wcześniejszych schematów leczenia             | 4 (2; 13,2)       |             |

| Zinzani 2013 [32]   |           |
|---|-----------|
| przeciwnowotworowego, mediana (zakres)**  |           |
| Oporność w I linii leczenia, n (%)  | 45 (69,2) |
| Oporność na ostatnią stosowaną terapię, n (%)   | 52 (80,0) |
| <p><b>Interwencja badana:</b> brentuksymab vedotin i.v. podawany przez 30 min raz co 3 tygodnie. Dawka początkowa BV wynosiła 1,8 mg/kg, ale w przypadku zdarzeń niepożądanych o 3. lub 4. stopniu nasilenia badacz mógł ją zredukować do 1,2 mg/kg. Chorzy stosowali leczenie do wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych (np. związanych z układem nerwowym). Mediana (zakres) liczby cykli BV zastosowanych w badaniu wyniosła 8 (3; 16).</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> pierwszą dawkę BV podawano bez uprzedniego przygotowania farmakologicznego. Wyjątek stanowili chorzy, u których dochodziło do występowania reakcji nadwrażliwości związanych z wlewem. Premedykacja w przypadku tych chorych składała się z paracetamolu (500 mg doustnie) oraz chlorfenaminy (10 mg dożylnie) lub innych leków zgodnych ze standardami.</p> |           |
| PUNKTY KOŃCOWE  |           |
| <p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zgony;</li> <li>⊗ czas przeżycia całkowitego (prawdopodobieństwo oraz mediana);</li> <li>⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby (prawdopodobieństwo oraz mediana);</li> <li>⊗ odpowiedź na leczenie;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziałach 3.4.2 i 3.9.2.</li> </ul>  |           |

\*w badaniu podano ponadto informację, że do czasu ostatniej wizyty kontrolnej w ramach okresu obserwacji z badania utracono z powodu zgonu 16 (24,6%) z 65 chorych oraz że po 8 cyklu leczenia, stosowanie BV kontynuowało tylko 15 (23,1%) chorych, z czego tylko 2 (3,1%) chorych otrzymało wszystkie 16 cykli leczenia

\*\*w przypadku pozostałych 8 (12,3%) chorych nie przeprowadzono ASCT, ponieważ nie było możliwości otrzymania wystarczającej liczby komórek macierzystych

\*\*\* w tym HDC oraz ASCT lub allo-SCT

Źródło: opracowanie własne

Younes 2012 [31] (publikacje EMA 2012 [21] i Gopal 2015 [24])

#### METODYKA

**Badanie prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte**

**Przydział chorych do grupy:** chorych włączano do badania od lutego 2009 roku do sierpnia 2009 roku;

**Skala NOS:**

Dobór próby: \*\*\*

Porównywalność: n/d

Punkt końcowy: \*\*\*

**Skala NICE:** 7/8;

**Opis utraty chorych z badania:** b/d;

**Klasyfikacja AOTMiT:** w klasyfikacji nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa;

**Sponsor:** Seattle Genetics;

**Liczba ośrodków:** 25 (USA, Kanada, Europa);

**Okres obserwacji:** mediana okresu obserwacji (zakres) wyniosła 18,5 mies. (1,8; 23); mediana kontynuacji okresu obserwacji (zakres) wyniosła 33,3 mies. (1,8; 57,3);

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p < 0,05$ ;

**Podjęcie do testowania hipotezy:** n/d.

#### POPULACJA

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ wiek:  $\geq 12$  lat (USA i Kanada),  $\geq 18$  lat (Europa);
- ⊗ nawrotowy lub oporny HL CD30+ potwierdzony w badaniu patologicznym, po wcześniejszym leczeniu HDC i ASCT;
- ⊗ obecność komórek Reed-Sternberga potwierdzona histologicznie przez patologa w badaniu przeprowadzonym centralnie;
- ⊗ mierzalna choroba  $\geq 1,5$  cm w ocenie na podstawie TK oraz na podstawie badania FDG-PET<sup>60</sup>;
- ⊗ stan sprawności w skali ECOG 1 lub 2;
- ⊗ całkowita liczba neutrofilów  $\geq 1000/\mu\text{l}$ ;
- ⊗ liczba płytek krwi  $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ ;
- ⊗ stężenie kreatyniny w surowicy  $\leq 1,5$  górnej granicy normy;
- ⊗ ALAT i AspAT  $\leq 2,5$  górnej granicy normy.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ ciąża;
- ⊗ allo-SCT w wywiadzie.

#### Dane demograficzne

| Parametr                      | Grupa badana (BV)          |           |
|-------------------------------|----------------------------|-----------|
| Liczba chorych                | 102                        |           |
| Mężczyźni, n (%)              | 48 (47,1)                  |           |
| Wiek, mediana (zakres) [lata] | 31 (15; 77)                |           |
| Rasa, n (%)                   | Biała                      | 89 (87,3) |
|                               | Czarna lub Afroamerykańska | 5 (4,9)   |
|                               | Azjatycka                  | 7 (6,9)   |
|                               | Inna                       | 1 (1,0)   |

<sup>60</sup> ang. *fludeoxyglucose positron emission tomograph* – pozytonowa tomografia emisyjna z wykorzystaniem deoksyglukozy

| <b>Younes 2012 [31] (publikacje EMA 2012 [21] i Gopal 2015 [24])</b>   |                                  |                               |
|--|----------------------------------|-------------------------------|
| Stan sprawności w skali ECOG, n (%)  | 0                                | 42 (41,2)                     |
|  | 1                                | 60 (58,8)                     |
| Czas od rozpoznania do otrzymania pierwszej dawki BV, mediana (zakres) [mies.] <sup>^</sup>                            |                                  | 39,9 (11,8; 219,7)            |
| Czas od ostatniego nawrotu do otrzymania pierwszej dawki BV, mediana (zakres) [mies.] <sup>^</sup>                     |                                  | 2,1 (0,2; 28,5) <sup>^^</sup> |
| Stopień zaawansowania choroby w chwili rozpoznania <sup>^</sup> , n (%)  | I                                | 4 (3,9)                       |
|  | II                               | 47 (46,1)                     |
|  | III                              | 27 (26,5)                     |
|  | IV                               | 20 (19,6)                     |
|  | Brak danych                      | 4 (3,9)                       |
| Objawy typu B <sup>^#</sup> , n (%)  |                                  | 35 (34,3)                     |
| Umiejscowienie zmian w szpiku kostnym <sup>^</sup> , n (%)   |                                  | 8 (7,8)                       |
| Liczba wcześniejszych schematów leczenia układowego, mediana (zakres) <sup>61</sup>                                    |                                  | 3,5 (1; 13)                   |
| Liczba uprzednich ASCT, n (%)  | 1                                | 91 (89,2)                     |
|  | 2                                | 11 (10,8)                     |
| Czas od rozpoznania do ostatniego ASCT, mediana (zakres) [mies.] <sup>^</sup>  |                                  | 17,9 (5,0; 115,0)             |
| Czas od ostatniego ASCT do nawrotu choroby, mediana (zakres) [mies.] <sup>^</sup>                                      |                                  | 6,7 (0,0; 131,0)              |
| Czas od ostatniego ASCT do otrzymania pierwszej dawki BV, mediana (zakres) [mies.] <sup>^</sup>                        |                                  | 19,0 (3,0; 166,0)             |
| Czas przeżycia bez progresji choroby po ostatnio stosowanej terapii <sup>62</sup> mediana (95% CI) [tyg.] <sup>^</sup> |                                  | 26,6 (19,0; 31,3)             |
| Radioterapia, n (%)  |                                  | 67 (65,7)                     |
| Odpowiedź na ostatnio stosowane leczenie, n (%)  | Odpowiedź całkowita              | 12 (11,8)                     |
|  | Odpowiedź częściowa              | 35 (34,3)                     |
|  | Stabilizacja choroby             | 23 (22,5)                     |
|  | Progresja choroby                | 26 (25,5)                     |
|  | Inna lub b/d                     | 6 (5,9)                       |
| Postać choroby po ostatnio stosowanej terapii, n (%)   | Oporność <sup>*</sup>            | 43 (42,2)                     |
|  | Nawrót <sup>**</sup>             | 59 (57,8)                     |
| Postać choroby, n (%)  | Pierwotnie oporny <sup>***</sup> | 72 (70,6)                     |
| <b>INTERWENCJA</b>   |                                  |                               |

<sup>61</sup> bez uwzględnienia ASCT

<sup>62</sup> bez uwzględnienia mobilizacji komórek macierzystych przed lub po ASCT



**Younes 2012 [31] (publikacje EMA 2012 [21] i Gopal 2015 [24])**

**Interwencja badana:** brentuksymab vedotin i.v. podawany przez 30 min. raz co 3 tygodnie w warunkach ambulatoryjnych. Dawka mogła być zredukowana do 1,2 mg/kg oraz opóźniona (maksymalnie o 3 tygodnie) w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Chorzy stosowali leczenie do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub zakończenia badania. Mediana (zakres) liczby cykli BV zastosowanych w czasie badania wyniosła 9 (1; 16).

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych (głównie neuropatii obwodowej) związane było z koniecznością redukcji dawki BV w przypadku 11 (10,8%) chorych. U 48 (47,1%) chorych wystąpienie zdarzeń niepożądanych, w tym neutropenii (16%), obwodowej neuropatii czuciowej (13%) oraz trombocytopenii (4%) doprowadziło do opóźnienia podania kolejnej dawki BV.

**Leczenie wspomagające:** b/d.

**PUNKTY KOŃCOWE**

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- ⊕ zgony;
- ⊕ czas przeżycia całkowitego (prawdopodobieństwo oraz mediana);
- ⊕ czas przeżycia wolny od progresji choroby (prawdopodobieństwo oraz mediana);
- ⊕ czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie;
- ⊕ czas trwania odpowiedzi na leczenie;
- ⊕ redukcja wielkości guza;
- ⊕ profil bezpieczeństwa.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- ⊕ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziałach 3.4.2 i 3.9.2.

\*na nawrót wskazuje najlepsza odpowiedź na leczenie będąca całkowitą lub częściową remisją na ostatnio stosowane leczenie;

\*\*na oporność wskazuje stabilna choroba lub progresja choroby na ostatnio stosowane leczenie;

\*\*\*niepowodzenie w uzyskaniu całkowitej remisji w I linii lub nawrót w czasie 3 miesięcy po zakończeniu leczenia w I linii

^na podstawie danych przedstawionych w publikacji *EMA 2012*

^^dla chorych, u których wystąpił nawrót choroby po ostatnio stosowanej terapii

#w pierwszym dniu 1. cyklu

Źródło: opracowanie własne

## 14.5.2. Badania włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa i skuteczności BV

### 14.5.2.1. Populacja dorosłych – badanie I fazy

| Younes 2010 [58]   |  |            |
|--|--|------------|
| <b>METODYKA</b>  |  |            |
| <p><b>Badanie prospektywne, jednoramienne, wielośrodkowe, otwarte*</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> dane chorych zbierano od listopada 2006 roku do lipca 2009 roku;</p> <p><b>Skala NOS:</b></p> <p>Dobór próby: ***</p> <p>Porównywalność: n/d</p> <p>Punkt końcowy: ***</p> <p><b>Skala NICE:</b> 7/8;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> b/d;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> w klasyfikacji nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa;</p> <p><b>Sponsor:</b> Seattle Genetics;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 4 (USA);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> mediana okresu obserwacji 33 mies.;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> b/d;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p> |  |            |
| <b>POPULACJA</b>   |  |            |
| <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek ≥18 lat;</li> <li>⊗ oporny lub nawrotowy nowotwór hematologiczny CD30+;</li> <li>⊗ mierzalny guz o średnicy wynoszącej co najmniej 10 mm;</li> <li>⊗ stan sprawności w skali ECOG ≤2.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ allo-SCT w wywiadzie.</li> </ul>   |  |            |
| <b>Dane demograficzne**</b>  |  |            |
| <b>Parametr</b>  | <b>Grupa badana (BV)</b>                   |            |
| Liczba chorych   | 45   |            |
| Mężczyźni, n (%)   | 28 (62,2)                                  |            |
| Wiek, mediana (zakres) [lata]  | 36 (20; 87)                                |            |
| <b>Rozpoznanie, n (%)</b>  | HL   | 42 (93,3)  |
|  | sALCL AKL+                                 | 2 (4,4)    |
|  | Angioimmunoblastyczny chłoniak z komórek T | 1 (2,2)    |
| <b>Stan sprawności w skali ECOG, n (%)</b>   | 0  | 28 (62,2)  |
|  | 1  | 14 (31,1)  |
|  | 2  | 3 (6,7)    |
| <b>Wcześniej stosowane leczenie, n (%)</b>   | Chemioterapia układowa                     | 45 (100,0) |
|  | ASCT                                       | 33 (73,3)  |

| Younes 2010 [58]   |  |           |
|--|--|-----------|
|  | Radioterapia                             | 27 (60,0) |
|  | Operacja związana z nowotworem złośliwym | 14 (31,1) |
| Liczba wcześniejszych schematów leczenia układowego, mediana (zakres)  |  | 3 (1; 7)  |
| INTERWENCJA  |  |           |
| <p><b>Interwencja badana:</b> brentuksymab vedotin i.v. podawany przez 30 min raz co 3 tygodnie. Badacz mógł zredukować dawkę leku w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w tym niehematologicznych zdarzeń niepożądanych o co najmniej 3. stopniu nasilenia, klinicznie istotnej neutropenii lub gorączki neutropenicznej w 3. lub 4. stopniu nasilenia lub trombocytopenii w 4. stopniu nasilenia.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> leczenie przygotowujące nie było wymagane.</p>   |  |           |
| PUNKTY KOŃCOWE   |  |           |
| <p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ odpowiedź na leczenie;</li> <li>⊗ czas do wystąpienia i czas trwania ORR;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wyniki dla podgrup stosujących dawki BV inne niż 1,8 mg/kg;</li> <li>⊗ wyniki dotyczące zmniejszenia wielkości guza – brak możliwości odczytania wyników dla analizowanej dawki;</li> <li>⊗ wyniki dotyczące farmakodynamiki oraz farmakokinetyki;</li> <li>⊗ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziałach 3.4.2 i 3.9.2.</li> </ul> |  |           |

\*w badaniu przedstawiono wyniki dla podgrup stosujących dawki BV od 0,1 do 3,6 mg/kg, jednakże w analizie uwzględniono dane jedynie dla chorych stosujących BV w dawce 1,8 mg/kg

\*\*dane demograficzne dotyczą wszystkich chorych stosujących BV bez względu na dawkę (od 0,1 do 3,6 mg/kg)

Źródło: opracowanie własne

### 14.5.2.2. Populacja dorosłych – badanie randomizowane

| AETHERA (publikacja Moskowitz 2015) [55]  |                   |                       |
|---|-------------------|-----------------------|
| METODYKA  |                   |                       |
| <p><b>Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe;</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> tak, randomizacja blokowa w stosunku 1:1, przeprowadzona za pomocą schematu wygenerowanego komputerowo. Stratyfikacja na podstawie najlepszej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu chemioterapii ratunkowej (CR vs PR vs SD) oraz statusu choroby: postać pierwotnie oporna na leczenie vs nawrót po &lt; 12 mies. od zakończenia I linii leczenia vs nawrót po ≥ 12 mies. od zakończenia I linii leczenia</p> <p><b>Zaślepienie:</b> podwójne;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> zarówno chorzy, jak i badacze nie znali wyników przydziału do danej interwencji;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> łącznie utracono łącznie 11 (3,3%) z 329 chorych, z czego w grupie BV było to: 4 chorych z powodu wycofania zgody i 2 chorych z powodu zgonu, natomiast w grupie PLC – 5 chorych z powodu wycofania zgody;</p> <p><b>Skala Jadad:</b> 5/5</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak, w odniesieniu do oceny skuteczności; w ramach oceny bezpieczeństwa analizowano dane wszystkich chorych włączonych do badania, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę badanego leku, bez względu na przydzielone leczenie;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIA;</p> <p><b>Sponsor:</b> Seattle Genetics, Inc. oraz Takeda Pharmaceuticals International Co;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 78 (Ameryka Północna i Europa);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> mediana okresu obserwacji (zakres) 30 (0; 50) mies.;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej p=0,2879;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i>.</p> |                   |                       |
| POPULACJA   |                   |                       |
| <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ &gt;18 r.ż.;</li> <li>⊗ chorzy na klasycznego HL, którzy otrzymali HDT+ASCT w przeciągu ostatnich 30-45 dni;</li> <li>⊗ chorzy z co najmniej 1 ryzykiem progresji HL po ASCT, do których zaliczono: pierwotnie oporna postać HL (brak całkowitej remisji w ocenie badacza) nawrót choroby w czasie krótszym niż 12 miesięcy po leczeniu I linii; pozawęzłowe umiejscowienie zmian w czasie nawrotu choroby przed przeprowadzeniem chemioterapii ratunkowej przed przeszczepieniem;</li> <li>⊗ CR, PR lub SD po chemioterapii ratunkowej zastosowanej przed przeszczepieniem;</li> <li>⊗ HL potwierdzony w badaniu histologicznym;</li> <li>⊗ odpowiednia czynność narządów (wątroba, nerki, szpik kostny) potwierdzona badaniami hematologicznymi oraz laboratoryjnymi.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wcześniejsze leczenie z zastosowaniem brentuksymabu vedotin.</li> </ul>  |                   |                       |
| Dane demograficzne  |                   |                       |
| Parametr  | Grupa badana (BV) | Grupa kontrolna (PLC) |
| Liczba chorych  | 165               | 164                   |
| Mężczyźni, n (%)  | 76 (46,1)         | 97 (59,1)             |
| Wiek, mediana (zakres) [lata]   | 33 (18; 71)       | 32 (18; 76)           |
| Rasa biała, n (%)   | 153 (92,7)        | 156 (95,1)            |
| Stan sprawności w skali ECOG, n (%)   | 87 (52,7)         | 97 (59,1)             |
|   | 1                 | 67 (40,9)             |
|   | 2                 | 0 (0,0)               |
| Potwierdzony HL, n (%)  | 159 (96,4)        | 156 (95,1)            |

| <b>AETHERA (publikacja Moskowitz 2015) [55]</b>   |                       |             |             |
|---|-----------------------|-------------|-------------|
| Liczba uprzednich systemowych terapii ratujących, n (%)   | 1                     | 94 (56,9)   | 86 (52,4)   |
|   | ≥2                    | 71 (43,0)   | 78 (47,6)   |
| Wiecej niż 1 uprzednie ASCT, n (%)  |                       | 5 (3,0)     | 10 (6,1)    |
| Czas od ASCT do pierwszej dawki BV (zakres) [dni]   |                       | 41 (28; 49) | 41 (30; 51) |
| Leczenie I linii, n (%)   | ABVD                  | 119 (72,1)  | 129 (78,7%) |
|   | BEACOPP <sup>63</sup> | 26 (15,6)   | 20 (12,1)   |
|   | Inne                  | 20 (12,1)   | 15 (9,1)    |
| Schemat zastosowanego leczenia kondycjonującego, n (%)  | BEAM                  | 106 (64,2)  | 96 (58,5)   |
|   | CBV <sup>64</sup>     | 13 (7,9)    | 22 (13,4)   |
|   | Inne                  | 46 (27,9)   | 46 (28,0)   |
|   | Jakiegokolwiek RT     | 11 (6,7)    | 10 (6,1)    |
| Status HL po terapii I linii, n (%)**   | Oporny                | 99 (60,0)   | 97 (59,1)   |
|   | Nawrót<12 miesięcy    | 53 (32,1)   | 54 (32,9)   |
|   | Nawrót≥12 miesięcy    | 13 (7,9)    | 13 (7,9)    |
| Najlepsza odpowiedź na leczenie ratujące przed ASCT, n (%)  | CR                    | 61 (36,9)   | 62 (37,8)   |
|   | PR                    | 57 (34,5)   | 56 (34,1)   |
|   | SD                    | 47 (28,5)   | 46 (28,0)   |
| Pozawęzłowe umiejscowienie zmian w czasie nawrotu choroby przed ASCT, n (%)   |                       | 54 (32,7)   | 53 (32,2)   |
| Występowanie objawów B po terapii I linii, n (%)  |                       | 47 (28,5)   | 40 (24,4)   |
| Status PET przed ASCT, n (%)  | FDG pozytywne         | 64 (38,8)   | 51 (31,1)   |
|   | FDG negatywne         | 56 (33,9)   | 57 (34,8)   |
|   | Brak danych           | 45 (27,3)   | 56 (34,1)   |
| <b>INTERWENCJA</b>  |                       |             |             |
| <p><b>Interwencja badana:</b> BV w dawce 1,8mg/kg podawany dożylnie przez 30 min. raz co 3 tygodnie (1 cykl). Maksymalnie 16 cykli, mediana 15 cykli.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> placebo podawane analogicznie do interwencji badanej. Maksymalnie 16 cykli, mediana 15 cykli. Chorzy przyjmujący placebo, u których wystąpiła progresja choroby mogli przejść na leczenie BV w ramach innego badania.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> wszyscy chorzy dodatkowo otrzymywali najlepszą terapię wspomagającą – czynnik wzrostu oraz produkty krwi.</p> |                       |             |             |
| <b>PUNKTY KOŃCOWE</b>   |                       |             |             |
| <b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b>  |                       |             |             |

<sup>63</sup> BEACOPP – schemat chemioterapii wielolekowej składający się z bleomycyny, etopozydu, doksorubicyny, cyklofosfamidu, winkrystyny, prokarbazyny, prednizonu

<sup>64</sup> CBV – schemat chemioterapii wielolekowej składający się z cyklofosfamidu, karmustynu i etopozydu

**AETHERA (publikacja Moskowitz 2015) [55]**

- ⊗ częstość występowania zgonów;
- ⊗ czas przeżycia całkowitego;
- ⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby (prawdopodobieństwo i mediana);
- ⊗ profil bezpieczeństwa (częstość występowania zgonów związanych z leczeniem, częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych).

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- ⊗ analiza PFS w podgrupach (w ocenie niezależnego ośrodka) – brak możliwości odczytania wyników z przedstawionego wykresu *forest plot*;
- ⊗ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziałach 3.4.2 i 3.9.2.

\*\*\*w grupie BV dane dla populacji N=164

Źródło: opracowanie własne

### 14.5.2.3. Populacja dorosłych – badania BV jako terapii ratunkowej przed allo-SCT

| Chen 2014 [54]  |                            |                            |           |
|---|----------------------------|----------------------------|-----------|
| METODYKA  |                            |                            |           |
| <p><b>Badanie obserwacyjne, retrospektywne z historyczną grupą kontrolną</b></p> <p><b>Przydział chorych do grup:</b> kolejni chorzy leczeni BV w czasie od lipca 2009 do grudnia 2012, u których następnie przeprowadzono allo-SCT (grupa badana), kolejni chorzy, u których przeprowadzono allo-SCT w czasie od stycznia 2003 do lipca 2009 (grupa kontrolna);</p> <p><b>Skala NOS:</b><br/>           Dobór próby: ***<br/>           Porównywalność: **<br/>           Punkt końcowy: ***</p> <p><b>Skala NICE:</b> n/d;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> b/d (wyniki przedstawiono dla takiej liczby chorych, jaką włączono do badania, dlatego można przypuszczać, że nie utracono chorych);</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIID;</p> <p><b>Sponsor:</b> granty od instytucji (National Cancer Institute of National Institutes of Health, the Tim Nesvig Lymphoma Research Fund);</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 1 (USA);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> mediana (zakres) okresu obserwacji wyniosła: 29,9 (12,4; 48,5) mies. w grupie badanej oraz 85,3 (51,5; 103,3) mies. w grupie kontrolnej;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> b/d;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p> |                            |                            |           |
| POPULACJA   |                            |                            |           |
| <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek ≥ 18 lat;</li> <li>⊗ HL potwierdzony histologicznie z ekspresją CD30;</li> <li>⊗ nawrót po poprzednim ASCT lub brak możliwości przeprowadzenia ASCT;</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wcześniejsze allo-SCT.</li> </ul>  |                            |                            |           |
| Dane demograficzne  |                            |                            |           |
| Parametr  | Grupa badana (BV+allo-SCT) | Grupa kontrolna (allo-SCT) |           |
| Liczba chorych  | 21                         | 23                         |           |
| Mężczyźni, n (%)  | b/d                        |                            |           |
| Wiek, mediana (zakres) [lata]   | 31 (22; 55)                | 37 (16; 63)                |           |
| Stopień zaawansowania w chwili rozpoznania, n (%)   | I-II                       | 9 (42,9)                   | 11 (47,8) |
|   | III-IV                     | 11 (52,4)                  | 11 (47,8) |
|   | nieznany                   | 1 (4,8)                    | 1 (4,3)   |
| Liczba wcześniejszych schematów leczenia, mediana (zakres)  | 4 (3; 6)                   | 4 (3; 6)                   |           |
| Odpowiedź na terapię indukcyjną, n (%)  | Oporność na leczenie       | 5 (23,8)                   | 7 (30,4)  |
|   | Nawrót                     | 16 (76,2)                  | 16 (69,6) |

| Chen 2014 [54]  |  |                     |                       |                       |
|---|--|---------------------|-----------------------|-----------------------|
| Uprzednie terapie, n (%)  | Terapia indukcyjna ABVD <sup>65</sup>      |                     | 19 (90,5)             | 19 (82,6)             |
|   | Chemioterapia ratunkowa przed ASCT         | ICE                 | 17 (80,9)             | 16 (69,6)             |
|   |  | ESHAP               | 2 (9,5)               | 10 (43,5)             |
|   |  | Inne                | 1 (4,8)               | 2 (8,7)               |
|   | ASCT                                       |                     | 19 (90,5)             | 19 (82,6)             |
|   | Chemioterapia ratunkowa po ASCT            | ICE                 | 4 (19,0)              | 3 (13,0)              |
|   |  | ESHAP <sup>66</sup> | 0 (0,0)               | 5 (21,7)              |
|   |  | Oparta na GEM       | 14 (66,7)             | 17 (73,9)             |
|   |  | BEN                 | 3 (14,3)              | 0 (0,0)               |
|   |  | Inne                | 4 (19,0)              | 9 (39,1)              |
| Radioterapia  | Jako terapia konsolidacyjna                | 9 (42,9)            | 12 (57,1)             |                       |
|   | Jako terapia nawrotu/oporności na leczenie | 1 (4,8)             | 5 (21,7)              |                       |
| Czas od rozpoznania do SCT, mediana (zakres) [mies.]  |  |                     | 60,6<br>(13,8; 258,3) | 36,4<br>(13,6; 214,7) |
| Terapia pomiędzy BV a allo-SCT  | Oparta na GEM                              |                     | 5 (23,8)              | n/d                   |
|   | ICE  |                     | 1 (4,8)               |                       |
|   | BEN  |                     | 3 (14,3)              |                       |
|   | RT   |                     | 1 (4,8)               |                       |
| Wynik HCT-CI <sup>67</sup> , mediana (zakres)   |  |                     | 0 (0; 3)              | 2 (0; 4)              |
| <b>INTERWENCJA</b>  |  |                     |                       |                       |
| <p><b>Interwencja badana:</b> brentuksymab vedotin, mediana (zakres) zastosowanych w czasie badania cykli BV wyniosła 7 (2; 16), następnie allo-SCT. Typ dawcy do przeszczepienia: spokrewniony zgodny – 10 chorych (47,6%), niespokrewniony zgodny – 11 (52,4%). Zastosowane leczenie kondycjonujące: fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup> x 5 dni + melfalan 140 mg/m<sup>2</sup> x 1 dzień. Źródło komórek macierzystych: szpik kostny – 1 chory, krew obwodowa – 20 chorych.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> allo-SCT, poprzedzone leczeniem kondycjonującym: fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup> x 5 dni + melfalan 140 mg/m<sup>2</sup> x 1 dzień. Typ dawcy do przeszczepienia: spokrewniony zgodny – 12 chorych (52,2%), niespokrewniony zgodny – 11 (47,8%). Źródło komórek macierzystych: szpik kostny – 3 chorych, krew obwodowa – 20 chorych.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> profilaktyka GVHD:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ takrolimus + sirolimus – 19 chorych (90,5%) z grupy badanej i 16 (69,6%) z grupy kontrolnej;</li> <li>⊗ cyklosporyna A + mykofenolan mofetylu – 2 (9,5%) z grupy badanej i 6 (26,1%) z grupy kontrolnej;</li> <li>⊗ takrolimus + metotreksat – 1 chory (4,3%) z grupy kontrolnej.</li> </ul> |  |                     |                       |                       |
| <b>PUNKTY KOŃCOWE</b>   |  |                     |                       |                       |

<sup>65</sup> schemat chemioterapii składający się z doksorubicyny (A), bleomycyny (B), winblastyny (V), dakarbazyny (D)

<sup>66</sup> schemat chemioterapii składający się z etopozydu (E), solumedrolu (S), cytarabiny (A), cisplatin (P)

<sup>67</sup> HCT-CI (ang. *Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index*) – Indeks Chorób Współistniejących stosowany przy klasyfikacji do allo-SCT



*Chen 2014 [54]*

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- ⊗ zgony;
- ⊗ czas przeżycia całkowitego (prawdopodobieństwo);
- ⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby (prawdopodobieństwo);
- ⊗ nawrót lub progresja choroby (prawdopodobieństwo);
- ⊗ odpowiedź na leczenie;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- ⊗ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziałach 3.4.2 i 3.9.2.

Źródło: opracowanie własne

| Chen 2012 [53]  |                            |
|---|----------------------------|
| METODYKA  |                            |
| <p><b>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> kolejni chorzy leczeni BV w 2 ośrodkach w USA (City of Hope lub Seattle Cancer Care Alliance/ Fred Hutchinson Cancer Research Center) w czasie od października 2008 do października 2011, u których następnie przeprowadzono allo-SCT;</p> <p><b>Skala NOS:</b><br/>           Dobór próby: ***<br/>           Porównywalność: n/d<br/>           Punkt końcowy: ***</p> <p><b>Skala NICE:</b> 7/8;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> b/d (wyniki przedstawiono dla takiej liczby chorych, jaką włączono do badania, dlatego można przypuszczać, że nie utracono chorych);</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC;</p> <p><b>Sponsor:</b> granty i fundusze od instytucji oraz osób prywatnych (National Cancer Institute, National Institutes of Health the Tim Nesvig Lymphoma Research Fund, Frank i Betty Vendermeer);</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 2 (USA);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> mediana (zakres) okresu obserwacji wyniosła 14,0 (1,7; 22,9) mies.;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> b/d;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p> |                            |
| POPULACJA   |                            |
| <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ wiek ≥ 18 lat;</li> <li>⊕ HL potwierdzony histologicznie z ekspresją CD30;</li> <li>⊕ nawrót po uprzednim ASCT lub brak możliwości przeprowadzenia ASCT.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ wcześniejsze allo-SCT.</li> </ul>   |                            |
| Dane demograficzne  |                            |
| Parametr  | Grupa badana (BV+allo-SCT) |
| Liczba chorych  | 18                         |
| Mężczyźni, n (%)  | b/d                        |
| Wiek, mediana (zakres) [lata]   | 30,5 (23; 55)              |
| Liczba wcześniejszych schematów leczenia, mediana (zakres)  | 4,5 (3; 8)                 |
| Uprzednie ASCT, n (%)   | 17 (94,4)                  |
| Uprzednia radioterapia, n (%)   | 10 (55,6)                  |
| INTERWENCJA   |                            |
| <p><b>Interwencja badana:</b> brentuksymab vedotin, mediana (zakres) zastosowanych w czasie badania cykli BV wyniosła 7 (2; 16), następnie allo-SCT w czasie mediany (zakres) 62 (24; 276) dni od zakończenia BV. Typ dawcy do przeszczepienia: spokrewniony zgodny – 7 chorych (38,9%), niespokrewniony zgodny – 8 (44,4%), haploidentyczny – 3 (16,7%). Zastosowane leczenie kondycjonujące: fludarabina + melfalan – 14 chorych (77,8%), fludarabina + cyklofosfamid + TBI – 3 (16,7%), 2 Gy TBI – 1 chory (5,6%)</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> profilaktyka GVHD: takrolimus + sirolimus – 10 chorych (55,6%), takrolimus + sirolimus + metotreksat – 2 (11,1%), cyklofosfamid + takrolimus + mykofenolan mofetylu – 3 (16,7%), cyklosporyna A + mykofenolan mofetylu – 1 (5,6%), cyklosporyna A + metotreksat – 2 (11,1%).</p>  |                            |
| PUNKTY KOŃCOWE  |                            |

*Chen 2012 [53]*

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- ⊗ zgony;
- ⊗ czas przeżycia całkowitego (prawdopodobieństwo);
- ⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby (prawdopodobieństwo);
- ⊗ nawrót lub progresja choroby (prawdopodobieństwo);
- ⊗ brak progresji choroby lub nawrót choroby;
- ⊗ odpowiedź na leczenie;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- ⊗ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziałach 3.4.2 i 3.9.2.

Źródło: opracowanie własne

### 14.5.3. Badania włączone do głównej oceny bezpieczeństwa i skuteczności komparatorów

#### 14.5.3.1. Populacja dorosłych

#### Gemcytabina + winorelbina + pegylowana liposomalna doksorubicyna

| Bartlett 2007 [33]   |                    |
|--|--------------------|
| METODYKA   |                    |
| <p><b>Badanie eksperymentalne I/II fazy, jednoramienne, wieloośrodkowe (w analizie uwzględniono tylko dane dla chorych na HL, u których wystąpił nawrót choroby po ASCT)</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> chorzy na opornego na leczenie lub nawrotowego HL spełniający kryteria włączenia, rekrutowani do badania w czasie od lipca 2000 r. do lipca 2003 r. w dwudziestu ośrodkach powiązanych z Cancer and Leukemia Grup B na terenie Stanów Zjednoczonych;</p> <p><b>Skala NOS:</b><br/>           Dobór próby: ***<br/>           Porównywalność: n/d<br/>           Punkt końcowy: ***</p> <p><b>Skala NICE:</b> 7/8;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> w trakcie badania utracono łącznie 3 (3,2%) spośród 94 chorych w tym; 2 (2,1%) chorych w wyniku odmowy ubezpieczyciela oraz 1 (1,1%) chorego z powodu nieprawidłowego rozpoznania;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> w klasyfikacji nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa;</p> <p><b>Sponsor:</b> National Cancer Institute;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 20 (Stany Zjednoczone);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> okres trwania badania wynosił 36 mies., mediana okresu obserwacji (zakres) wynosiła 43,2 (22,8; 57,6) mies.;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p=0,07</math> (hipoteza zerowa – odpowiedź na leczenie <math>&lt;0,3</math>; hipoteza alternatywna - odpowiedź na leczenie co najmniej 0,5);</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d</p> |                    |
| POPULACJA  |                    |
| <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ nawrotowy lub oporny na leczenie HL*;</li> <li>⊗ nawrót choroby po SCT**;</li> <li>⊗ uprzednie nieleczenie gemcytabiną, winorelbina lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną;</li> <li>⊗ występowanie zmian mierzalnych;</li> <li>⊗ liczba płytek krwi <math>\geq 100\ 000/\mu\text{l}</math>, całkowita liczba neutrofilii <math>\geq 1500/\mu\text{l}</math>, stężenie bilirubiny i kreatyniny <math>\leq 2,0</math> mg/dl, stężenie aminotransferazy asparaginianowej <math>\leq 2</math> górnej granicy normy;</li> <li>⊗ frakcja wyrzutowa lewej komory serca <math>\geq 45\%^{***}</math>.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ b/d.</li> </ul>  |                    |
| Dane demograficzne   |                    |
| Parametr   | Grupa badana (GVD) |
| Liczba chorych   | 40                 |
| Wiek, mediana (zakres) [lata]  | 33 (19; 83)****    |
| Chorzy po $\geq 3$ wcześniejszych schematach leczenia, n (%)   | 28 (70,0)          |

| <b>Bartlett 2007 [33]</b>  |                                      |           |
|--|--------------------------------------|-----------|
| Chorzy chemiowrażliwi, którzy odpowiedzieli na ostatnie leczenie, n (%)  | b/d (89,0)****                       |           |
| Chorzy, którzy otrzymali wcześniejsze leczenie schematem ABVD, n (%)   | 67 (87,0)                            |           |
| Poziom dawki GVD, n (%)  | Poziom 1 (w ramach fazy I badania)   | 3 (7,5)   |
|  | Poziom -1 (w ramach fazy II badania) | 37 (92,5) |
| <b>INTERWENCJA</b>   |                                      |           |
| <p><b>Interwencja badana w ramach I fazy badania<sup>^</sup>:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <u>poziom dawki 1:</u> winorelbina i.v. w dawce 20 mg/m<sup>2</sup> przez pierwsze 6-10 minut, następnie gemcytabina i.v. w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> przez 30 min, dalej pegylowana liposomalna doksorubicyna i.v. w dawce 15 mg/m<sup>2</sup> przez 30-60 min.</li> </ul> <p>W czasie I fazy badania ustalono maksymalnie tolerowaną dawkę w grupie chorych po uprzednim przeszczepieniu na poziomie -1, który następnie zastosowano w II fazie badania.</p> <p><b>Interwencja badana w ramach II fazy badania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <u>poziom dawki -1:</u> winorelbina i.v. w dawce 15 mg/m<sup>2</sup> przez pierwsze 6-10 minut, następnie gemcytabina i.v. w dawce 800 mg/m<sup>2</sup> przez 30 min., dalej pegylowana liposomalna doksorubicyna i.v. w dawce 10 mg/m<sup>2</sup> przez 30-60 min.;</li> </ul> <p>GVD przyjmowany 1. i 8. dnia 21-dniowego cyklu. Chorzy otrzymali od 2 do 6 cykli leczenia. GVD podawano do momentu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, nagłej progresji choroby lub decyzji badacza o zakończeniu leczenia.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> środki przeciwwymiotne podawane zgodnie ze wskazaniami badacza.</p> <p>Chorzy, u których wystąpiła ostra reakcja alergiczna na dożylnie podanie pegylowanej liposomalnej doksorubicyny objawiająca się zaczerwienieniem, spłyceniem oddechu, opuchlizną twarzy, dreszczami, bólem pleców, uciskiem w klatce piersiowej lub gardle otrzymywali difenhydraminę i.v. 50 mg i hydrokortyzon i.v. 100 mg w kolejnych cyklach leczenia.</p> |                                      |           |
| <b>PUNKTY KOŃCOWE</b>  |                                      |           |
| <p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ czas przeżycia całkowitego (prawdopodobieństwo oraz mediana);</li> <li>⊗ czas przeżycia wolnego od progresji choroby (prawdopodobieństwo oraz mediana);</li> <li>⊗ odpowiedź na leczenie;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziałach 3.5.2 i 3.9.2.</li> </ul>   |                                      |           |

\*liczba wcześniejszych terapii była dowolna

\*\*leczenie GVD nie powinno być stosowane zamiast SCT; chorzy kwalifikujący się do SCT powinni, w ramach leczenia ratującego przed przeszczepem otrzymać co najmniej dwa cykle GVD

\*\*\*pomiar frakcji rzutowej lewej komory serca był wymagany tylko u chorych, u których dawka kumulacyjna doksorubicyny przekraczała 400 mg/m<sup>2</sup>

\*\*\*\*wartość przedstawiono dla wszystkich chorych uczestniczących w badaniu

<sup>^</sup>w badaniu I fazy dawka GVD została ustalona empirycznie na podstawie maksymalnych tolerowalnych dawek poszczególnych leków oraz wstępnych danych dotyczących schematów winorelbina

+ gemcytabina oraz gemcytabina + pegylowana liposomalna doksorubicyna podawanych w leczeniu guzów litych; maksymalną tolerowaną dawkę określono jako dawkę, przy której u nie więcej niż 1 z 6 chorych w grupie wystąpi działania niepożądane ograniczające dawkę (ang. *dose-limiting toxic effects*)<sup>68</sup> w pierwszym cyklu terapii; w fazie I badania dawkę GVD obniżano w następujących

<sup>68</sup> Działania niepożądane ograniczające dawkę zdefiniowano jako wystąpienie jednego z następujących działań niepożądanych: jakiegokolwiek niehematologiczne działanie niepożądane 3. lub 4. stopnia (z wyjątkiem nudności lub wymiotów); neutropenia 4. stopnia trwająca ≥ 7 dni; gorączka neutropeniczna; trombocytopenia 4. stopnia związana z krwawieniem zagrażającym życiu

przypadkach:

a) wystąpienie gorączki neutropenicznej – redukcja dawki o 1 poziom.

U chorych, którzy przyjmowali GVD na poziomie -1, protokół badania dopuszczał dołączenie do terapii G-CSF, GM-GSF lub redukcję dawek winorelbiny i gemcytabiny o 25% w kolejnych cyklach zgodnie z decyzją lekarza (nawrót gorączki neutropenicznej u chorych, którzy otrzymywali zredukowaną dawkę GVD był wskazaniem do zaprzestania leczenia zgodnie z protokołem badania); b) obniżenia liczby płytek krwi < 20 000/ $\mu$ l – redukcja dawki winorelbiny oraz gemcytabiny o 25% w kolejnych cyklach. (leczenie GVD przerywano do momentu uzyskania przez chorego całkowitej liczby neutrofilii  $\geq$  1200/ $\mu$ l i liczby płytek krwi  $\geq$  100 000  $\mu$ l w 1 dniu każdego cyklu); c) jeśli w 8. dniu całkowita liczba neutrofilii wynosiła 500-1199  $\mu$ l lub liczba płytek krwi wynosiła 75-99 000/ $\mu$ l – redukcja dawek winorelbiny i gemcytabiny o 25% w kolejnych cyklach, aż do osiągnięcia przez chorego całkowitej liczby neutrofilii > 500 i liczby płytek krwi  $\geq$  75 000/ $\mu$ l

Źródło: opracowanie własne

---

lub wymagającym więcej niż jednej transfuzji; opóźnienie leczenia > 14 dni z powodu toksyczności hematologicznej.

---

## Gemcytabina

| Validire 2008 [46]   |                           |                    |
|--|---------------------------|--------------------|
| METODYKA   |                           |                    |
| <p><b>Badanie retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> do badania zakwalifikowano chorych leczonych między styczniem 1999 roku a sierpniem 2006 roku;</p> <p><b>Skala NOS:</b><br/>           Dobór próby:***<br/>           Porównywalność: n/d<br/>           Punkt końcowy:***</p> <p><b>Skala NICE:</b> 7/8;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> w badaniu utracono 2 (3,6%) chorych, którzy przerwali leczenie z powodu wysypki</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT IVC</b></p> <p><b>Sponsor:</b> b/d;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 9 (b/d);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> mediana (zakres) okresu obserwacji wynosiła 14 (2; 69) mies.;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> b/d;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p> |                           |                    |
| POPULACJA  |                           |                    |
| <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chłoniak Hodgkina potwierdzony w ocenie histopatologicznej (rozpoznanie zgodne z klasyfikacją WHO);</li> <li>⊗ wystarczające dane kliniczne umożliwiające określenie zaawansowania choroby w chwili rozpoznania oraz w czasie stosowania terapii z udziałem GEM;</li> <li>⊗ wystarczające dane kliniczne umożliwiające określenie poprzednio stosowanego leczenia oraz uzyskanej odpowiedzi na to leczenie;</li> <li>⊗ stan chorego umożliwiający uzyskanie odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu chemioterapii zawierającej GEM.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ b/d.</li> </ul>   |                           |                    |
| Dane demograficzne*  |                           |                    |
| Dane demograficzne   |                           | Grupa badana (GEM) |
| Liczba chorych   |                           | 55 <sup>^</sup>    |
| Mężczyźni, n (%)   |                           | 28 (50,9)          |
| Wiek [lata]  | Mediana (zakres)          | 29 (15; 85)        |
|  | <45 r. ż., n (%)          | 49 (89,1)          |
|  | ≥45 r. ż., n (%)          | 6 (10,9)           |
| Rozpoznanie (typ HL), n (%)  | Ze stwardnieniem guzkowym | 46 (83,6)          |
|  | Bogaty w limfocyty        | 1 (1,8)            |
|  | Mieszankomórkowy          | 5 (9,1)            |
|  | Zubożony w limfocyty      | 3 (5,5)            |
| Obecność zmian o średnicy > 10 cm (ang. <i>bulky disease</i> ), n (%)  |                           | 1 (1,8)            |
| Objawy typu B, n (%)   |                           | 21 (38,2)          |
| Stopień zaawansowania, n (%)   | I-II                      | 9 (16,4)           |

| Validire 2008 [46]  |                        |           |
|---|------------------------|-----------|
|   | III-IV                 | 46 (83,6) |
| Umiejscowienie zmian, n (%)   | Płuca                  | 26 (47,3) |
|   | Kość                   | 12 (21,8) |
|   | Tkanki miękkie i skóra | 8 (14,5)  |
|   | Wątrobą                | 5 (9,1)   |
|   | Szypik kostny          | 1 (3,6)** |
| Liczba leukocytów [ $\times 10^9/l$ ] <sup>***</sup> , n (%)  | <15,0                  | 44 (95,7) |
|   | $\geq 15,0$            | 2 (4,3)   |
| Liczba limfocytów [ $\times 10^9/l$ ] <sup>***</sup> , n (%)  | $\geq 0,6$             | 29 (63,0) |
|   | <0,6                   | 17 (37,0) |
| Stężenie hemoglobiny [g/dl] <sup>^^</sup> , n (%)   | $\geq 10,5$            | 27 (57,4) |
|   | <10,5                  | 20 (42,6) |
| Stężenie albuminy w osoczu [g/l] <sup>^^^</sup> , n (%)   | $\geq 40,0$            | 14 (41,2) |
|   | <40,0                  | 20 (58,8) |
| Wskaźnik prognostyczny IPI <sup>#69</sup> , n (%)   | 0-2                    | 18 (46,2) |
|   | $\geq 3$               | 21 (53,8) |
| Całkowita odpowiedź po I linii leczenia, n (%)  |                        | 20 (36,4) |
| Oporność na leczenie po I linii, n (%)  |                        | 31 (56,4) |
| Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)   | 1                      | 4 (7,3)   |
|   | 2                      | 16 (29,1) |
|   | 3                      | 23 (41,8) |
|   | 4                      | 6 (10,9)  |
|   | $\geq 5$               | 6 (10,9)  |
| Radioterapia, n (%)   |                        | 35 (63,6) |
| ASCT/ allo-SCT n (%)  |                        | 34 (61,8) |
| <p><b>Interwencja badana:</b> gemcytabina i.v. podawana:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w 1. oraz 15. dniu każdego 4-tygodniowego cyklu (n=26 chorych);</li> <li>⊗ w 1. oraz 8. dniu każdego 3 lub 4-tygodniowego cyklu (n=16 chorych);</li> <li>⊗ w 1., 8. oraz 15. dniu każdego 4-tygodniowego cyklu (n=10 chorych).</li> </ul> <p>W przypadku chorych, u których gemcytabinę podawano w monoterapii mediana (zakres) maksymalnej dawki stosowanej w ramach pojedynczej iniekcji wynosiła 900 mg/m<sup>2</sup> (300; 1500), natomiast mediana (zakres) liczby wlewów wynosiła 6 (2; 27).</p> <p>Mediana (zakres) maksymalnej dawki GEM podawanej w skojarzeniu z winorelbina (n=10), oksaliplatyną (n=13), rytuksymabem (n=4) i innymi lekami (n=3) wynosiła 1000 mg/m<sup>2</sup> (650; 1250), natomiast mediana (zakres) liczby iniekcji wynosiła 6 (1; 18).</p> <p>Leczenie stosowano do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych (zaburzenia hematologiczne).</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> leczenie w ramach profilaktyki przeciwwymiotnej stosowano zgodnie ze standardową praktyką ośrodka badawczego.</p> |                        |           |
| <b>PUNKTY KOŃCOWE</b>   |                        |           |

<sup>69</sup> ang. *International Prognostic Index* – Międzynarodowy Indeks Prognostyczny



**Validire 2008 [46]**

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- ⊕ zgony;
- ⊕ czas przeżycia całkowitego (prawdopodobieństwo);
- ⊕ odpowiedź na leczenie;
- ⊕ profil bezpieczeństwa.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- ⊕ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziałach 3.5.2 i 3.9.2.

^ w tym GEM w monoterapii została zastosowana u 29 (52,7%) chorych, natomiast GEM w ramach schematu chemioterapii wielolekowej u 26 (47,3%) chorych

\* dane demograficzne przed podaniem GEM

\*\* wynik dla N=28 chorych

\*\*\* wynik dla N=46 chorych

^^ wynik dla N=47 chorych

^^^ wynik dla N=34 chorych

# wynik dla N=39 chorych

Źródło: opracowanie własne

**Okie 2008 [41]**

**METODYKA**

**Badanie prospektywne, eksperymentalne, jednoramiennie, jednośrodkowe**

**Przydział chorych do grup:** do badania zakwalifikowano chorych spełniających kryteria włączenia, leczonych między marcem 2002 roku a sierpniem 2005 roku;

**Skala NOS:**

Dobór próby: \*\*\*

Porównywalność: n/d

Punkt końcowy: \*\*\*

**Skala NICE:** 7/8;

**Opis utraty chorych z badania:** b/d (wyniki przedstawiono dla takiej liczby chorych, jaką włączono do badania, dlatego można przypuszczać, że w badaniu nie utracono chorych);

**Klasyfikacja AOTMiT:** w klasyfikacji nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa;

**Sponsor:** b/d;

**Liczba ośrodków:** 1 (USA);

**Okres obserwacji:** okres trwania badania wynosił 41 mies.;

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p < 0,05$ ;

**Podjęcie do testowania hipotezy:** n/d.

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ nawrotowy lub oporny na leczenie klasyczny chłoniak Hodgkina potwierdzony w ocenie histologicznej;
- ⊗  $\geq 2$  wcześniejsze schematy chemioterapii;
- ⊗ możliwość oceny choroby w dwóch wymiarach;
- ⊗ stan sprawności w skali ECOG  $\leq 2$ ;
- ⊗ odpowiedni stan szpiku kostnego (tj. liczba leukocytów  $\geq 3,0 \times 10^9/l$ , całkowita liczba neutrofilów  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , całkowita liczba limfocytów  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ , liczba płytek krwi  $\geq 100 \times 10^9/l$  oraz brak w ocenie makroskopowej dowodów wskazujących na obecność komórek chłoniaka); odpowiedni stan sprawności wątroby (całkowity poziom bilirubiny  $\leq 2x$  górnej granicy normy, poziom AspAT oraz ALAT  $\leq 3 \times$  górnej granicy normy);
- ⊗ odpowiedni stan sprawności nerek tj. stężenie kreatyniny w surowicy  $\leq 2$  mg/l.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ ciąża lub laktacja;
- ⊗ zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, ang. human immunodeficiency virus);
- ⊗ obecność chłoniaka w ośrodkowym układzie nerwowym w wywiadzie;
- ⊗ wcześniejsze leczenie z zastosowaniem gemcytabiny;
- ⊗ obecność współistniejących, trudnych do kontrolowania chorób.

**Dane demograficzne**

| Parametr  | Grupa badana (GEM) |                   |
|---|--------------------|-------------------|
| Liczba chorych  | 33                 |                   |
| Mężczyźni, n (%)  | 18 (54,5)          |                   |
| Wiek [lata]   | Mediana (zakres)   | 32,0 (19,0; 81,0) |
|   | >60 r.ż, n (%)     | 3 (9,1)           |
| Podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej w surowicy, n (%)  | 8 (24,2)           |                   |
| Obniżone stężenie hemoglobiny (<10,5 g/dl), n (%)                 | 11 (33,3)          |                   |
| Obniżone stężenie albuminy (<4,0 mg/dl), n (%)                    | 17 (51,5)          |                   |
| Podwyższony poziom leukocytów ( $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ), n (%) | 4 (12,1)           |                   |

| Okci 2008 [41]  |   |           |
|---|---|-----------|
| Stan sprawności w skali ECOG wynoszący 2, n (%)   |   | 3 (9,1)   |
| Wcześniejsze leczenie, n (%)  | Liczba schematów, mediana (zakres)      | 3 (2; 7)  |
|   | ASCT                                    | 18 (54,5) |
|   | Radioterapia                            | 18 (54,5) |
|   | Schemat leczenia zawierający platynę    | 24 (72,7) |
|   | Schemat leczenia zawierający rytuksymab | 5* (15,2) |
| Oporność na ostatnie leczenie <sup>70</sup> , n (%)   |   | 17 (51,5) |
| Rozpoznanie (typ HL), n (%)   | Postać mieszana                         | 2 (6,1)   |
|   | Ze stwardnieniem guzkowym               | 29 (87,9) |
|   | Klasyczny HL <sup>71</sup>              | 2 (6,1)   |
| Antygen CD20 na powierzchni komórek nowotworowych, n (%)  | Obecny                                  | 5 (15,2)  |
|   | Nieobecny                               | 27 (81,8) |
|   | Brak możliwości oceny                   | 1 (3,0)   |
| INTERWENCJA   |   |           |
| <p><b>Interwencja badana:</b> rytuksymab i.v. w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> podawano w warunkach ambulatoryjnych raz w tygodniu, przez 6 kolejnych tygodni. Gemcytabina i.v. była podawana w dawce 1250 mg/m<sup>2</sup> w 1., 8. i 15. dniu cyklu trwającego 21 dni. Po dwóch cyklach gemcytabiny oceniono odpowiedź na leczenie. Chorzy którzy wykazali całkowitą odpowiedź na leczenie, niepotwierdzoną odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową otrzymali maksymalnie 4 kolejne cykle gemcytabiny. Nie zakładano możliwości modyfikacji dawki rytuksymabu. W przypadku gemcytabiny, jeżeli całkowita liczba neutrofilów w pierwszym dniu kolejnego cyklu wynosiła ≤1000, wówczas podawanie gemcytabiny zostało przerwane do momentu osiągnięcia prawidłowej liczby neutrofilów. Jeżeli po tygodniu od podania leczenia wspomagającego całkowita liczba neutrofilów pozostawała na poziomie ≤1000, wówczas stosowano redukcję dawki gemcytabiny do poziomu 1000 mg/m<sup>2</sup> (redukcja 1.stopnia) do czasu podania następnego cyklu. Jeżeli liczba płytek krwi pierwszego dnia następnego cyklu wynosiła ≤50 000, wówczas podanie gemcytabiny zostało wstrzymane do czasu podwyższenia poziomu płytek krwi, a dawka gemcytabiny w następnym cyklu została zmniejszona o 1. stopień. Dawka GEM dla redukcji 2. stopnia wynosiła 750 mg/m<sup>2</sup>.</p> <p>Mediana (zakres) liczby podanych cykli GEM przypadających na 1 chorego wynosiła 2 (1; 6). Leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia stabilizacji lub progresji choroby. U 13 (39,4%) chorych opóźniono podanie kolejnej dawki GEM z uwagi na wystąpienie zdarzeń niepożądanych 3. stopnia lub obecność aktywnego zakażenia. W przypadku 6 (18,2%) chorych ze względu na cytopenię konieczna była redukcja dawki GEM 1. stopnia, natomiast 2 (6,1%) chorych wymagało redukcji 2. stopnia.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> w ramach profilaktyki podawano czynniki wzrostu (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów lub czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów).</p> |   |           |
| PUNKTY KOŃCOWE  |   |           |
| <p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ odpowiedź na leczenie;</li> <li>⊕ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziałach 3.5.2 i 3.9.2.</li> </ul>   |   |           |

\* w tym rytuksymab w skojarzeniu z ABVD u 1 chorego oraz rytuksymab w monoterapii u 4 chorych  
 Źródło: opracowanie własne

<sup>70</sup> definiowana jako uzyskanie słabszej niż częściowej odpowiedzi na leczenie tj. PD lub SD

<sup>71</sup> brak dalszej klasyfikacji z uwagi na rozległą martwicę

**Venkatesh 2004 [47]**

**METODYKA**

**Badanie prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne, wieloośrodkowe, otwarte**

**Przydział chorych do grupy:** do badania zakwalifikowano chorych spełniających kryteria włączenia, leczonych między marcem 2000 roku a lutym 2002 roku;

**Skala NOS:**

Dobór próby:\*\*\*

Porównywalność: n/d

Punkt końcowy:\*\*

**Skala NICE:** 7/8

**Opis utraty chorych z badania:** utracono 2 (6,9%) z 29 chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;

**Klasyfikacja AOTMIT:** w klasyfikacji nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa;

**Sponsor:** b/d;

**Liczba ośrodków:** 22 (USA);

**Okres obserwacji:** okres trwania badania wynosił 23 mies.,

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p < 0,05$ ;

**Podejście do testowania hipotezy:** n/d.

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ chłoniak Hodgkina w dowolnym stopniu zaawansowania klinicznego (zgodnie z klasyfikacją Ann Arbor);
- ⊗ nawrót choroby po co najmniej 2 schematach chemioterapii;
- ⊗ stan sprawności w skali ECOG  $\leq 2$ ;
- ⊗ wiek  $\geq 18$  r.ż.;
- ⊗ dwuwymiarowa mierzalność lub dostępność choroby;
- ⊗ akceptowalne wartości wskaźników hematologicznych (liczba leukocytów  $\geq 3000 \mu\text{l}$ , całkowita liczba granulocytów  $\geq 1500 \mu\text{l}$ , liczba płytek krwi  $\geq 100000 \mu\text{l}$ , bilirubina całkowita  $\leq 3 \text{ mg/dl}$ , stężenie kreatyniny w surowicy  $\leq 2 \text{ mg/dl}$  oraz poziom AspAT  $\leq 2,5$  górnej granicy normy);
- ⊗ nawrót choroby po wcześniejszym ASCT lub allo-SCT (dopuszczalne, niewymagane).\*

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ trwające, ciężkie zakażenie lub inne ciężkie schorzenie współistniejące;
- ⊗ wcześniej występujący lub obecny inny nowotwór złośliwy, poza nieaktywnym nowotworem skóry innym niż czerniak, przedinwazyjnym nowotworem szyjki macicy lub piersi bądź inny nowotwór, jeżeli chory jest wolny od objawów choroby  $> 5$  lat;
- ⊗ demencja;
- ⊗ istotne zaburzenia stanu psychicznego;
- ⊗ otrzymywanie innego leczenia badanego;
- ⊗ ciąża lub laktacja;
- ⊗ obecność przerzutów do mózgu wymagających naświetlania;
- ⊗ udowodnione zajęcie opon mózgowych przez chłoniaka Hodgkina.

**Dane demograficzne**

| Parametr                      |        | Grupa badana (GEM) |
|-------------------------------|--------|--------------------|
| Liczba chorych                |        | 29                 |
| Mężczyźni, n (%)              |        | 16 (55,2)          |
| Wiek, mediana (zakres) [lata] |        | 43,0 (20,9; 77,3)  |
| Rasa, n (%)                   | Biała  | 26 (89,7)          |
|                               | Czarna | 2 (6,9)            |

| Venkatesh 2004 [47]  |           |           |
|--|-----------|-----------|
|  | Latynoska | 1 (3,4)   |
| Stan sprawności w skali ECOG, n (%)  | 0         | 12 (41,4) |
|  | 1         | 14 (48,3) |
|  | 2         | 3 (10,3)  |
| Przeszczepienie komórek macierzystych w wywiadzie, n (%)   |           | 18 (62,1) |
| INTERWENCJA  |           |           |
| <p><b>Interwencja badana:</b> gemcytabina i.v. podawana pierwszym 10 chorym w dawce 1250 mg/m<sup>2</sup> w 1., 8. i 15. dniu każdego czterotygodniowego cyklu. Z uwagi na nadmierną supresję szpiku kostnego w przypadku pozostałych 19 chorych dawka gemcytabiny została zredukowana do 1000 mg/m<sup>2</sup>, a częstotliwość podawania ograniczona do 1. i 8. dnia cyklu, trwającego 3 tygodnie. Gemcytabinę podawano w postaci wlewu trwającego 30 minut. Leczenie stosowano do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych. Chorym z całkowitą odpowiedzią na leczenie podano dwa dodatkowe cykle terapii po potwierdzeniu wystąpienia odpowiedzi na leczenie.</p> <p>W przypadku chorych, u których osiągnięto całkowitą remisję choroby, zastosowano 2 dodatkowe cykle leczenia po potwierdzeniu wystąpienia odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Mediana (zakres) liczby ukończonych cykli leczenia wynosiła 4 (2; 13). Mediana (zakres) czasu trwania leczenia wynosiła 12 tyg. (6; 39).</p> <p>Z uwagi na zdarzenia niepożądane (neutropenia, trombocytopenia, utrata masy ciała) redukcję dawki GEM zastosowano u 20 (69,0%) chorych. Opóźnienie lub pominięcie dawki zastosowano odpowiednio u 3 (10,3%) i u 17 (58,6%) chorych (głównie z powodu zdarzeń niepożądanych).</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> przed podaniem gemcytabiny nie stosowano rutynowej premedykacji. Leczenie wspomagające takie jak czynniki wzrostu i transfuzje krwi były podawane według uznania lekarza prowadzącego.</p> |           |           |
| PUNKTY KOŃCOWE   |           |           |
| <p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zgony;</li> <li>⊗ czas przeżycia całkowitego (prawdopodobieństwo oraz mediana);</li> <li>⊗ czas przeżycia wolnego od progresji choroby (prawdopodobieństwo oraz mediana);</li> <li>⊗ odpowiedź na leczenie;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziałach 3.5.2 i 3.9.2.</li> </ul>   |           |           |

Źródło: opracowanie własne

## Bendamustyna

| Corazzelli 2013 [35]  |                    |           |
|---|--------------------|-----------|
| METODYKA  |                    |           |
| <p><b>Badanie retrospektywne, jednoramiennie, wieloośrodkowe</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> zgodnie z decyzją badaczy na podstawie analizy baz danych poszczególnych ośrodków dla chorych leczonych między sierpniem 2008 roku a grudniem 2011 roku w ramach programu leczenia indywidualnego;</p> <p><b>Skala NOS:</b><br/>Dobór próby: ***<br/>Porównywalność: n/d<br/>Punkt końcowy: ***</p> <p><b>Skala NICE:</b> 7/8;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> w badaniu utracono 17 chorych (41,5%) z 41 chorych, przy czym u 15 (36,6%) wystąpiła progresja choroby, a u 2 (4,9%) stabilizacja choroby;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC;</p> <p><b>Sponsor:</b> włoskie ministerstwo zdrowia, instytut Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico oraz stowarzyszenie Associazioni Volontari Ematologia Pascale Onlus;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 10 (Włochy);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 20 mies.;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p \leq 0,05</math>;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p> |                    |           |
| POPULACJA   |                    |           |
| <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ nawrotowy HL potwierdzony histologicznie;</li> <li>⊕ ocena dokonana przez dwóch hematopatologów z każdym z ośrodków zgodnie z kryteriami WHO;</li> <li>⊕ dostęp do wyników badań FDG-PET i PET-TK w chwili oceny stopnia zaawansowania choroby, oceny po 2-4 cyklach BEN oraz oceny końcowej.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ b/d.</li> </ul>  |                    |           |
| Dane demograficzne  |                    |           |
| Parametr  | Grupa badana (BEN) |           |
| Liczba chorych  | 41                 |           |
| Mężczyźni, n (%)  | 22 (53,7)          |           |
| Wiek, mediana (zakres) [lata]   | 33 (18; 84)        |           |
| Stopień zaawansowania choroby w czasie nawrotu, n (%)   | I                  | 1 (2,4)   |
|   | II                 | 9 (22,0)  |
|   | III                | 9 (22,0)  |
|   | IV                 | 22 (53,7) |
| Stan sprawności w skali ECOG, n (%)   | 0-1                | 28 (68,3) |
|   | ≥2                 | 13 (31,7) |
| Liczba wcześniejszych schematów leczenia układowego, n (%)  | Mediana (zakres)   | 4 (1; 8)  |
|   | 1                  | 1 (2,4)   |
|   | 2                  | 2 (4,9)   |
|   | 3                  | 10 (24,4) |

| Corazzelli 2013 [35]   |                      |           |
|--|----------------------|-----------|
|  | 4                    | 15 (36,6) |
|  | >4                   | 13 (31,7) |
| ASCT, n (%)  | Pojedyncze           | 27 (65,9) |
|  | Tandemowe            | 3 (7,3)   |
|  | Tandemowe / allo-SCT | 5 (12,2)  |
| Radioterapia, n (%)  |                      | 20 (48,8) |
| Postać choroby po ostatnio stosowanej chemioterapii, n (%)   | Wrażliwość           | 23 (56,1) |
|  | Oporność             | 18 (43,9) |
| INTERWENCJA  |                      |           |
| <p><b>Interwencja badana:</b> bendamustyna i.v. w dawkach od 90 do 120 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w dwóch kolejnych dniach 3- lub 4-tygodniowego cyklu zgodnie z decyzją badacza z danego ośrodka. 24 (58,5%) chorych przyjmowało BEN w dawce 120 mg/m<sup>2</sup>, 11 (26,8%) chorych w dawce 90 mg/m<sup>2</sup> i 6 (14,6%) chorych w dawce 100 mg/m<sup>2</sup>. Łącznie podano chorym 201 cykli BEN. Dawka mogła być zredukowana w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> 39 chorych (95,1%) otrzymało leczenie przygotowujące G-CSF w formie lenograstymu (46,2%) lub pegfilgrastymu (53,8%).</p> |                      |           |
| PUNKTY KOŃCOWE   |                      |           |
| <p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zgony;</li> <li>⊗ czas przeżycia całkowitego (prawdopodobieństwo oraz mediana);</li> <li>⊗ czas przeżycia wolnego od progresji choroby (prawdopodobieństwo oraz mediana);</li> <li>⊗ odpowiedź na leczenie;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziałach 3.5.2 i 3.9.2.</li> </ul>   |                      |           |

Źródło: opracowanie własne

| Ghesquieres 2013 [37]  |   |            |
|--|---|------------|
| METODYKA   |   |            |
| <b>Badanie retrospektywne, jednoramiennie, wieloośrodkowe</b>  |   |            |
| <b>Przydział chorych do grupy:</b> analizowano dane chorych na HL, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę BEN od lipca 2010 roku do lipca 2011 roku w ośrodkach uczestniczących w programie; |   |            |
| <b>Skala NOS:</b>  |   |            |
| Dobór próby: ***   |   |            |
| Porównywalność: n/d  |   |            |
| Punkt końcowy: **  |   |            |
| <b>Skala NICE:</b> 6/8;  |   |            |
| <b>Opis utraty chorych z badania:</b> w badaniu nie utracono chorych;  |   |            |
| <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC;   |   |            |
| <b>Sponsor:</b> b/d;   |   |            |
| <b>Liczba ośrodków:</b> b/d (Francja);   |   |            |
| <b>Okres obserwacji:</b> mediana okresu obserwacji wyniosła 16,5 mies.;  |   |            |
| <b>Analiza statystyczna:</b> b/d;  |   |            |
| <b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.  |   |            |
| POPULACJA  |   |            |
| <b>Kryteria włączenia:</b>   |   |            |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ nawrotowy lub oporny na leczenie klasyczny HL po ASCT.</li> <li>⊗ co najmniej jedna dawka BEN.</li> </ul>   |   |            |
| <b>Kryteria wykluczenia:</b>   |   |            |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ b/d.</li> </ul>   |   |            |
| Dane demograficzne   |   |            |
| Parametr   | Grupa badana (BEN)  |            |
| Liczba chorych   | 28  |            |
| Mężczyźni, n (%)   | 16 (57,1)   |            |
| Wiek, mediana (zakres) [lata]  | 32 (20; 68)   |            |
| Stopień zaawansowania choroby w czasie nawrotu, n (%)  | I-II  | 8 (28,6)   |
|  | III   | 3 (10,7)   |
|  | IV  | 17 (60,7)  |
| Stan sprawności w skali ECOG, n (%)  | 0   | 10 (35,7)  |
|  | 1   | 11 (39,3)  |
|  | 2   | 7 (25,0)   |
| Liczba wcześniejszych schematów leczenia układowego, mediana (zakres)  | 5 (3; 8)  |            |
| ASCT, n (%)  | 25 (89,3)*  |            |
| I linia leczenia, n (%)  | Chemioterapia układowa                                      | 27 (96,4)  |
|  | Radioterapia  | 7 (25,0)** |
| Odpowiedź na I linię leczenia, n (%)   | Odpowiedź całkowita lub niepotwierdzona odpowiedź całkowita | 15 (53,6)  |
|  | Odpowiedź częściowa   | 1 (3,6)    |
| Pierwotna oporność w I linii leczenia, n (%)   | 12 (42,9)   |            |
| Odpowiedź na ostatnio  | Odpowiedź całkowita   | 7 (25,0)   |



| <b>Ghesquieres 2013 [37]</b>   |                                    |           |
|--|------------------------------------|-----------|
| stosowaną chemioterapię, n (%)   | Odpowiedź częściowa                | 5 (17,9)  |
|  | Progresja lub stabilizacja choroby | 16 (57,1) |
| <b>INTERWENCJA</b>   |                                    |           |
| <p><b>Interwencja badana:</b> bendamustyna i.v. w dawkach początkowych od 90 do 120 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w dwóch kolejnych dniach 4-tygodniowego cyklu. Dawki mogły być modyfikowane przez badacza. Część chorych leczono BEN w skojarzeniu z rytuksymabem (10,7%) lub winorelbiną (3,6%). Mediana (zakres) liczby cykli BEN zastosowanych w czasie badania wyniosła 3 (1; 12);</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> tylko niewielka część chorych otrzymała G-CSF.</p>  |                                    |           |
| <b>PUNKTY KOŃCOWE</b>  |                                    |           |
| <p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zgony;</li> <li>⊗ czas przeżycia całkowitego (prawdopodobieństwo oraz mediana);</li> <li>⊗ czas przeżycia wolnego od progresji choroby (prawdopodobieństwo oraz mediana);</li> <li>⊗ odpowiedź na leczenie;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziałach 3.5.2 i 3.9.2.</li> </ul> |                                    |           |

\*u 9 chorych (32,1%) przeprowadzono także allo-SCT

\*\*w I linii leczenia jeden chory był leczony radioterapią w monoterapii, pozostałych chorych leczono radioterapią i chemioterapią

Źródło: opracowanie własne

### Moskowitz 2013 [40]

#### METODYKA

##### Badanie prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne, jednośrodkowe

**Przydział chorych do grupy:** chorzy spełniający kryteria włączenia zostali włączani do badania między lipcem 2008 a grudniem 2010 roku;

**Skala NOS:**

Dobór próby:\*\*\*

Porównywalność: n/d

Punkt końcowy:\*\*\*

**Skala NICE:** 6/8;

**Opis utraty chorych z badania:** łącznie z badania utracono 2 (5,6%) z 36 chorych, w tym 1 (2,8%)\* chorego z powodu wycofania zgody na udział na badaniu w związku z wystąpieniem nudności oraz 1 (2,8%)\*\* chorego z powodu zgonu w wyniku wypadku samochodowego po 2 cyklach stosowania BEN;

**Klasyfikacja AOTMiT:** w klasyfikacji nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa;

**Sponsor:** Cephalon/Teva;

**Liczba ośrodków:** 1 (b/d);

**Okres obserwacji:** mediana okresu obserwacji (zakres) wyniosła 19 mies. (1; 40);

**Analiza statystyczna:** b/d;

**Podejście do testowania hipotezy:** n/d.

#### POPULACJA

##### Kryteria włączenia:

- ⊗ wiek:  $\geq 18$  lat;
- ⊗ nawrotowy lub oporny na leczenie klasyczny HL potwierdzony wynikiem biopsji;
- ⊗ niepowodzenie ASCT lub brak możliwości kwalifikacji chorego do przeprowadzenia ASCT;
- ⊗ całkowita liczba neutrofilów  $> 1000/\mu\text{l}$ ;
- ⊗ liczba płytek krwi  $> 100\ 000/\mu\text{l}$ ;
- ⊗ stężenie kreatyniny  $\leq 1,5\text{mg/dl}$  (lub klirens kreatyniny  $> 60\text{ ml/min}$ );
- ⊗ stężenie bilirubiny  $< 2\text{mg/ml}$ ;
- ⊗ brak przeciwciał przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B i C oraz wirusowi HIV;
- ⊗ wcześniejsze allo-SCT było dozwolone, jeśli nawrót wystąpił po co najmniej 6 mies. od przeszczepienia.

##### Kryteria wykluczenia:

- ⊗ ciąża;
- ⊗ karmienie piersią;
- ⊗ zajęcie ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu HL.

#### Dane demograficzne

| Parametr  | Grupa badana (BEN) |           |
|---|--------------------|-----------|
| Liczba chorych  | 36                 |           |
| Mężczyźni, n (%)  | 13 (36,1)          |           |
| Wiek, mediana (zakres) [lata]                                 | 34 (21; 75)        |           |
| Liczba wcześniejszych schematów leczenia, mediana (zakres)    | 4 (1; 17)          |           |
| Postać choroby po zastosowaniu ostatniej chemioterapii, n (%) | Wrażliwość         | 18 (50,0) |
|   | Oporność           | 18 (50,0) |
| Nawrót choroby po przeszczepieniu                             | ASCT               | 27 (75,0) |

| Moskowitz 2013 [40]  |           |                        |
|--|-----------|------------------------|
| komórek macierzystych, n (%)   | Allo-SCT  | 6 <sup>72</sup> (16,7) |
| Nawrót choroby po przeprowadzeniu ASCT   | ≤ 3 mies. | 5 (13,9)               |
|  | > 3 mies. | 22 (61,1)              |
| <p><b>Interwencja badana:</b> bendamustyna i.v. podawana przez 30 min w monoterapii 1. i 2. dnia 4-tygodniowego cyklu. Badacz mógł dostosować moment rozpoczęcia nowego cyklu w przypadku nieodpowiednich wyników morfologicznych – leczenie nie rozpoczynano, o ile nie osiągnięto wymaganego wyniku (tj. całkowita liczba neutrofilii ≥ 1000/μl oraz liczba płytek krwi ≥ 75 000/ μl). Dawka początkowa BEN wynosiła 120 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, ale w przypadku opóźnienia podania leczenia o powyżej 5 dni w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (neutropenia, trombocytopenia) badacz mógł dawkę BEN zredukować do 100 mg/m<sup>2</sup>. W przypadku opóźnienia podania leku o kolejne 5 dni, dawkę zmniejszano do 70 mg/m<sup>2</sup>. Maksymalnie planowano podać chorym 6 cykli leczenia. W przypadku przedłużającej się neutropenii lub trombocytopenii (≥ 21 dni) wykluczano chorego z udziału w badaniu. Ogólna liczba podanych w badaniu cykli BEN wynosiła 120;</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> w każdym cyklu leczenia dodatkowo podawano chorym czynnik wzrostu (filgrastym, pegfilgrastym). Chorzy otrzymywali także leczenie profilaktyczne zapobiegające wystąpieniu zapalenia płuc oraz leki przeciwwymiotne, zgodnie z wytycznymi instytucjonalnymi.</p> |           |                        |
| PUNKTY KOŃCOWE   |           |                        |
| <p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ czas przeżycia wolnego od progresji choroby (mediana);</li> <li>⊗ odpowiedź na leczenie;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziałach 3.5.2 i 3.9.2.</li> </ul>  |           |                        |

\* chora ta była monitorowana i nie wymagała dodatkowego leczenia przez ponad rok

\*\* chora do czasu zgonu wykazywała odpowiedź na leczenie z zastosowaniem BEN

Źródło: opracowanie własne

<sup>72</sup> w tym u 4 chorych przeprowadzono zarówno ASCT i allo-SCT

## Chemioterapia ± radioterapia

| Martinez 2013 [39]   |   |            |
|--|---|------------|
| METODYKA   |   |            |
| <b>Badanie retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe*</b>  |   |            |
| <b>Przydział chorych do grupy:</b> do badania zakwalifikowano chorych zarejestrowanych i leczonych między styczniem 1996 roku a listopadem 2005 roku;                      |   |            |
| <b>Skala NOS:</b>  |   |            |
| Dobór próby: ***   |   |            |
| Porównywalność: n/d  |   |            |
| Punkt końcowy: ***   |   |            |
| <b>Skala NICE:</b> 7/8   |   |            |
| <b>Opis utraty chorych z badania:</b> b/d (wyniki przedstawiono dla takiej liczby chorych, jaką włączono do badania, dlatego można przypuszczać, że nie utracono chorych); |   |            |
| <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC;   |   |            |
| <b>Sponsor:</b> b/d  |   |            |
| <b>Liczba ośrodków:</b> b/d (Europa);  |   |            |
| <b>Okres obserwacji:</b> czas trwania badania – 118 mies.; dla chorych, u których nie wystąpił zgon mediana okresu obserwacji (zakres) wyniosła 49 mies. (1; 150);         |   |            |
| <b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej $p < 0,05$ ;  |   |            |
| <b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.  |   |            |
| POPULACJA  |   |            |
| <b>Kryteria włączenia:</b>   |   |            |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ nawrotowy chłoniak Hodgkina po przeprowadzeniu pierwszego ASCT;</li> <li>⊕ wiek &gt;18 lat.</li> </ul>                            |   |            |
| <b>Kryteria wykluczenia:</b>   |   |            |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ chorzy poddani tandemowemu ASCT.</li> </ul>   |   |            |
| Dane demograficzne   |   |            |
| Parametr   | Grupa badana (różne terapie, w tym CHEM±RT)** |            |
| Liczba chorych   | 462   |            |
| Mężczyźni, n (%)   | 268 (58,0)                                    |            |
| Wiek, n (%) [lata]   | < 35  | 279 (60,4) |
|  | ≥ 35  | 183 (39,6) |
|  | < 50  | 419 (90,7) |
|  | ≤ 50  | 43 (9,3)   |
| Liczba linii leczenia przed ASCT, n (%)  | 1-2   | 288 (62,3) |
|  | >2  | 131 (28,4) |
| Czas do nawrotu po ASCT, n (%) [miesiące]  | <6  | 203 (43,9) |
|  | ≥6  | 259 (56,1) |
| Stopień zaawansowania w chwili rozpoznania, n (%)  | I-II  | 119 (25,8) |
|  | III-IV  | 235 (50,9) |
| Objawy typu B, n (%)   | 168 (36,4)                                    |            |
| Duża masa guza w chwili rozpoznania, n (%)   | 19 (4,1)                                      |            |

| <b>Martinez 2013 [39]</b>  |      |            |
|--|------|------------|
| <b>Zajęcie narządów pozalimfatycznych, n (%)</b>   |      | 194 (42,0) |
| <b>Stan sprawności w skali Karnofsky'ego, n (%)</b>  | ≥ 80 | 212 (45,9) |
|  | < 80 | 72 (15,6)  |
| <b>INTERWENCJA</b>   |      |            |
| <p><b>Interwencja badana:</b> chorzy uczestniczący w badaniu leczeni byli różnymi schematami: chemioterapia /radioterapia (63,6%), powtórne ASCT (7,6%), allo-SCT (28,8%). Spośród chorych, u których przeprowadzono allo-SCT u większości zastosowano RIC/allo-SCT.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> b/d.</p>   |      |            |
| <b>PUNKTY KOŃCOWE</b>  |      |            |
| <p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zgony;</li> <li>⊗ czas przeżycia całkowitego (prawdopodobieństwo oraz mediana);</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziałach 3.5.2 i 3.9.2.</li> </ul> |      |            |

\*do analizy włączono 462 chorych, przy czym 294 (63,6%) chorych leczono chemioterapią/radioterapią, 133 (28,8%) chorych allo-SCT, a 35 (7,6%) chorych powtórny ASCT. Należy zauważyć, iż, pomimo że do badania włączono 133 chorych, u których zastosowano allo-SCT, to w badaniu analizowano wyniki jedynie dla podgrupy 49 chorych, u której przeszczepienie przeprowadzono w latach 2000-2005, stąd nie spełniła ona kryterium włączenia do niniejszej analizy. Jednakże w analizie ekonomicznej wyniki dla całej grupy 133 chorych leczonych allo-SCT zostały wykorzystane na etapie modelowania, ponieważ analitycy dysponowali dodatkowymi danymi udostępnionymi przez Klienta jako tzw. *data on file*

\*\*w badaniu przedstawiono jedynie dane demograficzne dla całej analizowanej populacji, liczba chorych leczonych chemioterapią/radioterapią wynosiła 294 (63,6%)

Źródło: opracowanie własne

| Thomson 2008 [45]  |                           |           |
|--|---------------------------|-----------|
| METODYKA   |                           |           |
| <p><b>Badanie obserwacyjne, prospektywne z historyczną grupą kontrolną, wieloośrodkowe</b> (w analizie przedstawiono wyłącznie wyniki dla historycznej grupy kontrolnej);</p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> do grupy kontrolnej zakwalifikowano chorych spełniających kryteria włączenia, leczonych między rokiem 1990 a 1996;</p> <p><b>Skala NOS:</b><br/>           Dobór próby: ***<br/>           Porównywalność: *<br/>           Punkt końcowy: ***</p> <p><b>Skala NICE:</b> 7/8;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> b/d (wyniki przedstawiono dla takiej liczby chorych, jaką włączono do badania, dlatego można przypuszczać, że nie utracono chorych);</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIIC;</p> <p><b>Sponsor:</b> b/d;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 8 (Wielka Brytania);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> okres trwania badania w grupie kontrolnej wynosił 72 mies.;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> b/d;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p> |                           |           |
| POPULACJA  |                           |           |
| <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ nawrót chłoniaka Hodgkina po ASCT;</li> <li>⊗ otrzymanie leczenia standardowego tj. chemioterapia ± radioterapia;</li> <li>⊗ odpowiedź na terapię ratującą;</li> <li>⊗ czas przeżycia po nawrocie choroby wynoszący ≥12 mies.<sup>73</sup>;</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> b/d.</p>   |                           |           |
| Dane demograficzne   |                           |           |
| Parametr   | Grupa badana (CHEM±RT)    |           |
| Liczba chorych   | 34                        |           |
| Wiek, mediana (zakres) [lata]  | 29,0 (13,0; 47,0)         |           |
| Rozpoznanie (typ HL),<br>n (%)   | Ze stwardnieniem guzkowym | 28 (82,4) |
|  | Mieszankomórkowy          | 3 (8,8)   |
|  | Bogaty w limfocyty        | 1 (2,9)   |
|  | Brak danych               | 2 (5,9)   |
| Liczba terapii przed ASCT, mediana (zakres)  | 3,0 (1,0; 8,0)            |           |
| Czas od rozpoznania do ASCT, mediana (zakres) [mies.]  | 20,0 (4,0;185,0)          |           |
| Czas od ASCT do nawrotu, mediana (zakres) [mies.]  | 10,0 (3,0;40,0)           |           |
| INTERWENCJA  |                           |           |
| <p><b>Interwencja badana:</b> standardowy schemat leczenia ratującego polegający na podaniu chemioterapii ± radioterapii.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> b/d.</p>  |                           |           |
| PUNKTY KOŃCOWE   |                           |           |

<sup>73</sup> chorzy potencjalnie kwalifikujący się RIT, gdyby ta forma leczenia była dostępna

**Thomson 2008 [45]**

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- ⊕ zgony.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- ⊕ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziałach 3.5.2 i 3.9.2.

Źródło: opracowanie własne

| Sarina 2010 [43]  |                          |             |
|---|--------------------------|-------------|
| METODYKA  |                          |             |
| <p><b>Badanie retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe</b><br/> <b>Przydział chorych do grupy:</b> do badania zakwalifikowano chorych leczonych między rokiem 1999 a 2008;<br/> <b>Skala NOS:</b><br/>           Dobór próby: ***<br/>           Porównywalność: n/d<br/>           Punkt końcowy: ***<br/> <b>Skala NICE:</b> 7/8<br/> <b>Opis utraty chorych z badania:</b> ogółem utracono 18 (14,8%) ze 122 chorych (chorzy nie otrzymali allo-SCT i zostali wykluczeni z analizy), w tym 10 (8,2%) z powodu progresji choroby, 5 (4,1%) odmówiło udziału w badaniu, a 3 (2,5%) nie zostało dopuszczonych do badania decyzją lekarza;<br/> <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC;<br/> <b>Sponsor:</b> Associazione Italiana Ricerca sul Cancro, Ricerca clinica Regione Lombardia, Fondazione Michelangelo;<br/> <b>Liczba ośrodków:</b> 15 (Włochy);<br/> <b>Okres obserwacji:</b> mediana 47,9 miesięcy (0,1; 143);<br/> <b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej p&lt;0,05;<br/> <b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p> |                          |             |
| POPULACJA   |                          |             |
| <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ chorzy na nawrotowego chłoniaka Hodgkina po ASCT;</li> <li>⊕ chorzy z oznaczonym antygenem HLA<sup>74</sup>, nie później niż w ciągu 30 dni od nawrotu po ASCT.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ chorzy pierwotnie oporni (z brakiem odpowiedzi na leczenie I linią chemioterapii lub ASCT).</li> </ul>   |                          |             |
| Dane demograficzne*   |                          |             |
| Parametr  | Grupa badana (allo-SCT)  |             |
| Liczba chorych  | 185                      |             |
| Mężczyźni, n (%)  | 116 (62,7)               |             |
| Wiek, średnia (odchylenie) [lata]   | 31,9 (9,5)               |             |
| Czas od ASCT do nawrotu, n (%)  | ≤ 12 miesięcy            | 134 (72,4)  |
|   | > 12 miesięcy            | 51 (27,6)   |
| Rozpoznanie (typ HL), n (%)**   | Sferoidalne stwardnienie | 137 (74,10) |
|   | Inne                     | 28 (15,1)   |

<sup>74</sup> ang. *human leukocyte antigen* – ludzki antygen leukocytarny



| <b>Sarina 2010 [43]</b>   |
|---|
| <b>INTERWENCJA</b>  |
| <p><b>Interwencja badana:</b> U chorych przeprowadzono allo-SCT. Komórki macierzyste przeszczepiono 90 (86,5%) chorym z komórek krwi obwodowej, 13 (12,5%) chorym ze szpiku kostnego, a 1 (1,0%) choremu z obu powyższych miejsc.</p> <p>U chorych zastosowano następujące schematy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ fludarabina (90 mg/m<sup>2</sup>) + melfalan (100-140 mg/m<sup>2</sup>) ± globulina antytymocytowa u 15 (8,1%) chorych;</li> <li>⊗ tiotepa (10 mg/kg) + cyklofosfamid (100 mg/kg) ± globulina antytymocytowa u 11 (5,9%) chorych;</li> <li>⊗ fludarabina (60 mg/m<sup>2</sup>) + cyklofosfamid (60 mg/kg) + tiotepa (10 mg/kg) u 49 (26,5%) chorych;</li> <li>⊗ fludarabina (150 mg/m<sup>2</sup>) + busulfan (8 mg/kg) u 2 (1,1%) chorych;</li> <li>⊗ tiotepa (5 mg/kg) + cyklofosfamid (100 mg/kg) + melfalan (70 mg/m<sup>2</sup>) + globulina antytymocytowa lub alemtuzumab u 6 (3,2%) chorych;</li> <li>⊗ fludarabina (120 mg/m<sup>2</sup>) + cyklofosfamid (60 mg/kg) + tiotepa (10 mg/kg) + alemtuzumab + TBI (2 Gy) u 6 (3,2%) chorych;</li> <li>⊗ fludarabina (120 mg/m<sup>2</sup>) + cyklofosfamid (900 mg/m<sup>2</sup>) u 11 (5,9%) chorych;</li> <li>⊗ fludarabina (90 mg/m<sup>2</sup>) + TBI (2 Gy) u 4 (2,2%) chorych.</li> </ul> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> b/d.</p> |
| <b>PUNKTY KOŃCOWE</b>   |
| <p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zgony;</li> <li>⊗ czas przeżycia całkowitego (prawdopodobieństwo oraz mediana);</li> <li>⊗ czas przeżycia wolnego od progresji choroby (prawdopodobieństwo oraz mediana);</li> <li>⊗ odpowiedź na leczenie;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziałach 3.5.2 i 3.9.2.</li> </ul>  |

\*dane dla wszystkich chorych uczestniczących w badaniu, wyniki w analizie przedstawiono jedynie dla 104 chorych leczonych allo-SCT

\*\*brak danych dla 20 chorych

Źródło: opracowanie własne

| Robinson 2009 [42]   |                         |            |
|--|-------------------------|------------|
| METODYKA   |                         |            |
| <p><b>Badanie retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> spełniający kryteria włączenia zostali kolejno włączeni do badania między styczniem 1995 a listopadem 2007;</p> <p><b>Skala NOS:</b></p> <p>Dobór próby: ***</p> <p>Porównywalność: n/d</p> <p>Punkt końcowy: ***</p> <p><b>Skala NICE:</b> 8/8;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> b/d (wyniki przedstawiono dla takiej liczby chorych, jaką włączono do badania, dlatego można przypuszczać, że nie utracono chorych);</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> w klasyfikacji nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa;</p> <p><b>Sponsor:</b> b/d;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 110 (głównie Europa);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> mediana 26 miesięcy (3; 94)</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> b/d;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p> |                         |            |
| POPULACJA  |                         |            |
| <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chłoniak Hodgkina leczony allo-SCT;</li> <li>⊗ wiek &gt; 18 lat;</li> <li>⊗ dostęp do niezbędnych danych takich jak: wiek, płeć, rozpoznanie histologiczne, data postawienia rozpoznania, szczegóły dotyczące wcześniejszych terapii wysokimi dawkami, stadium choroby podczas przeszczepienia, szczegóły dotyczące kondycjonowania o zredukowanej intensywności, data przeszczepienia, pokrewieństwo z dawcą, okres obserwacji, stadium choroby w momencie rozpoczęcia obserwacji, data progresji choroby lub zgonu i jego przyczyny.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy poddani tandemowemu ASCT, a następnie RIC allo-SCT.</li> </ul>  |                         |            |
| Dane demograficzne   |                         |            |
| Parametr   | Grupa badana (allo-SCT) |            |
| Liczba chorych   | 285                     |            |
| Mężczyźni, n (%)   | 163 (57,2)              |            |
| Wiek w chwili rozpoznania, mediana (zakres) [lata]   | 26,3 (14; 57)           |            |
| Wiek chorego w chwili przeprowadzenia allo-SCT, mediana (zakres) [lata]  | 31,2 (18; 57)           |            |
| Stopień zaawansowania w chwili rozpoznania, n (%)  | I                       | 5 (1,8)    |
|  | II                      | 103 (36,1) |
|  | III                     | 56 (19,6)  |
|  | IV                      | 72 (25,3)  |
|  | b/d                     | 49 (17,2)  |
| Czas od rozpoznania do przeszczepienia, mediana (zakres) [miesiące]  | 41 (4; 332)             |            |
| Liczba wcześniejszych terapii, mediana (zakres)  | 4 (1; 8)                |            |

| Robinson 2009 [42]   |  |            |
|--|--|------------|
| Liczba wcześniejszych terapii wysokodawkowych, n (%)   | 0  | 56 (19,6)  |
|  | 1  | 212 (74,4) |
|  | 2  | 17 (6,0)   |
| Czas od wcześniejszej terapii wysokodawkowej do nawrotu, mediana (zakres) miesiące   |  | 9 (2; 142) |
| Czas od wcześniejszej terapii wysokimi dawkami, mediana (zakres) miesiące  |  | 19 (4;146) |
| Postać choroby w chwili przeprowadzania allo-SCT, n (%)  | CR1  | 6 (2,1)    |
|  | CR ≥ 2                                     | 41 (14,4)  |
|  | Chemiowrażliwość                           | 123 (43,2) |
|  | Chemioporność                              | 72 (25,3)  |
|  | Niepotwierdzony nawrót                     | 43 (15,1)  |
| Typ dawcy, n (%)   | Zgodność, rodzeństwo                       | 172 (60,4) |
|  | Brak zgodności, pokrewieństwo              | 8 (2,8)    |
|  | Zgodność, brak pokrewieństwa               | 94 (33,0)  |
|  | Brak zgodności, brak pokrewieństwa         | 11 (3,9)   |
| Dobór dawcy pod względem płci, n (%)   | Kobieta (dawca) – mężczyzna (biorca)       | 66 (23,2)  |
|  | Pozostałe                                  | 209 (73,3) |
|  | b/d  | 10 (3,5)   |
| Pochodzenie komórek macierzystych, n (%)   | Komórki macierzyste z krwi obwodowej       | 228 (80,0) |
|  | Komórki macierzyste ze szpiku kostnego     | 57 (20,0)  |
| Deplecja limfocytów T, n (%)   |  | 137 (48,1) |
| Schemat leczenia kondycjonującego, n (%)   | Fludarabina + melfalan                     | 137 (48,1) |
|  | Fludarabina + busulfan                     | 39 (13,7)  |
|  | Fludarabina + cyklofosfamid                | 30 (10,5)  |
|  | Fludarabina + cyklofosfamid + tiotepa      | 15 (5,3)   |
|  | Inna chemioterapia oparta na schemacie RIC | 18 (6,3)   |
|  | Niskie dawki TBI ± fludarabina             | 30 (10,5)  |
|  | Niskie dawki TBI ± inna chemioterapia      | 16 (5,6)   |
| <b>INTERWENCJA</b>   |  |            |
| <p><b>Interwencja badana:</b> RIC allo-SCT zdefiniowany zgodnie z kryteriami Europejskiej Grupy ds. Przeszczepiania Krwi i Szpiku: busulfan ≤ 8mg/kg ± TBI ≤ 6 cGy (frakcjonowane) ± analogi puryn ± ATG; cyklofosfamid ≤ 60mg/kg ± TBI ≤ 6 cGy (frakcjonowane) ± analogi puryn ± ATG; TBI ≤ 6 cGy (frakcjonowane) ± analogi puryn ± ATG; melfalan 140 mg/m<sup>2</sup> + fludarabina; melfalan 70-140 mg/m<sup>2</sup> ± analogi puryn ± alemtuzumab.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> b/d.</p> |  |            |

**Robinson 2009 [42]**

**PUNKTY KOŃCOWE**

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- ⊗ zgony;
- ⊗ czas przeżycia całkowitego (prawdopodobieństwo);
- ⊗ czas przeżycia wolnego od progresji choroby (prawdopodobieństwo);
- ⊗ odpowiedź na leczenie;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- ⊗ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziałach 3.5.2 i 3.9.2.

Źródło: opracowanie własne

### 14.5.3.2. Populacja mieszana

#### Gemcytabina

| Cole 2009 [34]  |                    |
|---|--------------------|
| METODYKA  |                    |
| <p><b>Badanie eksperymentalne, jednoramienne</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> chorzy na opornego na leczenie lub nawrotowego HL po co najmniej 2 wcześniejszych schematach leczenia spełniający kryteria włączenia zostali włączeni do badania między styczniem 2005 a kwietniem 2007;</p> <p><b>Skala NOS:</b><br/>           Dobór próby: ***<br/>           Porównywalność: n/d<br/>           Punkt końcowy: ***</p> <p><b>Skala NICE:</b> 6/8;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> w trakcie badania utracono łącznie 2 (6,1%) spośród 33 chorych w tym; 2 (6,1%) chorych z powodu trombocytopenii (liczba płytek krwi 50-60 000/<math>\mu</math>l) uniemożliwiającej rozpoczęcie drugiego cyklu leczenia;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> w klasyfikacji nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa;</p> <p><b>Sponsor:</b> National Cancer Institute;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> b/d;</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> okres trwania badania wynosił 27 miesięcy; mediana okresu obserwacji (zakres) wynosiła 1,9 roku (0,6; 2,6) dla chorych, u których nie wystąpił zgon</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p \leq 0,05</math>;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p> |                    |
| POPULACJA   |                    |
| <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek &lt; 30 lat;</li> <li>⊗ nawrotowy lub oporny na leczenie HL;</li> <li>⊗ niepowodzenie co najmniej 2 wcześniejszych schematów chemioterapii;</li> <li>⊗ mierzalna choroba oceniana radiograficznie;</li> <li>⊗ stan sprawności wg skali Karnofsky'ego 0, 1 lub 2*;</li> <li>⊗ ustąpienie wszelkich objawów toksyczności związanych z wcześniejszym leczeniem;</li> <li>⊗ oczekiwana długość życia co najmniej 8 miesięcy;</li> <li>⊗ zachowana prawidłowa czynność wątroby, nerek, szpiku kostnego oraz układu oddechowego.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wcześniejsze leczenie schematem zawierającym GV***;</li> <li>⊗ ciąża lub karmienie piersią.</li> </ul>   |                    |
| Dane demograficzne <sup>75</sup>  |                    |
| Parametr  | Grupa badana (GEM) |
| Liczba chorych  | 30                 |
| Mężczyźni, n (%)  | 17 (56,7)          |

| Cole 2009 [34]   |   |                     |
|--|---|---------------------|
| Wiek, mediana (zakres) [lata]  |   | 17,7 (10,7; 29,4)   |
| Stopień zaawansowania choroby w czasie rozpoznania, n (%)  | I   | 0 (0,0)             |
|  | II  | 14 (46,7)           |
|  | III   | 4 (13,3)            |
|  | IV  | 12 (40,0)           |
| Rozpoznanie (typ HL), n (%)  | Ze stwardnieniem guzkowym                                 | 24 (80,0)           |
|  | Z przewagą limfocytów                                     | 2 (6,7)             |
|  | Mieszanokomórkowy   | 1 (3,3)             |
|  | Niejasny lub brak informacji o podtypie                   | 3 (10,0)            |
| Czas od momentu rozpoznania do włączenia do badania, mediana (zakres) [mies.]  |   | 17,6 (6,2; 86)      |
| Wystąpienie wczesnego nawrotu choroby lub postaci pierwotnie odpornej choroby, n (%)   | ≤ 18 mies. od momentu rozpoznania do włączenia do badania | 17 (56,7)           |
|  | Późny nawrót choroby (>18 mies.)                          | 13 (43,3)           |
| Liczba wcześniejszych schematów leczenia, n (%)  | ≥ 2 schematy chemioterapii                                | 13 (43,3)           |
|  | ≥ 1 schemat chemioterapii + ASCT                          | 17 (56,7)           |
|  | ≥ 1 schemat chemioterapii + allo-SCT                      | 0 (0,0)             |
| Chorzy leczeni gemcytabiną lub winorelbina, n (%)  | Gemcytabina   | 2 (6,7)             |
|  | Winorelbina   | 13 (43,3)           |
| Skumulowana dawka gemcytabiny lub winorelbiny przyjęta przed badaniem, mediana (zakres) [mg/m <sup>2</sup> ]   | Gemcytabina   | b/d (4 000; 28 500) |
|  | Winorelbina   | 100 (72; 300)       |
| INTERWENCJA  |   |                     |
| <p><b>Interwencja badana:</b> winorelbina i.v. w dawce 25 mg/m<sup>2</sup>/ przez 6-10 minut, następnie gemcytabina 1 000 mg/m<sup>2</sup> przez 100 minut<sup>^</sup>, podawane 1. i 8. dnia 21-dniowego cyklu.</p> <p>Całkowita liczba cykli GV wynosiła 130, mediana liczby cykli 5 (maksymalnie 15 cykli)***</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> G-CSF w dawce 5 µg/kg począwszy od 9. dnia cyklu. Leczenie G-CSF było kontynuowane przez co najmniej 7 dni do momentu uzyskania całkowitej liczby neutrofilii &gt; 1 500 komórek/µl.</p> |   |                     |
| PUNKTY KOŃCOWE   |   |                     |
| <p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zgony;</li> <li>⊗ czas przeżycia całkowitego (prawdopodobieństwo);</li> <li>⊗ odpowiedź na leczenie</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziałach 3.5.2 i 3.9.2.</li> </ul>   |   |                     |

\*stan sprawności wg skali Karnofskiego 0, 1, 2 najprawdopodobniej powinien być interpretowany jako stan sprawności wg skali ECOG

\*\*kryterium wykluczenia nie stanowiło leczenie gemcytabiną lub winorelbina w monoterapii

<sup>^</sup>zgodnie z protokołem badania niezbędna była 100 minutowa infuzja gemcytabiny ze względu na fakt, iż wysycenie komórek aktywnym metabolitem gemcytabiny – dFdCTP osiągnęto przy stężeniu w

---

osoczu ponad 10-20 mikromoli. Stężenie na takim poziomie uzyskiwano w przypadku infuzji większej niż 10/mg/m<sup>2</sup>/min

\*\*\*3 chorych leczonych było ponad 10 miesięcy

Źródło: opracowanie własne

---

## Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

| Marcais 2013 [38]   |                                     |            |
|---|-------------------------------------|------------|
| METODYKA  |                                     |            |
| <p><b>Badanie retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe</b></p> <p><b>Przydział chorych do grup:</b> do badania zakwalifikowano chorych zarejestrowanych i leczonych między kwietniem 1998 roku a grudniem 2008 roku;</p> <p><b>Skala NOS:</b><br/>           Dobór próby: ***<br/>           Porównywalność: n/d<br/>           Punkt końcowy: ***</p> <p><b>Skala NICE:</b> 6/8;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> u 5 chorych (2,1%) z 191 nie przeprowadzono allo-SCT z powodu zgonu;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC;</p> <p><b>Sponsor:</b> b/d;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 28 (Francja);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> okres trwania badania wynosił 128 mies., mediana okresu obserwacji wyniosła: 36 miesięcy;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p &lt; 0,05</math>;</p> <p><b>Podjęcie do testowania hipotezy:</b> n/d.</p> |                                     |            |
| POPULACJA   |                                     |            |
| <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy z nawrotowym lub opornym chłoniakiem Hodgkina;</li> <li>⊗ przeprowadzone allo-SCT.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ b/d.</li> </ul>  |                                     |            |
| Dane demograficzne  |                                     |            |
| Parametr  | Grupa badana (allo-SCT)             |            |
| Liczba chorych  | 191                                 |            |
| Mężczyźni, n (%)  | 120 (62,8)                          |            |
| Wiek, mediana (zakres) [lata]   | 31 (13; 63)                         |            |
| Wiek w chwili rozpoznania, mediana (zakres) [lata]  | 27 (5; 60)                          |            |
| Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)   | ≥2                                  | 27 (14,1)  |
|   | <2                                  | 137 (71,7) |
| Stopień zaawansowania w momencie rozpoznania, n (%)   | I-II                                | 77 (40,3)  |
|   | III-IV                              | 106 (55,5) |
| Objawy typu B, n (%)  | Nieobecne                           | 50 (26,2)  |
|   | Obecne                              | 106 (55,5) |
| Uprzednie ASCT, n (%)   | Nie                                 | 16 (8,4)   |
|   | Tak                                 | 174 (91,1) |
|   | Nie dłużej niż 3 miesiące przed SCT | 44 (23,0)  |
| Odpowiedź na leczenie w chwili  | Całkowita                           | 78 (40,8)  |



| <b>Marcais 2013 [38]</b>  |   |            |
|---|---|------------|
| przeszczepienia, n (%)  | Częściowa   | 63 (33,0)  |
|   | Stabilizacja lub progresja choroby                    | 50 (26,2)  |
| Pochodzenie komórek macierzystych, n (%)  | Szpiłk kostny   | 24 (12,6)  |
|   | Krew obwodowa   | 149 (78,0) |
|   | Krew pępowinowa                                       | 17 (8,9)   |
| Typ dawcy, n (%)  | Rodzeństwo identyczne w zakresie antygenów układu HLA | 114 (59,7) |
|   | Niespokrewniony                                       | 77 (40,3)  |
| Zgodność grupy krwi, n (%)  | Pełna zgodność  | 107 (56,0) |
|   | Niewielka niezgodność                                 | 28 (14,7)  |
|   | Znaczna niezgodność                                   | 43 (22,5)  |
| Żeński dawca dla męskiego biorcy, n (%)   |   | 49 (25,7)  |
| Obecność cytomegalowirusa u dawcy/biorcy, n (%)   | Negatywny/Negatywny                                   | 65 (34,0)  |
|   | Inny (nie określono)                                  | 125 (65,4) |
| Seroterapia, n (%)  | Nie   | 108 (56,5) |
|   | Tak   | 83 (43,5)  |
| <b>INTERWENCJA</b>  |   |            |
| <p><b>Interwencja badana:</b> kondycjonowanie o zredukowanej intensywności, a następnie allo-SCT. Najczęściej stosowanymi schematami RIC były: fludarabina, busulfan – 69 (36,1%), fludarabina, napromienianie całego ciała niską dawką – 65 (34,0%), fludarabina, melfalan – 38 (19,9%), fludarabina, endoksan – 13 (6,8%). Inne schematy stosowało 6 chorych (3,1%). Globulinę antytymocytarną stosowało 83 chorych (43,5%).</p> <p>Stosowano następujące dawkowanie: busulfan <math>\leq 8</math> mg/kg +/- analogi puryn; cyklofosfamid <math>\leq 60</math> mg/kg +/- analogi puryn; całkowite napromieniowanie ciała <math>\leq 6</math> cGy +/- analogi puryn, melfalan 140 mg/ m<sup>2</sup> z analogami puryn.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> profilaktyka GVHD: cyklosporynę stosowało 48 chorych (25,1%), cyklosporynę + mykofenolan mofetylu – 114 (59,7%), metotreksat – 28 (14,7%).</p> |   |            |
| <b>PUNKTY KOŃCOWE</b>   |   |            |
| <p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zgony;</li> <li>⊗ czas przeżycia całkowitego (prawdopodobieństwo i mediana);</li> <li>⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby (prawdopodobieństwo);</li> <li>⊗ odpowiedź na leczenie</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziałach 3.5.2 i 3.9.2.</li> </ul>   |   |            |

Źródło: opracowanie własne

**Devetten 2009 [36]**

**METODYKA**

**Badanie retrospektywne, jednoramienne, wielośrodkowe, międzynarodowe**

**Przydział chorych do grupy:** analizowano dane chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie HL pomiędzy 1999 r. a 2004 r. Dane chorych pochodziły z bazy danych *Center of International Blood and Marrow Transplant Research*, do której należały m.in. Autologous Blood and Marrow Transplant Registry (ABMTR) oraz National Marrow Donor Program (NMDP) zrzeszające dobrowolne grupy robocze z ponad 450 ośrodków transplantologii. Wyniki badań zebrano od podgrupy zarejestrowanych chorych, wybranych przy zastosowaniu schematu randomizacji ważonej obejmującej szczegółowe dane dotyczące choroby oraz informacje kliniczne z okresu przed- i post-transplantacyjnego;

**Skala NOS:**

Dobór próby: \*\*\*

Porównywalność: n/d

Punkt końcowy: \*\*\*

**Skala NICE:** 7/8;

**Opis utraty chorych z badania:** b/d (wyniki przedstawiono dla takiej liczby chorych, jaką włączono do badania, dlatego można przypuszczać, że nie utracono chorych);

**Klasyfikacja AOTMiT:** IVC;

**Sponsor:** wsparcie Public Health Service Grant/Cooperative Agreement U24-CA76518 od National Cancer Institute (NCI), the National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID); a Grant/Cooperative Agreement 5U01HL069294 od NHLBI and NCI, kontrakt HSH234200637015C z Health Resources and Services Administration (HRSA/DHHS) oraz liczne granty<sup>76</sup> i anonimowe dotacje finansowe przekazane na rzecz licznych placówek<sup>77</sup>;

**Liczba ośrodków:** ponad 450 ośrodków transplantologii położonych na całym świecie;

**Okres obserwacji:** czas trwania badania wynosił 60 miesięcy, mediana okresu obserwacji dla chorych, u których nie odnotowano zgonu wynosiła 25 miesięcy

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p \leq 0,05$ ;

**Podejście do testowania hipotezy:** n/d.

<sup>76</sup> dwa granty (N00014-06-1-0704 i N00014-08-1-0058) - Office of Naval Research oraz granty - AABB; Aetna; American Society for Blood and Marrow Transplantation; Amgen, Inc.

<sup>77</sup> Medical College of Wisconsin; Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada; Astellas Pharma US, Inc.; Baxter International, Inc.; Bayer HealthCare Pharmaceuticals; BloodCenter of Wisconsin; Blue Cross and Blue Shield Association; Bone Marrow Foundation; Canadian Blood and Marrow Transplant Group; Celgene Corporation; CellGenix, GmbH; Centers for Disease Control and Prevention; ClinImmune Labs; CTI Clinical Trial and Consulting Services; Cubist Pharmaceuticals; Cylex Inc.; CytoTherm; DOR BioPharma, Inc.; Dynal Biotech, an Invitrogen Company; Enzon Pharmaceuticals, Inc.; European Group for Blood and Marrow Transplantation; Gambro BCT, Inc.; Gamida Cell, Ltd.; Genzyme Corporation; Histogenetics, Inc.; HKS Medical Information Systems; Hospira, Inc.; Infectious Diseases Society of America; Kiadis Pharma; Kirin Brewery Co., Ltd.; Merck & Company; The Medical College of Wisconsin; MGI Pharma, Inc.; Michigan Community Blood Centers; Millennium Pharmaceuticals, Inc.; Miller Pharmacal Group; Milliman USA, Inc.; Miltenyi Biotec, Inc.; National Marrow Donor Program; Nature Publishing Group; New York Blood Center; Novartis Oncology; Oncology Nursing Society; Osiris Therapeutics, Inc.; Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.; Pall Life Sciences; PDL BioPharma, Inc.; Pfizer Inc; Pharmion Corporation; Saladax Biomedical, Inc.; Schering Plough Corporation; Society for Healthcare Epidemiology of America; StemCyte, Inc.; StemSoft Software, Inc.; Sysmex; Teva Pharmaceutical Industries; The Marrow Foundation; THERAKOS, Inc.; Vidacare Corporation; Vion Pharmaceuticals, Inc.; ViraCor Laboratories; ViroPharma, Inc.; and Wellpoint, Inc.

| <b>Devetten 2009 [36]</b>   |                                |             |
|---|--------------------------------|-------------|
| <b>POPULACJA</b>  |                                |             |
| <b>Kryteria włączenia:</b>  |                                |             |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ nawrotowy lub oporny na leczenie HL;</li> <li>⊗ allo-SCT od niespokrewnionego dawcy z wcześniejszym kondycjonowaniem metodą RIC lub NST.</li> </ul>              |                                |             |
| <b>Kryteria wykluczenia:</b>  |                                |             |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ przeszczepienie spowodowane rozwojem drugiego nowotworu;</li> <li>⊗ przeszczepienie z użyciem krwi pępowinowej;</li> <li>⊗ przeszczepienie tandemowe.</li> </ul> |                                |             |
| Dane demograficzne <sup>78</sup>  |                                |             |
| Parametr  | Grupa badana (allo-RIC)        |             |
| Liczba chorych  | 143                            |             |
| Mężczyźni, n (%)  | 82 (57,3)                      |             |
| Wiek, mediana (zakres) [lata]   | 30 (13; 53)                    |             |
| Stan sprawności wg skali Karnofsky'ego (oceniany przed przeszczepieniem), n (%) <sup>*</sup>  | < 90                           | 38 (31,9)   |
|   | ≥ 90                           | 81 (68,1)   |
| Rozpoznanie (typ HL), n (%)   | Ze stwardnieniem guzkowym      | 126 (88,1)  |
|   | Mieszanokomórkowy              | 8 (5,6)     |
|   | Inny                           | 9 (6,3)     |
| Radioterapia, n (%)   |                                | 38 (26,6)   |
| Liczba wcześniejszych schematów leczenia, n (%) <sup>^</sup>  | < 3                            | 5 (3,5)     |
|   | ≥ 3                            | 137 (95,8)  |
|   | Nieznana                       | 1 (0,7)     |
| Ocena chemowrażliwości nowotworu w momencie przeszczepienia, n (%)  | Wrażliwy                       | 62 (44,0)   |
|   | Oporny na leczenie             | 67 (47,5)   |
|   | Nieleczony                     | 8 (5,7)     |
|   | Nieznany / niemożliwy do oceny | 4 (2,8)     |
| Umiejscowienie zmian pozawęzłowo (ocena przed przeszczepieniem), n (%) <sup>^</sup>   |                                | 70 (49,6)   |
| Stężenie dehydrogenazy mleczanowej w momencie przeszczepienia, n (%)  | Prawidłowe                     | 97 (67,8)   |
|   | Nieprawidłowe                  | 39 (27,3)   |
|   | Nieznane                       | 7 (4,9)     |
| ASCT, n (%)   |                                | 127 (88,8)  |
| Czas od ASCT od allo-SCT, mediana (zakres) [mies.] <sup>^^</sup>  |                                | 19 (2; 156) |
| Obecność cytomegalowirusa u dawcy/biorcy, n (%) <sup>^^^</sup>  | -/-                            | 54 (38,0)   |
|   | Inny                           | 88 (62,0)   |
| Infuzja limfocytów dawcy, n (%)   |                                | 21 (14,7)   |

| <b>Devetten 2009 [36]</b>   |  |            |
|---|--|------------|
| Liczba chorych z zajęciem szpiku kostnego w momencie rozpoznania, n (%)   |  | 9 (6,3)    |
| Typ dawcy, n (%)  | Dawca niespokrewniony, HLA-zgodny  | 110 (76,9) |
|   | Dawca niespokrewniony, HLA-niezgodny   | 33 (23,1)  |
| Dobranie pici par dawca/biorca, n (%)   | Kobieta / mężczyzna  | 30 (21,0)  |
|   | Inne   | 113 (79,0) |
| Pochodzenie komórek macierzystych, n (%)  | Szpick kostny  | 39 (27,3)  |
|   | Krew obwodowa  | 104 (72,7) |
| Rok wykonania przeszczepienia, n (%)  | 1999-2000  | 17 (11,9)  |
|   | 2001-2002  | 42 (29,4)  |
|   | 2003-2004  | 84 (58,7)  |
| Leczenie zapobiegające GVHD, n (%)  | Cyklosporyna A + metotreksat ± inne  | 23 (16,1)  |
|   | Cyklosporyna A ± inne  | 48 (33,6)  |
|   | Takrolimus ± inne  | 26 (18,2)  |
|   | Takrolimus + metotreksat ± inne  | 43 (30,1)  |
|   | Usunięcie limfocytów T z materiału przeszczepowego ± inne  | 2 (1,4)    |
|   | Nie określono leczenia jakie otrzymali chorzy  | 1 (0,7)    |
| Zastosowanie mykofenolanu mofetylu w zapobieganiu GVHD, n (%)   |  | 55 (38,5)  |
| Rodzaj użytego kondycjonowania, n (%)   | RIC  | 94 (65,7)  |
|   | NST  | 49 (34,3)  |
| Schematy kondycjonowania użyte w RIC/NST, n (%)   | TBI < 500 cGy w pojedynczej dawce lub stopniowe podawanie dawki (frakcjonowanie dawki) < 800 cGy | 8 (5,6)    |
|   | Melfalan w dawce < 150mg/m <sup>2</sup>  | 50 (35,0)  |
|   | Busulfan w dawce ≤ 9 mg/kg   | 36 (25,2)  |
|   | TBI w dawce 200 cGy  | 25 (17,5)  |
|   | Fludarabina + cyklofosfamid  | 23 (16,1)  |
|   | Fludarabina + tiotepa + globulina antytymocytarna  | 1 (0,7)    |
| <b>INTERWENCJA</b>  |  |            |
| <p><b>Interwencja badana:</b> allogeniczne przeszczepienie niemieloablacyjne, poprzedzone zredukowanym kondycjonowaniem (RIC+NST). Schematy kondycjonowania** zaklasyfikowano jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ o zredukowanej intensywności, jeśli TBI &lt; 500 cGy, dawka busulfanu ≥ 9 mg/kg lub dawka melfalanu &lt; 150 mg/m<sup>2</sup>;</li> <li>⊗ niemieloablacyjne, jeśli stosowano schematy wykorzystujące fludarabinę bez busulfanu i/lub melfalanu oraz schematy stosujące TBI w dawce 200 cGy +/- fludarabinę.</li> </ul> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> b/d.</p> |  |            |
| <b>PUNKTY KOŃCOWE</b>   |  |            |

**Devetten 2009 [36]**

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- ⊗ zgony;
- ⊗ czas przeżycia całkowitego (prawdopodobieństwo);
- ⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby (prawdopodobieństwo);
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- ⊗ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziałach 3.5.2 i 3.9.2.

\*N=119

^N=141

^^N=127

^^^N=142

\*\*schematy kondycjonowania klasyfikowano na podstawie kryteriów konsensu Regimen Related Toxicity Working Committee działającego w ramach *Center of International Blood and Marrow Transplant Research*

Źródło: opracowanie własne

| Sureda 2008 [44]   |                    |   |
|--|--------------------|---|
| METODYKA   |                    |   |
| <p><b>Badanie retrospektywne, dwuramiennie, wieloośrodkowe</b></p> <p><b>Przydział chorych do grup:</b> do badania kolejno włączano chorych leczonych między styczniem 1997 roku a grudniem 2001 roku;</p> <p><b>Skala NOS:</b></p> <p>Dobór próby: ***</p> <p>Porównywalność: *</p> <p>Punkt końcowy: ***</p> <p><b>Skala NICE:</b> 8/8;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> b/d (wyniki przedstawiono dla takiej liczby chorych, jaką włączono do badania, dlatego można przypuszczać, że nie utracono chorych);</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIID;</p> <p><b>Sponsor:</b> b/d;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 98 (b/d);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> czas trwania badania dla wszystkich chorych wynosił 59 miesięcy;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> b/d;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p> |                    |   |
| POPULACJA  |                    |   |
| <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy z nawrotowym lub opornym chłoniakiem Hodgkina;</li> <li>⊗ chorzy, którzy zostali poddani pierwszemu allo-SCT, a dawcami dla nich były osoby niespokrewnione zgodne w zakresie antygenów układu HLA lub rodzeństwo identyczne w zakresie antygenów układu HLA;</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ b/d.</li> </ul>  |                    |   |
| Dane demograficzne*  |                    |   |
| Parametr   | Grupa badana (RIC) | Grupa kontrolna (Standardowe Leczenie Mieloablacyjne) |
| Liczba chorych, n (%)  | 168                |   |
| Mężczyźni, n (%)   | 83 (49,4)          |   |
| Rok, w którym przeprowadzono przeszczepienie, n (%)  | 1997-1998          | 47 (28,0)   |
|  | 1999-2001          | 121 (72,0)  |
| Wiek w chwili rozpoznania, mediana (zakres) [lata]   | 26 (5; 61)         | 27 (11; 60)   |
| Wiek chorego w chwili przeprowadzenia allo-SCT, mediana (zakres) [lata]  | 30 (9; 64)         | 31 (12; 61)   |
| Wiek chorego w chwili przeprowadzenia allo-SCT, n (%)  | ≤16                | 9 (5,4)   |
|  | ≤35                | 121 (72,0)  |
|  | ≥45                | 13 (7,7)  |
| Stopień zaawansowania w chwili rozpoznania, n (%)  | I-II               | 33 (19,6)   |
|  | III-IV             | 55 (32,7)   |
| Duża masa guza w chwili rozpoznania, n (%)   | 17 (10,1)          |   |

| Sureda 2008 [44]  |   |                           |
|---|---|---------------------------|
| Liczba linii leczenia przed allo-SCT, n (%)   | 1-2   | 36 (21,4)                 |
|   | ≥ 3   | 132 (78,6)                |
| ASCT, n (%)   |   | 87 (51,8)                 |
| Czas od rozpoznania do przeprowadzenia allo-SCT, mediana (zakres) [miesiące]  |   | 42 (4; 242)   31 (7; 181) |
| Dawca-kobieta, chor-ymężczyzna, n (%)   |   | 37 (22,0)                 |
| Ryzyko zakażenia cytomegalowirusem, n (%)   | Wysokie (chory z wynikiem dodatnim, dawca z wynikiem dodatnim lub ujemnym)            | 77 (45,8)                 |
|   | Średnie – do małego (chory z wynikiem ujemnym, dawca z wynikiem dodatnim lub ujemnym) | 18 (10,7)                 |
|   | Niskie (chory i dawca z wynikiem negatywnym)  | 43 (25,6)                 |
| Typ dawcy, n (%)  | Rodzeństwo identyczne w zakresie antygenów układu HLA                                 | 147 (87,5)                |
|   | Niespokrewniony zgodny w zakresie antygenów układu HLA                                | 21 (12,5)                 |
| Pochodzenie komórek macierzystych do przeszczepienia, n (%)   | Szpipek kostny  | 48 (28,6)                 |
|   | Krew obwodowa   | 120 (71,4)                |
| Postać choroby w momencie przeprowadzania allo-SCT, n (%)   | Choroba wrażliwa na chemioterapię   | 76 (45,2)                 |
|   | Choroba oporna na chemioterapię   | 92 (54,8)                 |
| <b>INTERWENCJA</b>  |   |                           |
| <p><b>Interwencja badana:</b> Schemat leczenia mieloablacyjnego: cyklofosfamid z wysoką dawką napromieniania całego ciała (TBI ≥ 8Gy) lub z wysoką dawką busulfanu (16mg/kg podawanego doustnie lub ekwiwalentną dawkę dożylnie) +/- środki cytotoksyczne.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> Schemat leczenia RIC: podanie dożylnie: karmustyny 300mg/m<sup>2</sup>, etopozydu 600-800 mg/m<sup>2</sup>, cytarabiny 800-1600mg/m<sup>2</sup> i melfalanu 100-140 mg/m<sup>2</sup> (schemat BEAM) oraz fludarabiny i średnich dawek jednego lub dwóch środków alkilujących lub niskiej dawki TBI (2-4 Gy). Średnie dawki środków alkilujących składały się z: busulfanu 8-10mg/kg doustnie, melfalanu 80-140 mg/m<sup>2</sup>, cyklofosfamidu 60-120 mg/kg lub tiotepy (5-10 mg/kg).</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> Przed leczeniem, zarówno w przypadku RIC, jak i standardowego przeszczepienia, obniżono u chorych poziom limfocytów T za pomocą globuliny antytymocytowej lub alemtuzumabu. W grupie badanej częściej stosowano eliminację T-komórkową in vitro oraz skojarzenie cyklosporyny i metotreksatu.</p> |   |                           |
| <b>PUNKTY KOŃCOWE</b>   |   |                           |
| <p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zgony;</li> <li>⊗ odpowiedź na leczenie;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziałach 3.5.2 i 3.9.2.</li> </ul>   |   |                           |

\*tam, gdzie było to możliwe przedstawiono dane łącznie dla obu grup

Źródło: opracowanie własne

## 14.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy bezpieczeństwa i skuteczności u chorych na sALCL

### 14.6.1. Badania włączone do głównej oceny skuteczności i bezpieczeństwa BV

Pro 2012 [48] (publikacja EMA 2012 [21], abstrakty konferencyjne Pro 2014a [56], Pro 2014b [57])

#### METODYKA

**Badanie prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe**

**Przydział chorych do grupy:** chorzy spełniający kryteria włączenia zostali włączani do badania między czerwcem 2009 a majem 2010 roku;

**Skala NOS:**

Dobór próby:\*\*\*

Porównywalność: n/d

Punkt końcowy:\*\*\*

**Skala NICE:** 7/8;

**Opis utraty chorych z badania:** b/d;

**Klasyfikacja AOTMiT:** w klasyfikacji nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa;

**Sponsor:** Seattle Genetics;

**Liczba ośrodków:** 22 (USA, Kanada, Europa);

**Okres obserwacji:** mediana czasu trwania leczenia wyniosła około 12 mies., mediana kontynuacji okresu obserwacji (zakres) wyniosła 46,3 mies. (0,8; 57,7);

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p \leq 0,05$ ;

**Podejście do testowania hipotezy:** n/d.

#### POPULACJA

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ wiek  $\geq 12$  lat (dotyczy USA i Kanady, w przypadku ośrodków w Europie do badania kwalifikowano chorych mających  $\geq 18$  r.ż.)#;
- ⊗ nawrotowy lub oporny na leczenie sALCL CD30+;
- ⊗ niepowodzenie co najmniej jednej wcześniejszej terapii mającej na celu wyleczenie chorego, głównie opartej na stosowaniu cyklofosfamidu, doksorubicyny, winkrystyny i prednizonu w ramach leczenia skojarzonego;
- ⊗ mierzalna choroba  $\geq 1,5$  cm w ocenie na podstawie TK oraz na podstawie badania FDG-PET;
- ⊗ stan sprawności w skali ECOG 0 lub 1;
- ⊗ całkowita liczba neutrofilów  $> 1000/\mu\text{l}$ ;
- ⊗ liczba płytek krwi  $> 50\,000/\mu\text{l}$ ;
- ⊗ stężenie kreatyniny  $\leq 1,5$  górnej granicy normy;
- ⊗ poziom aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej  $\leq 2,5$  górnej granicy normy;
- ⊗ udokumentowana systemowa postać chłoniaka (tj. ALK+/-)#.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ ciąża;
- ⊗ allo-SCT w wywiadzie;
- ⊗ brak wcześniejszego leczenia z zastosowaniem BV#;



| <b>Pro 2012 [48] (publikacja EMA 2012 [21], abstrakty konferencyjne Pro 2014a [56], Pro 2014b [57])</b>   |                              |                         |
|---|------------------------------|-------------------------|
| * pierwotny skórny ALCL rozpoznany obecnie <sup>79#</sup> .   |                              |                         |
| Dane demograficzne  |                              |                         |
| Parametr  | Grupa badana (BV)            |                         |
| Liczba chorych  | 58                           |                         |
| Mężczyźni, n (%)  | 33 (56,9)                    |                         |
| Wiek, mediana (zakres) [lata]   | 52 (14;76)                   |                         |
| Rasa, n (%)   | Azjatycka                    | 1 (1,7)                 |
|   | Czarna lub Afroamerykańska   | 7 (12,1)                |
|   | Biała                        | 48 (82,8)               |
|   | Inna                         | 2 (3,4)                 |
| Stan sprawności w skali ECOG, n (%)   | 0                            | 19 (32,8)               |
|   | 1                            | 38 (65,5)               |
|   | 2*                           | 1 (1,7)                 |
| Rozpoznanie, n (%)  | sALCL                        | 56 (96,6)               |
|   | Inna**                       | 2 (3,4)                 |
| Systemowa postać chłoniaka, n (%)   | ALK+                         | 42 (72,4)               |
|   | ALK-                         | 16 (27,6)               |
| sALCL CD30+, n (%) <sup>#</sup>   |                              | 57 (98,3)               |
| Pierwotna oporność na leczenie I linii***, n (%)  |                              | 36 (62,1)               |
| Postać choroby po zastosowaniu ostatniej terapii, n (%)   | Oporny ALCL <sup>^</sup>     | 29 (50,0)               |
|   | Nawrotowy ALCL <sup>^^</sup> | 29 (50,0)               |
| Odpowiedź na I linię wielolekowej chemioterapii, n (%) <sup>#</sup>                                       | Odpowiedź całkowita          | 28 (48,3)               |
|   | Odpowiedź częściowa          | 14 (24,1)               |
|   | Stabilizacja choroby         | 3 (5,2)                 |
|   | Progresja choroby            | 9 (15,5)                |
|   | Inna                         | 4 (6,9)                 |
| Odpowiedź na ostatnio stosowane leczenie <sup>80</sup> , n (%) <sup>#</sup>                               | Odpowiedź całkowita          | 21 (36,2)               |
|   | Odpowiedź częściowa          | 9 (15,5)                |
|   | Stabilizacja choroby         | 5 (8,6)                 |
|   | Progresja choroby            | 17 (29,3)               |
|   | Inna                         | 6 (10,3)                |
| Liczba wcześniejszych schematów przeciwnowotworowego leczenia układowego <sup>81</sup> , mediana (zakres) |                              | 2 (1;6)                 |
| Radioterapia, n (%)   |                              | 26 (44,8)               |
| ASCT, n (%)   |                              | 15 <sup>82</sup> (25,9) |

<sup>79</sup> do badania dopuszczono chorych, u których ta postać choroby przekształciła się w sALCL<sup>#</sup>

<sup>80</sup> dotyczy terapii systemowej stosowanej przed lub po ASCT<sup>#</sup>

<sup>81</sup> z wyłączeniem ASCT

| <b>Pro 2012 [48] (publikacja EMA 2012 [21], abstrakty konferencyjne Pro 2014a [56], Pro 2014b [57])</b>  |           |
|--|-----------|
| <b>Liczba chorych, u których ostatnią terapią stosowaną przed kwalifikacją do badania była wielolekowa chemioterapia lub ASCT, n (%)</b>   | 53 (91,4) |
| <p><b>Interwencja badana:</b> brentuksymab vedotin i.v. podawany w warunkach ambulatoryjnych przez 30 min w monoterapii co 3 tygodnie (tj. w ramach jednego cyklu podawano jedną dawkę leku). Badacz mógł dostosować jednak moment rozpoczęcia nowego cyklu w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych<sup>83</sup>. Dawka początkowa BV wynosiła 1,8 mg/kg, ale w przypadku zdarzeń niepożądanych badacz mógł ją zredukować do 1,2 mg/kg. Chorzy stosowali leczenie do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych<sup>#</sup>. Chorzy, u których odnotowano co najmniej stabilizację choroby otrzymali minimum 8 cykli, a maksymalnie podano chorym 16 cykli leczenia<sup>#</sup>. Mediana liczby cykli BV (zakres) zastosowanych w czasie badania wyniosła 7 (1; 16).</p> <p>W przypadku 23 (39,7%) chorych podawanie kolejnych dawek brentuksymabu zostało opóźnione z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, jednak całkowicie jedynie 10% dawek podano z opóźnieniem. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do opóźnienia podawania kolejnych dawek były neuropatia obwodowych nerwów czuciowych (14% chorych) oraz neutropenia.</p> <p>W przypadku 7 (12,1%) chorych dawka BV została zredukowana prospektywnie z 1,8 mg/kg do 1,2 mg/kg. Najczęstszym (tj. występującym u 4 chorych) zdarzeniem niepożądanym prowadzącym w konsekwencji do redukcji dawki była neuropatia obwodowych nerwów czuciowych.</p> <p>Zarówno dostosowywanie dawki jak i opóźnianie podania kolejnych dawek leku stosowane w badaniu w przypadku części chorych, miało na celu umożliwienie poradzenia sobie z pojawiającymi się zdarzeniami niepożądanymi i kontynuowanie leczenia z zastosowaniem brentuksymabu</p> <p><b>Interwencja wspomagająca:</b> n/d.</p> |           |
| <b>PUNKTY KOŃCOWE</b>  |           |
| <p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zgony;</li> <li>⊗ czas przeżycia całkowitego (prawdopodobieństwo oraz mediana);</li> <li>⊗ progresja choroby lub zgon;</li> <li>⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby (mediana);</li> <li>⊗ odpowiedź na leczenie:</li> <li>⊗ czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie;</li> <li>⊗ czas trwania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziałach 6.4.2 i 6.9.2.</li> </ul>   |           |

\*protokół badania nie dopuszczał kwalifikacji chorych ze stanem sprawności w skali ECOG wynoszącym 2, dlatego też chorych tych włączono do badania z naruszeniem protokołu

\*\*sALCL został rozpoznany przez patologa z ośrodka, ale ocena ta nie została potwierdzona w czasie oceny przez niezależny ośrodek; chorych tych uznano zgodnie z protokołem badania za nie wykazujących odpowiedzi na leczenie

\*\*\*brak całkowitej remisji lub nawrotu choroby w czasie 3 miesięcy leczenia w I linii

^najlepszą odpowiedzią na leczenie była częściowa remisja, stabilizacja choroby lub progresja choroby, jeśli chory otrzymał wcześniej tylko 1 terapię; w przypadku gdy chory otrzymał więcej niż jedną terapię, najlepszą odpowiedzią była stabilna choroba lub progresja po otrzymaniu ostatniej terapii;

^^najlepszą odpowiedzią na leczenie była całkowita remisja, jeśli chory otrzymał wcześniej tylko 1 terapię; w przypadku gdy chory otrzymał więcej niż jedną terapię, najlepszą odpowiedzią była całkowita lub częściowa remisja choroby

<sup>#</sup>na podstawie danych przedstawionych w publikacji EMA 2012

Źródło: opracowanie własne

<sup>82</sup> u żadnego chorego nie przeprowadzono więcej niż 1 ASCT;

<sup>83</sup> każde opóźnienie podania kolejnego cyklu mogło wynosić do 3 tygodni<sup>#</sup>

## 14.6.2. Badania włączone do głównej oceny skuteczności i bezpieczeństwa ASCT

| Fukano 2014 [49]   |                             |           |
|--|-----------------------------|-----------|
| METODYKA   |                             |           |
| <p><b>Badanie obserwacyjne, retrospektywne (w analizie nie uwzględniono grupy chorych poddanych allo-SCT)</b><br/> <b>Przydział chorych do grupy:</b> do badania zakwalifikowano chorych leczonych między marcem 1990 roku a wrześniem 2010;<br/> <b>Skala NOS:</b><br/>           Dobór próby:***<br/>           Porównywalność: n/d<br/>           Punkt końcowy:***<br/> <b>Skala NICE:</b> 6/8;<br/> <b>Opis utraty chorych z badania:</b> b/d (wyniki przedstawiono dla takiej liczby chorych, jaką włączono do badania, dlatego można przypuszczać, że nie utracono chorych);<br/> <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC;<br/> <b>Sponsor:</b> b/d;<br/> <b>Liczba ośrodków:</b> b/d (Japonia);<br/> <b>Okres obserwacji:</b> okres trwania badania wynosił 246 mies, mediana (zakres) okresu obserwacji dla chorych, u których nie odnotowano zgonu wynosiła 154 mies. (9; 224);<br/> <b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p &lt; 0,05</math>;<br/> <b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p> |                             |           |
| POPULACJA  |                             |           |
| <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ALCL nawrotowy lub oporny na leczenie;</li> <li>⊗ ≤18 r.ż. w chwili przeprowadzenia HSCT.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ b/d.</li> </ul>   |                             |           |
| Dane demograficzne   |                             |           |
| Parametr   | Grupa badana (ASCT)         |           |
| Liczba chorych   | 23                          |           |
| Mężczyźni, n (%)   | 17 (73,9)                   |           |
| Wiek w czasie przeszczepienia, mediana (zakres) [lata]   | 15,0 (7,0; 18,0)            |           |
| Stopień zaawansowania (w czasie rozpoznania ALCL), n (%)   | I                           | 1 (4,3)   |
|  | II                          | 3 (13,0)  |
|  | III                         | 11 (47,8) |
|  | IV                          | 4 (17,4)  |
|  | Brak danych                 | 4 (17,4)  |
| Odpowiedź na wcześniejsze leczenie (w czasie przeszczepienia), n (%)   | CR2                         | 14 (60,9) |
|  | CR ≥3                       | 2 (8,7)   |
|  | Brak CR (choroba resztkowa) | 7 (30,4)  |
| Rodzaj terapii kondycjonującej, n  | TBI                         | 7 (30,4)  |

| <b>Fukano 2014 [49]</b>  |                          |           |
|--|--------------------------|-----------|
| (%)  | <b>TLI</b>               | 1 (4,3)   |
|  | <b>Nie oparta na TBI</b> | 15 (65,2) |
| <b>Pochodzenie komórek macierzystych, n (%)</b>  | <b>Szpicz kostny</b>     | 3 (13,0)  |
|  | <b>Krew obwodowa</b>     | 20 (87,0) |
|  | <b>Krew pępowinowa</b>   | 0 (0,0)   |
| <p><b>Interwencja badana:</b> ASCT przeprowadzone jako pierwsze przeszczepienie.<br/>           W ramach schematu kondycjonującego o zmniejszonej intensywności (RIC) chorym podawano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ TBI w dawce ≤500 cGy (jako pojedyncza frakcja promieniowania);</li> <li>⊗ TBI w dawce ≤800 cGy (jako frakcja podzielona);</li> <li>⊗ busulfan w dawce &lt;9 mg/kg;</li> <li>⊗ melfalan w dawce ≤180 mg/m<sup>2</sup>;</li> <li>⊗ tiotepa w dawce &lt;10 mg/kg;</li> <li>⊗ schemat chemioterapii BEAM.</li> </ul> <p>Pozostałe stosowane w badaniu schematy kondycjonujące określano jako kondycjonowanie mieloablacyjne.<br/> <b>Leczenie wspomagające:</b> b/d.</p> |                          |           |
| <b>PUNKTY KOŃCOWE</b>  |                          |           |
| <p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ czas przeżycia całkowitego (prawdopodobieństwo);</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziałach 6.5.2 i 6.9.2.</li> </ul>  |                          |           |

Źródło: opracowanie własne

| Smith 2007 [51]   |                     |                   |           |
|---|---------------------|-------------------|-----------|
| METODYKA  |                     |                   |           |
| <b>Badanie retrospektywne, jednoramienne</b>  |                     |                   |           |
| <b>Przydział chorych do grupy:</b> do badania zakwalifikowano chorych leczonych między majem 1996 roku a majem 2005 roku;   |                     |                   |           |
| <b>Skala NOS:</b>   |                     |                   |           |
| Dobór próby:***   |                     |                   |           |
| Porównywalność: n/d   |                     |                   |           |
| Punkt końcowy:***   |                     |                   |           |
| <b>Skala NICE:</b> 6/8;   |                     |                   |           |
| <b>Opis utraty chorych z badania:</b> b/d (wyniki przedstawiono dla takiej liczby chorych, jaką włączono do badania, dlatego można przypuszczać, że nie utracono chorych);                          |                     |                   |           |
| <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC;  |                     |                   |           |
| <b>Sponsor:</b> b/d;  |                     |                   |           |
| <b>Liczba ośrodków:</b> 1 (USA);  |                     |                   |           |
| <b>Okres obserwacji:</b> okres trwania badania wynosił 108 mies., mediana (zakres) okresu obserwacji dla chorych, u których nie odnotowano zgonu wynosiła 30 mies. (7,8; 95,2);                     |                     |                   |           |
| <b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej p<0,05;  |                     |                   |           |
| <b>Podjęcie do testowania hipotezy:</b> n/d.  |                     |                   |           |
| POPULACJA   |                     |                   |           |
| <b>Kryteria włączenia:</b>  |                     |                   |           |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ rozpoznanie: ALCL lub nieokreślony chłoniak z obwodowych komórek T, potwierdzone w ocenie hematopatologicznej;</li> <li>⊗ przeprowadzenie ASCT.</li> </ul> |                     |                   |           |
| <b>Kryteria wykluczenia:</b>  |                     |                   |           |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ b/d.</li> </ul>  |                     |                   |           |
| Dane demograficzne  |                     |                   |           |
| Parametr  | Grupa badana (ASCT) |                   |           |
|   | PTCL ogółem         | ALCL              |           |
| Liczba chorych  | 32                  | 21                |           |
| Mężczyźni, n (%)  | 21 (65,6)           | 15 (71,4)         |           |
| Wiek, mediana (zakres) [lata]   | 44,0 (16,0; 69,0)   | 41,0 (16,0; 60,0) |           |
| Umiejscowienie zmian w szpiku kostnym w chwili rozpoznania, n (%)   | 9 (28,1)            | 4 (19,0)          |           |
| Grupa ryzyka według IPI, n (%)  | Niskie              | 7 (21,9)          | 6 (28,6)  |
|   | Średnio-niskie      | 16 (50,0)         | 8 (38,1)  |
|   | Średnio-wysokie     | 6 (18,8)          | 4 (19,0)  |
|   | Wysokie             | 3 (9,4)           | 3 (14,3)  |
| Liczba stosowanych wcześniej schematów chemioterapii, n (%)   | 1                   | 4 (12,5)          | 1 (4,8)   |
|   | 2                   | 21 (65,6)         | 17 (81,0) |
|   | 3                   | 4 (12,5)          | 2 (9,5)   |
|   | 4                   | 3 (9,4)           | 1 (4,8)   |
| Odpowiedź na wcześniejsze leczenie w chwili przeszczepienia, n (%)  | CR1/PR1             | 6 (18,8)          | 2 (9,5)   |
|   | Pierwotna oporność  | 8 (25,0)          | 6 (28,6)  |

| <b>Smith 2007 [51]</b>   |                                    |            |             |
|--|------------------------------------|------------|-------------|
|  | 1. nawrót                          | 14 (43,8)  | 12 (57,1)   |
|  | ≥2. nawrót                         | 3 (9,4)    | 0 (0,0)     |
|  | Brak danych                        | 1 (3,1)    | 1 (4,8)     |
| Odpowiedź na chemioterapię ratującą (CR/PR2), n (%)  |                                    | 13 (92,9)* | 11 (91,7)** |
| Stężenie dehydrogenazy mleczanowej w chwili przeszczepienia, n (%)   | Prawidłowe                         | 15 (46,9)  | 10 (47,6)   |
|  | Stężenie (>1 x wartość prawidłowa) | 17 (53,1)  | 11 (52,4)   |
| <p><b>Interwencja badana:</b> ASCT; w ramach leczenia przygotowującego chorym podano schemat składający się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ busulfanu (1mg/kg p.o. lub 0,8 mg/kg i.v., co 6 godzin);</li> <li>⊗ etopozydu (60 mg/kg i.v., wlew ciągły);</li> <li>⊗ cyklofosafamidu (60 mg/kg/dobę i.v., lek podawano przez 2 kolejne dni).</li> </ul> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> w przypadku gorączki neutropenicznej chorym podawano antybiotyki o szerokim spektrum działania. G-CSF podawano rutynowo począwszy od 5. dnia po przeszczepieniu, aż do osiągnięcia prawidłowej liczby neutrofilii. Transfuzje wykonywano, gdy liczba płytek krwi wynosiła poniżej <math>15 \times 10^3/\mu\text{l}</math> lub stężenie hemoglobiny wynosiło poniżej 8,5 g/dl.</p> |                                    |            |             |
| <b>PUNKTY KOŃCOWE</b>  |                                    |            |             |
| <p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zgony;</li> <li>⊗ czas przeżycia całkowitego (prawdopodobieństwo);</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziałach 6.5.2 i 6.9.2.</li> </ul>   |                                    |            |             |

\* u N=14 chorych, u których wystąpił pierwszy nawrót choroby

\*\* u N=12 chorych, u których wystąpił pierwszy nawrót choroby

Źródło: opracowanie własne

| Jantunen 2004 [50]  |                     |          |
|---|---------------------|----------|
| METODYKA  |                     |          |
| <p><b>Badanie retrospektywne, jednoramiennie</b><br/> <b>Przydział chorych do grupy:</b> do badania zakwalifikowano chorych leczonych między rokiem 1990 a 2001;<br/> <b>Skala NOS:</b><br/>           Dobór próby:***<br/>           Porównywalność: n/d<br/>           Punkt końcowy:***<br/> <b>Skala NICE:</b> 7/8;<br/> <b>Opis utraty chorych z badania:</b> b/d (wyniki przedstawiono dla takiej liczby chorych, jaką włączono do badania, dlatego można przypuszczać, że nie utracono chorych);<br/> <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC;<br/> <b>Sponsor:</b> b/d;<br/> <b>Liczba ośrodków:</b> 6 (Finlandia);<br/> <b>Okres obserwacji:</b> mediana (zakres) okresu obserwacji wynosiła 24 (0; 139) mies.;<br/> <b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p &lt; 0,05</math>;<br/> <b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p> |                     |          |
| POPULACJA   |                     |          |
| <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ &gt; 18 r.ż.;</li> <li>⊗ rozpoznanie: chłoniak obwodowych komórek T;</li> <li>⊗ otrzymanie terapii wysokodawkowej, w następstwie której przeprowadzono ASCT.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ b/d.</li> </ul>   |                     |          |
| Dane demograficzne <sup>#</sup>   |                     |          |
| Parametr  | Grupa badana (ASCT) |          |
| Liczba chorych  | 14                  |          |
| Mężczyźni, n (%)  | 7 (50,0)            |          |
| Wiek, mediana (zakres) [lata]   | 39,0 (28,0; 60,0)   |          |
| Umiejscowienie zmian w szpiku kostnym w chwili rozpoznania ALCL, n (%)  | 1 (7,1)             |          |
| IPI w chwili rozpoznania ALCL <sup>^</sup>  | 1,0 (0,0; 3,0)      |          |
| Odpowiedź na wcześniejsze leczenie (w chwili zastosowania terapii wysokodawkowej), n (%)  | CR/PR1              | 6 (42,9) |
|   | >CR/PR1             | 8 (57,1) |
| III/IV stopień zaawansowania choroby w chwili rozpoznania ALCL <sup>^^</sup> , n (%)  | 24 (64,9)           |          |
| Podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej <sup>^^</sup> , n (%)  | 17 (45,9)           |          |
| Objawy typu B <sup>^^</sup> , n (%)   | 16 (43,2)           |          |
| Czas od rozpoznania do zastosowania terapii wysokodawkowej <sup>^^</sup> , mediana (zakres) [mies.]   | 11,0 (3,0; 336,0)   |          |
| Liczba schematów chemioterapii przed mobilizacją komórek macierzystych <sup>^^</sup> , mediana (zakres)   | 2 (1; 4)            |          |
| Radioterapia miejscowa <sup>^^</sup> , n (%)  | 7 (18,9)            |          |
| <p><b>Interwencja badana:</b> terapia wysokodawkowa, w następstwie której u 34 (91,9%) z 37 chorych przeprowadzono ASCT. W ramach terapii wysokodawkowej zastosowano schemat chemioterapii BEAC (n=22 chorych) lub BEAM (n=15 chorych). U 6 (16,2%) chorych z uwagi na występowanie wcześniej zmiany o średnicy większej niż 10 cm (ang. <i>bulky tumour</i>) lub choroby resztowej po terapii wysokodawkowej</p>   |                     |          |

**Jantunen 2004 [50]**

zastosowano radioterpię miejscową.

**Leczenie wspomagające:** mobilizacja komórek macierzystych została przeprowadzona u 35 (94,6%) chorych, w tym u 20 chorych podano cyklofosfamid (zazwyczaj w dawce 4 g/m<sup>2</sup>) w skojarzeniu z G-CSF, u 13 chorych chemioterapię ukierunkowaną na chorobę w skojarzeniu z G-CSF oraz w przypadku 2 chorych G-CSF zastosowano w monoterapii. Dwóch chorych włączonych do badania na początku roku 1990 bezpośrednio poddano przeszczepieniu bez uprzedniej mobilizacji komórek macierzystych.

**PUNKTY KOŃCOWE**

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- ⊕ zgony;
- ⊕ czas przeżycia całkowitego (prawdopodobieństwo).

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- ⊕ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziałach 6.5.2 i 6.9.2.

<sup>#</sup> dane dla populacji chorych na ALCL

<sup>^</sup> wynik przedstawiony prawdopodobnie jako mediana (zakres)

<sup>^^</sup> dane dla wszystkich chorych uczestniczących w badaniu (N=37)

Źródło: opracowanie własne



| Zamkoff 2004 [52]   |             |   |                     |
|---|-------------|---|---------------------|
| METODYKA  |             |   |                     |
| <b>Badanie retrospektywne, jednoramienne, dwuośrodkowe</b>  |             |   |                     |
| <b>Przydział chorych do grupy:</b> do badania zakwalifikowano chorych leczonych między 1 stycznia 1990 roku a 12 grudnia 2001 roku; |             |   |                     |
| <b>Skala NOS:</b>   |             |   |                     |
| Dobór próby:***   |             |   |                     |
| Porównywalność: n/d   |             |   |                     |
| Punkt końcowy:***   |             |   |                     |
| <b>Skala NICE:</b> 6/8  |             |   |                     |
| <b>Opis utraty chorych z badania:</b> 1 (6,3%) z 16 chorych włączonych do badania utracono z okresu obserwacji;                     |             |   |                     |
| <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC;  |             |   |                     |
| <b>Sponsor:</b> b/d   |             |   |                     |
| <b>Liczba ośrodków:</b> 2 (USA);  |             |   |                     |
| <b>Okres obserwacji:</b> okres trwania badania wynosił 143 mies;  |             |   |                     |
| <b>Analiza statystyczna:</b> b/d  |             |   |                     |
| <b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.   |             |   |                     |
| POPULACJA   |             |   |                     |
| <b>Kryteria włączenia:</b>  |             |   |                     |
| ⊗ nawrotowy ALCL CD30+ postać ALK(-) potwierdzony w badaniu patologicznym;  |             |   |                     |
| ⊗ przeprowadzenie ASCT.   |             |   |                     |
| <b>Kryteria wykluczenia:</b>  |             |   |                     |
| ⊗ chłoniak grudkowy;  |             |   |                     |
| ⊗ chłoniak z komórek typu B.  |             |   |                     |
| Dane demograficzne  |             |   |                     |
| Parametr  |             |   | Grupa badana (ASCT) |
| Liczba chorych  |             |   | 16                  |
| Mężczyźni, n (%)  |             |   | 11 (68,8)           |
| Wiek, mediana (zakres) [lata]   |             |   | 51,5 (30,0; 72,0)   |
| Stopień zaawansowania, n (%)  | I           | W czasie rozpoznania ALCL                         | 2 (12,5)            |
|   |             | W chwili nawrotu^^                                | 2 (13,3)            |
|   | II          | W czasie rozpoznania ALCL                         | 3 (18,8)            |
|   |             | W chwili nawrotu^^                                | 4 (26,7)            |
|   | III         | W czasie rozpoznania ALCL                         | 8 (50,0)            |
|   |             | W chwili nawrotu^^                                | 4 (26,7)            |
|   | IV          | W czasie rozpoznania ALCL                         | 3 (18,8)            |
|   |             | W chwili nawrotu^^                                | 5 (33,3)            |
| Stężenie dehydrogenazy mleczanowej^, n (%)  | Prawidłowe  | W czasie rozpoznania ALCL                         | 7 (58,3)            |
|   |             | W chwili nawrotu przed wykonaniem przeszczepienia | 8 (66,7)            |
|   | Podwyższone | W czasie rozpoznania ALCL                         | 5 (41,7)            |
|   |             | W chwili nawrotu przed wykonaniem przeszczepienia | 4 (33,3)            |

| <b>Zamkoff 2004 [52]</b>   |                      |   |           |
|--|----------------------|---|-----------|
| Grupa ryzyka według IPI <sup>^</sup> , n (%)   | Niskie               | W czasie rozpoznania ALCL                         | 3 (25,0)  |
|  |                      | W chwili nawrotu przed wykonaniem przeszczepienia | 3 (25,0)  |
|  | Średnio-niskie       | W czasie rozpoznania ALCL                         | 5 (41,7)  |
|  |                      | W chwili nawrotu przed wykonaniem przeszczepienia | 6 (50,0)  |
|  | Średnio-wysokie      | W czasie rozpoznania ALCL                         | 4 (33,3)  |
|  |                      | W chwili nawrotu przed wykonaniem przeszczepienia | 3 (25,0)  |
| Odpowiedź na I linię leczenia <sup>84</sup> , n (%)  | CR                   |   | 13 (81,3) |
|  | PR                   |   | 3 (18,8)  |
| Odpowiedź na terapię ratującą zastosowaną przed przeszczepieniem <sup>^^</sup> , n (%)   | CR                   |   | 8 (53,3)  |
|  | CR (niesprecyzowany) |   | 1 (6,7)   |
|  | PR                   |   | 6 (40,0)  |
| <p><b>Interwencja badana:</b> po wystąpieniu pierwszego nawrotu chorym podano terapię wysokodawkową, po której przeprowadzono ASCT.</p> <p>W ramach terapii kondycjonującej przed przeszczepieniem zastosowano następujące schematy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ cyklofosfamid +TBI (n=8 chorych);</li> <li>⊗ cyklofosfamid + tiotepa+ etopozyd (n=4 chorych);</li> <li>⊗ cyklofosfamid + karmustyna+ etopozyd (n=2 chorych);</li> <li>⊗ cyklofosfamid + busulfan (n=1 chory);</li> <li>⊗ cyklofosfamid + etopozyd + TBI (n=1 chory).</li> </ul> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> b/d.</p> |                      |   |           |
| <b>PUNKTY KOŃCOWE</b>  |                      |   |           |
| <p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zgony;</li> <li>⊗ czas przeżycia całkowitego (mediana);</li> <li>⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby (mediana);</li> <li>⊗ odpowiedź na leczenie.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziałach 6.5.2 i 6.9.2.</li> </ul>   |                      |   |           |

<sup>^</sup> dla N=12 chorych

<sup>^^</sup> dla N=15 chorych

Źródło: opracowanie własne

<sup>84</sup> schemat leczenia zawierający antracyklinę

## 14.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów (HL)

**Tabela 115.**  
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap**

| Badanie                       | Powód wykluczenia    | Komentarz   |
|-------------------------------|----------------------|---|
| <i>CADTH 2013</i> [61]        | Niewłaściwa metodyka | Przegląd niesystematyczny: podsumowanie z przeglądu, brak kryteriów włączenia i wykluczenia badań oraz strategii ich wyszukiwania   |
| <i>Macalalad 2015</i> [62]    | Niewłaściwa metodyka | Przegląd niesystematyczny: brak precyzyjnego pytania badawczego, kryteriów włączenia i wykluczenia badań oraz oceny krytycznej badań. Przegląd opisuje epidemiologię HL oraz ALCL oraz historię leczenia obu chorób przed i po wprowadzenia terapii skierowanych przeciwko antygenowi CD30 (m.in. BV). Opracowanie w części oparte na innych przeglądach. |
| <i>von Tresckow 2014</i> [63] | Niewłaściwa metodyka | Przegląd niesystematyczny: brak sprecyzowanego pytania badawczego, kryteriów włączenia i wykluczenia badań oraz strategii ich wyszukiwania  |

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 116.**  
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap**

| Badanie                        | Powód wykluczenia       | Komentarz  |
|--------------------------------|-------------------------|--|
| <b>BV</b>                      |                         |  |
| <i>Bartlett 2014</i> [64]      | Niewłaściwa populacja   | W badaniu uczestniczyli chorzy uprzednio leczeni BV, którzy osiągnęli ORR (CR lub PR).   |
| <i>Fanale 2012</i> [65]        | Niewłaściwa interwencja | Badanie I fazy (eskalacji dawki), w którym BV podawano w dawkach od 0,4 do 1,4 mg/kg. Tymczasem, zalecana dawka BV wynosi 1,8 mg/kg.   |
| <i>Forero-Torres 2012</i> [66] | Niewłaściwa metodyka    | Retrospektywna analiza obejmująca uczestników dwóch badań I fazy, z których tylko 2 osoby poddano terapii BV w analizowanej dawce wynoszącej 1,8 mg/kg.  |
| <i>Gopal 2012</i> [67]         | Niewłaściwa populacja   | Badanie retrospektywne dotyczące terapii BV, u chorych po niepowodzeniu allo-SCT.  |
| <i>Gopal 2014a</i> [68]        | Niewłaściwa populacja   | Analiza retrospektywna podgrupy chorych w wieku $\geq 60$ lat, na podstawie wyników z badań przeprowadzonych w latach 2006-2012. Mediana (zakres) uprzednich terapii zastosowanych w tej grupie chorych wyniosła 2,0 (1; 6), uprzednie przeszczepienie w wywiadzie odnotowano u jedynie 35% chorych. |
| <i>Illidge 2014</i> [69]       | Niewłaściwa metodyka    | Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <10 (N=7).  |
| <i>Monjanel 2014</i> [70]      | Niewłaściwa metodyka    | Publikacja w postaci korespondencji, przedstawiająca wyniki z 1 ośrodka biorącego udział w wieloośrodkowym badaniu <i>Younes 2012</i> włączonym do niniejszej analizy.   |
| <i>Ogura 2014</i> [71]         | Niewłaściwa metodyka    | Badanie I/II fazy. W I fazie BV w dawce 1,8 mg/kg otrzymywało 3 chorych na HL, natomiast w II fazie BV w dawce 1,8 mg/kg otrzymywało 9 chorych na HL.  |

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 117.**  
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap**

| Badanie                    | Powód wykluczenia       | Komentarz   |
|----------------------------|-------------------------|---|
| <b>Komparatory</b>         |                         |   |
| <i>Abali 2008</i> [72]     | Niewłaściwa metodyka    | Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu < 25 osób. Ponadto, co najmniej 80% uczestników w obu porównywanych grupach stosowało tylko jedną poprzednią terapię (informacja łączna dla chorych na HL oraz ALCL).  |
| <i>Alvarez 2006</i> [73]   | Niewłaściwa metodyka    | Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <100 osób.   |
| <i>Anderlini 2005</i> [74] | Niewłaściwa metodyka    | Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <100 osób.   |
| <i>Anderlini 2008</i> [75] | Niewłaściwa metodyka    | Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <100 osób.   |
| <i>Anderlini 2012</i> [76] | Niewłaściwa metodyka    | List do edytora. Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <100 osób.  |
| <i>Anselmo 2000</i> [77]   | Niewłaściwa interwencja | Badanie dotyczące porównania chemioterapii w schemacie infosfamid+epirubicyna+etopozyd ± radioterapia (n=18) w porównaniu z chemioterapią w schemacie infosfamid+epirubicyna+etopozyd + terapia kondycjonująca/ASCT (n=11).   |
| <i>Arai 2010</i> [78]      | Niewłaściwa interwencja | Leczenie oparte na gemcytabinie lub winorelbinie jako terapia kondycjonująca do ASCT.   |
| <i>Atkinson 1997</i> [79]  | Niewłaściwa metodyka    | W badaniu allo-SCT przeprowadzono u 3 chorych.  |
| <i>Aurer 2005</i> [80]     | Niewłaściwa metodyka    | Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <25 osób.  |
| <i>Baetz 2003</i> [81]     | Niewłaściwa populacja   | Badanie oceniające schemat chemioterapii ratującej GDP gemcytabina + deksametazon + cisplatyna u chorych na HL. Uczestnikami badania byli chorzy z nawrotem lub opornością na leczenie po 1 poprzedniej CHEM. Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <25 osób. Ponadto wszystkich chorych po zastosowaniu GDP poddano ASCT. |
| <i>Bai 2013</i> [82]       | Niewłaściwa metodyka    | Badanie oceniające zastosowanie schematu GVD, po zastosowaniu którego u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie przeprowadzono ASCT (7 z 10 chorych na HL). Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <25 osób.  |
| <i>Balwierz 1992</i> [83]  | Niewłaściwa metodyka    | Brak możliwości pozyskania pełnej publikacji.   |
| <i>Balwierz 2000</i> [84]  | Niewłaściwa interwencja | Schematy chemioterapii zastosowane w leczeniu nawrotu HL niezgodne ze schematami chemioterapii przyjętymi w analizie za komparatory.  |
| <i>Blum 2010</i> [85]      | Niewłaściwa interwencja | Badanie dotyczące porównania SGN-30 z PLC+GVD.  |
| <i>Böll 2011</i> [86]      | Niewłaściwa populacja   | W badaniu uczestniczyli chorzy nowozdiagnozowani.   |
| <i>Buchler 2003</i> [87]   | Niewłaściwa metodyka    | W badaniu dotyczącym oceny terapii ratunkowej wzięło udział 9 chorych na HL.  |
| <i>Burgers 1991</i> [88]   | Niewłaściwa populacja   | Wyniki dotyczące chorych z nawrotem lub opornością na leczenie po I linii leczenia. Terapie zastosowane   |

| Badanie                           | Powód wykluczenia       | Komentarz   |
|-----------------------------------|-------------------------|---|
|                                   |                         | w leczeniu nawrotu niezgodne z terapiami przyjętymi w analizie za komparatory.  |
| <i>Burroughs 2008</i> [89]        | Niewłaściwa metodyka    | List do edytora. Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <100 osób.  |
| <i>Calderon-Cabrera 2013</i> [90] | Niewłaściwa metodyka    | Badanie dotyczące wyników zastosowania SCT w populacji chorych na chłoniaki. Brak odrębnych wyników dla chorych na HL.  |
| <i>Campbell 2005</i> [91]         | Niewłaściwa interwencja | Zastosowanie RT po niepowodzeniu chemioterapii. 65,4% uczestników stosowało uprzednio 1 schemat chemioterapii.  |
| <i>Castagna 2007</i> [92]         | Niewłaściwa interwencja | U chorych zastosowano autologiczne przeszczepienie. Mediana uprzednich CHEM wyniosła 1.   |
| <i>Chau 2003</i> [93]             | Niewłaściwa metodyka    | Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <25 osób.  |
| <i>Chevallier 2014</i> [94]       | Niewłaściwa metodyka    | Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <100 osób.   |
| <i>Claviez 2009</i> [95]          | Niewłaściwa metodyka    | Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <100 osób.   |
| <i>Corradini 2007</i> [96]        | Niewłaściwa metodyka    | Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <100 osób.   |
| <i>Czyż 2004</i> [97]             | Niewłaściwa populacja   | 61,8% chorych w grupie CHEM otrzymała uprzednio 0-2 schematów chemioterapii. Jedynie u 10% chorych zastosowano CHEM (DHAP) zgodną z kryteriami dla komparatorów przyjętych w analizie. Wyniki dotyczące grupy ASCT nie były przedmiotem analizy.  |
| <i>Czyż 2013</i> [98]             | Niewłaściwa metodyka    | Badanie dotyczące zastosowania chemioterapii ratunkowej (opartej na GEM) z zaplanowanym po niej przeszczepieniem, w populacji chorych na HL z nawrotem po ASCT. Przeszczepienie przeprowadzono u 20 z 37 chorych, przy czym u 15 chorych allo-SCT, natomiast u 5 ponownie ASCT. Wyniki dla odpowiedzi na leczenie przedstawiono wyłącznie dla chemioterapii ratunkowej natomiast wyniki przeżycia łącznie dla chorych, u których przeprowadzono przeszczepienie/ nie przeprowadzono przeszczepienia. Nie przedstawiono osobnych wyników dla chorych po chemioterapii ratunkowej + przeszczepienie allogeniczne lub dla chorych wyłącznie po chemioterapii ratunkowej (niekwalifikujących się do przeszczepienia allogenicznego), które byłyby zgodne z kryteriami włączenia do niniejszego opracowania. |
| <i>Demirer 1995</i> [99]          | Niewłaściwa metodyka    | Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <100 osób.   |
| <i>Dodero 2010</i> [100]          | Niewłaściwa metodyka    | Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <100 osób.   |
| <i>Doria 1995</i> [101]           | Niewłaściwa interwencja | Grupa A – uczestnikami byli chorzy nowozdiagnozowani. Grupa B – chorzy z nawrotem po inicjującej RT. Wszyscy chorzy otrzymali leczenie z wykorzystaniem CHEM+RT, jednakże zastosowane schematy chemioterapii były niezgodne z terapiami przyjętymi za komparatory w analizie.   |
| <i>Escobar 2006</i> [102]         | Niewłaściwa metodyka    | Liczba chorych na HL, u których przeprowadzono allo-SCT wyniosła 4.   |

| Badanie                             | Powód wykluczenia       | Komentarz  |
|-------------------------------------|-------------------------|--|
| <i>Fanale 2011</i> [103]            | Niewłaściwa interwencja | Badanie I fazy bortezomibu+ICE (N=13).   |
| <i>Farina 2014</i> [104]            | Niewłaściwa metodyka    | Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <100 osób.  |
| <i>Favier 2009</i> [105]            | Niewłaściwa interwencja | Analiza przeżycia chorych uczestniczących w 8 badaniach. W publikacji wskazano jedynie terapie stosowane w czasie w/w badań, przy czym terapie te były niezgodne z terapiami przyjętymi za komparatory w niniejszym opracowaniu. |
| <i>Fields 1994</i> [106]            | Niewłaściwa metodyka    | Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <25 osób.   |
| <i>Fløisand 2012</i> [107]          | Niewłaściwa metodyka    | Liczba chorych na HL wynosiła 7.   |
| <i>Freytes 2004</i> [108]           | Niewłaściwa metodyka    | Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <100 osób.  |
| <i>George 2012</i> [109]            | Niewłaściwa metodyka    | Publikacja w postaci listu do edytora.   |
| <i>Georges 2002</i> [110]           | Niewłaściwa metodyka    | Badanie dotyczące allo-SCT, w ramach którego wśród uczestników wskazano 14 chorych na HL.  |
| <i>Glossmann 2003</i> [111]         | Niewłaściwa interwencja | Badanie dotyczące wpływu erytropoetyny (epoetyny beta) na eryocyty, transfuzje, hemoglobinę i jakość życia u chorych z nawrotem chłoniaka.   |
| <i>Goda 2012</i> [112]              | Niewłaściwa metodyka    | Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <25 osób.   |
| <i>Gopal 2010</i> [113]             | Niewłaściwa metodyka    | Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <25 osób.   |
| <i>Gorde 2012</i> [114]             | Niewłaściwa interwencja | 52 chorych z 70 włączonych do badania po chemioterapii otrzymało ASCT. Stosowane schematy chemioterapii były niezgodne z terapiami przyjętymi za komparatory w niniejszym opracowaniu.   |
| <i>Graham 1991</i> [115]            | Niewłaściwa metodyka    | Badanie dotyczące allo-SCT, w ramach którego wśród uczestników wskazano 2 chorych na HL.   |
| <i>Greil 1999</i> [116]             | Niewłaściwa populacja   | Badanie retrospektywne dotyczące jakości życia w populacji chorych po leczeniu inicjującym. Brak informacji odnośnie leczenia po nawrocie choroby.   |
| <i>Gutierrez 2014</i> [117]         | Niewłaściwa metodyka    | Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <25 osób.   |
| <i>Gutierrez-Aguirre 2010</i> [118] | Niewłaściwa metodyka    | Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <100 osób.  |
| <i>Hagemeister 2002</i> [119]       | Niewłaściwa metodyka    | Opracowanie wtórne dotyczące leczenia nawrotów chłoniaków.   |
| <i>Hahn 2005</i> [120]              | Niewłaściwa metodyka    | Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <100 osób.  |
| <i>Hawkes 2014</i> [121]            | Niewłaściwa metodyka    | 51% (n=21 z 41) chorych otrzymało chemioterapię z wykorzystaniem schematu GEM-P jako ≥ III linię leczenia. Gdy było to możliwe po CHEM chorzy byli poddawani ASCT.   |
| <i>Hertzberg 2002</i> [122]         | Niewłaściwa metodyka    | Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <25 osób. Gdy było to możliwe po zastosowanej CHEM chorzy byli poddawani ASCT.  |
| <i>Ho 2011</i> [123]                | Niewłaściwa metodyka    | Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <100 osób.  |

| Badanie                        | Powód wykluczenia       | Komentarz  |
|--------------------------------|-------------------------|--|
| <i>Johansson 2011</i> [124]    | Niewłaściwa metodyka    | Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <100 osób.  |
| <i>Jones 1990</i> [125]        | Niewłaściwa metodyka    | Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <100 osób.  |
| <i>Josting 2002a</i> [126]     | Niewłaściwa interwencja | Schemat DHAP jako terapia ratunkowa zastosowana w celu zmniejszenia wielkości guza przez przeszczepieniem.   |
| <i>Josting 2002b</i> [128]     | Niewłaściwa interwencja | Chorzy leczeni schematami chemioterapii niestanowiącymi komparatorów w analizie.   |
| <i>Josting 2005</i> [126]      | Niewłaściwa interwencja | Chorzy po niepowodzeniu I linii chemioterapii. Następnie chorzy otrzymali chemioterapię w schemacie DHAP jako terapię ratunkową w celu zmniejszenia wielkości guza przez przeszczepieniem. |
| <i>Kako 2014</i> [128]         | Niewłaściwa populacja   | Podgrupa chorych w populacji docelowej składa się < 100 chorych – po uprzednim ASCT wskazano 75 z 122 chorych, u których przeprowadzono allo-SCT.  |
| <i>Kaloyannidis 2012</i> [130] | Niewłaściwa metodyka    | Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <100 osób.  |
| <i>Kanat 2010</i> [131]        | Niewłaściwa populacja   | W badaniu uczestniczyło 26 chorych na HL, przy czym 35% z podtypem niewykazującym ekspresji CD30. Ponadto u badanych chorych zastosowano uprzednio tylko 1 linię leczenia.                 |
| <i>Kim 2007</i> [132]          | Niewłaściwa metodyka    | Nieodpowiednia liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu (N=2).   |
| <i>Kostakoglu 2012</i> [133]   | Niewłaściwa populacja   | Do badania włączono chorych uprzednio nieleczonych.  |
| <i>Kung 1995</i> [134]         | Niewłaściwa populacja   | Do badanie nie włączono chorych na HL.   |
| <i>Lai 2008</i> [135]          | Niewłaściwa metodyka    | Publikacja w postaci listu do edytora.   |
| <i>Longo 1992</i> [136]        | Niewłaściwa interwencja | Chorzy leczeni schematami chemioterapii niestanowiącymi komparatorów w analizie.   |
| <i>MacMillan 1994</i> [137]    | Niewłaściwa interwencja | Zastosowanie RT jako terapii nawrotu HL.   |
| <i>Masood 2013</i> [138]       | Niewłaściwa interwencja | Zastosowanie HDC/ASCT jako terapii nawrotu HL.   |
| <i>Mauch 1995</i> [139]        | Niewłaściwa metodyka    | Brak możliwości pozyskania pełnej publikacji.  |
| <i>Mendler 2008</i> [140]      | Niewłaściwa metodyka    | Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <25 osób.   |
| <i>Moskowitz 2009</i> [141]    | Niewłaściwa metodyka    | Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <100 osób.  |
| <i>Moskowitz 2010</i> [142]    | Niewłaściwa interwencja | Interwencja składająca się na ICE±RT oraz ASCT. Włączonych do badania chorych uznano za kandydatów do ASCT.  |
| <i>Nachbaur 2001</i> [143]     | Niewłaściwa metodyka    | Liczba chorych na HL, u których przeprowadzono allo-SCT N=5.   |
| <i>Naqi 2013</i> [144]         | Niewłaściwa populacja   | Chorzy po jednym schemacie przeprowadzonej uprzednio chemioterapii (ABVD).   |
| <i>Ng 2005</i> [145]           | Niewłaściwa metodyka    | Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <25 osób.   |
| <i>Nieto 2012</i> [146]        | Niewłaściwa interwencja | Badanie dotyczące HDC/ASCT.  |

| <b>Badanie</b>                   | <b>Powód wykluczenia</b> | <b>Komentarz</b>  |
|----------------------------------|--------------------------|---|
| <i>Nieto 2013</i> [147]          | Niewłaściwa interwencja  | Badanie dotyczące HDC/ASCT.   |
| <i>Oyan 2003</i> [148]           | Niewłaściwa metodyka     | Liczba chorych na HL, u których przeprowadzono allo-SCT N=1.  |
| <i>Oza 1993</i> [149]            | Niewłaściwa interwencja  | Nawrót HL leczony z wykorzystaniem terapii niestanowiących komparatorów w niniejszej analizie.  |
| <i>Peggs 2005</i> [150]          | Niewłaściwa metodyka     | Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <100 osób.   |
| <i>Peggs 2007</i> [151]          | Niewłaściwa metodyka     | Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <100 osób.   |
| <i>Peggs 2011</i> [152]          | Niewłaściwa metodyka     | Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <100 osób.   |
| <i>Porter 2001</i> [153]         | Niewłaściwa metodyka     | Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <100 osób.   |
| <i>Ramzi 2015</i> [154]          | Niewłaściwa metodyka     | Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <25 osób (dotyczy grupy chorych leczonych chemioterapią w schemacie gemcytabina+ deksametazon+cisplatyna).                             |
| <i>Rapoport 2002</i> [155]       | Niewłaściwa metodyka     | Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <25 osób.  |
| <i>Ruiz-Arguelles 2002</i> [156] | Niewłaściwa metodyka     | Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <100 osób. Ponadto w badaniu uczestniczyli chorzy na różne schorzenia, tym HL, przy czym nie wskazano liczebności grupy chorych na HL. |
| <i>Sala 2014</i> [157]           | Niewłaściwa populacja    | Chorzy leczeni BEN po niepowodzeniu allo-SCT.   |
| <i>Santoro 2000</i> [158]        | Niewłaściwa metodyka     | Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <25 osób.  |
| <i>Santoro 2007</i> [159]        | Niewłaściwa populacja    | Jedynie 21 z 91 chorych (23%) uczestniczących w badaniu było po co najmniej 2 uprzednio stosowanych terapiach.  |
| <i>Satwani 2014</i> [160]        | Niewłaściwa metodyka     | Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <100 osób.   |
| <i>Shafer 2010</i> [161]         | Niewłaściwa metodyka     | Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <100 osób.   |
| <i>Sieniawski 2007</i> [162]     | Niewłaściwa populacja    | Chorzy we wczesnym stadium choroby, w nawrocie po I linii leczenia.   |
| <i>Sobol 2014</i> [163]          | Niewłaściwa metodyka     | Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <100 osób.   |
| <i>Spencer 2007</i> [164]        | Niewłaściwa metodyka     | Nieodpowiednia liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu (N=8).  |
| <i>Sumaili 2014</i> [165]        | Niewłaściwa metodyka     | Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <100 osób.   |
| <i>Sureda 2012</i> [166]         | Niewłaściwa metodyka     | Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <100 osób.   |
| <i>Suyani 2011</i> [167]         | Niewłaściwa interwencja  | Gemcytabina+winorelbina jako chemioterapia ratunkowa przed ASCT.  |
| <i>Todd 2009</i> [168]           | Niewłaściwa metodyka     | Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <25 osób.  |
| <i>Todisco 2007</i> [169]        | Niewłaściwa metodyka     | Liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu <100 osób.   |



| Badanie                   | Powód wykluczenia       | Komentarz  |
|---------------------------|-------------------------|--|
| <i>Uematsu 1993</i> [170] | Niewłaściwa interwencja | RT±CHEM w przypadku nawrotu po I linii leczenia (n=22), RT w monoterapii w przypadku nawrotu po II linii leczenia (n=6)  |
| <i>Vose 1992</i> [171]    | Niewłaściwa metodyka    | W badaniu wskazano wyniki dla chorych po nawrocie choroby po przeszczepieniu. Zastosowane terapie obejmowały: RT, CHEM, CHEM+RT, brak leczenia, kolejne przeszczepienie, terapie biologiczne. Komparatorami zgodnymi z kryteriami założonymi w niniejszej analizie są CHEM oraz CHEM+RT, jednakże w badaniu nie przedstawiono osobnych danych przedstawiających skuteczność i/lub bezpieczeństwo tych terapii. |
| <i>Wallet 2013</i> [172]  | Niewłaściwa metodyka    | Nieodpowiednia liczba chorych na HL uczestniczących w badaniu (N=7).   |
| <i>Yuen 1997</i> [173]    | Niewłaściwa interwencja | W ramach badania chemioterapia zastosowana u większości chorych była oparta na schematach z doksorubicyną (67%) lub schemacie MOPP <sup>85</sup> (15%).  |
| <i>Zinzani 2000</i> [174] | Niewłaściwa metodyka    | Liczba chorych na HL leczonych z wykorzystaniem chemioterapii (GEM) <25 osób.  |

Źródło: opracowanie własne

## 14.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów (ALCL)

**Tabela 118.**  
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

| Badanie                    | Powód wykluczenia    | Komentarz  |
|----------------------------|----------------------|--|
| <i>Macalalad 2015</i> [62] | Niewłaściwa metodyka | Przegląd niesystematyczny: brak precyzyjnego pytania badawczego, kryteriów włączenia i wykluczenia badań oraz oceny krytycznej badań. Przegląd opisuje epidemiologię HL oraz ALCL oraz historię leczenia obu chorób przed i po wprowadzenia terapii nakierowanych przeciwko antygenowi CD30 (m.in. BV). Opracowanie w części oparte na innych przeglądach. |

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 119.**  
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

| Badanie                    | Powód wykluczenia    | Komentarz                           |
|----------------------------|----------------------|-------------------------------------|
| BV                         |                      |                                     |
| <i>Monjanel 2014</i> [175] | Niewłaściwa metodyka | Publikacja w postaci korespondencji |

<sup>85</sup> ang. *mustine, oncovin, procarbazine, and prednisone* – chlormetyna, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon

| Badanie                 | Powód wykluczenia    | Komentarz   |
|-------------------------|----------------------|---|
|                         |                      | przedstawiająca wyniki z 1 ośrodka biorącego udział w wieloośrodkowym badaniu <i>Pro 2012</i> włączonym do niniejszej analizy.                                |
| <i>Ogura 2014</i> [176] | Niewłaściwa metodyka | Badanie I/II fazy. W I fazie BV w dawce 1,8 mg/kg nie otrzymał żaden chory na ALCL, natomiast w II fazie BV we wskazanej dawce otrzymywało 5 chorych na ALCL. |

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 120.**  
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap**

| Badanie                                | Powód wykluczenia     | Komentarz  |
|--|-----------------------|--|
| <b>Komparatory</b>                     |                       |  |
| <i>Attarbaschi 2005</i> [177]          | Niewłaściwa metodyka  | Nieodpowiednia liczba chorych na ALCL uczestniczących w badaniu (N=9).   |
| <i>Blystad 2001</i> [178]              | Niewłaściwa metodyka  | Brak osobnej charakterystyki chorych na ALCL (przedstawiono wyłącznie łączną charakterystykę wszystkich chorych na NHL), stąd brak możliwości oceny spójności charakterystyki populacji z kryteriami włączenia/wyłączenia dot. populacji przyjętymi w analizie.  |
| <i>Briski 2014</i> [179]               | Niewłaściwa metodyka  | Badanie w populacji 75 chorych na NHL, w tym 11 (46,6%) chorych na ALCL, w badaniu brak osobnych wyników dla populacji docelowej.  |
| <i>Broussais-Guillaumot 2013</i> [180] | Niewłaściwa populacja | Badanie w populacji 208 uprzednio nieleczonych chorych na NHL, w tym 41 (19,7%) chorych na ALCL, w badaniu dla populacji chorych na ALCL przedstawiono wyniki skuteczności terapii inicjującej (CHEM), natomiast wyniki dotyczące ASCT przedstawiono jedynie dla subpopulacji chorych na NHL < 65 lat.   |
| <i>Brugières 2000</i> [181]            | Niewłaściwa populacja | Średnia wieku uczestników badania w momencie diagnozy wynosiła 88 miesięcy, przy czym mediana czasu nawrotu od momentu diagnozy wyniosła 10 miesięcy, u 9 z 41 chorych nawrót nastąpił w czasie leczenia, natomiast u 24 (58,5%) w czasie 12 mies.   |
| <i>Cairolì 2014</i> [182]              | Niewłaściwa metodyka  | Badanie w populacji 48 chorych na chłoniaki z obwodowych komórek T, w tym 11 (22,9%) chorych na ALCL, w badaniu brak osobnych wyników dla populacji docelowej.   |
| <i>Casulo 2013</i> [183]               | Niewłaściwa populacja | Badanie w populacji nowozdiagnozowanych chorych na chłoniaki T/NK-komórkowe.   |
| <i>Fanin 1996</i> [184]                | Niewłaściwa populacja | W badaniu 16 chorych na ALCL poddano leczeniu CHEM, po którym 9 z 16 chorych osiągnęło CR, po dodatkowej RT kolejnych 3 chorych uznano za wolnych od choroby. Następnie u wszystkich chorych przeprowadzono ASCT (jako terapię konsolidacyjną). Na podstawie analizy przebiegu leczenia oraz odpowiedzi na leczenie przedstawionych w publikacji uznano, iż uczestnikami badania nie byli chorzy na nawrotowego lub opornego na leczenie ALCL. |
| <i>Fanin 1999</i> [185]                | Niewłaściwa populacja | W badaniu 64 chorych na ALCL poddano leczeniu  |

| Badanie                        | Powód wykluczenia     | Komentarz  |
|--------------------------------|-----------------------|--|
|                                |                       | I linii (CHEM), po którym 32 (50,0%) chorych osiągnęło CR, a 18 (28,1%) PR. Ponadto w badaniu wskazano, że u 30 (46,8%) chorych, którzy odpowiedzieli na I linię leczenia przeprowadzono ASCT w ramach terapii konsolidacyjnej zaraz po zakończeniu CHEM. Na podstawie analizy przebiegu leczenia oraz odpowiedzi na leczenie przedstawionych w publikacji uznano, iż około 50% chorych w momencie badania nie chorowała na nawrotowego lub opornego na leczenie ALCL.   |
| <i>Giulino-Roth 2013</i> [186] | Niewłaściwa metodyka  | Nieodpowiednia liczba chorych na ALCL uczestniczących w badaniu (N=8).   |
| <i>Gross 2010</i> [187]        | Niewłaściwa populacja | Badanie w populacji 90 chorych na NHL, u których przeprowadzono ASCT, w tym 24 (26,6%) chorych na ALCL. W badaniu populację podzielono na 2 kategorie wiekowe: ≤ 10 lat oraz 11-18 lat, jednakże charakterystykę populacji przedstawiono łącznie dla wszystkich chorych na NHL, stąd brak możliwości oceny spójności charakterystyki populacji chorych na ALCL z kryteriami włączenia/wyłączenia dot. populacji przyjętymi w analizie.   |
| <i>Lin 2012</i> [188]          | Niewłaściwa metodyka  | Nieodpowiednia liczba chorych na ALCL uczestniczących w badaniu (N=7).   |
| <i>Mori 2006</i> [189]         | Niewłaściwa metodyka  | Nieodpowiednia liczba chorych na ALCL uczestniczących w badaniu (N=8).   |
| <i>Nadamenee 2011</i> [190]    | Niewłaściwa metodyka  | Wyniki przedstawiono w podgrupach nieodpowiadających podgrupom we włączonym do analizy badaniu oceniającym brentuksymab vedotin.   |
| <i>Nickelsen 2009</i> [191]    | Niewłaściwa populacja | Badanie dotyczyło porównania leczenia chorych na chłoniaki T-komórkowe (w tym 39,4% chorych na ALCL) oraz na chłoniaki B-komórkowe. W badaniu nie podano osobnych wyników dla populacji chorych na ALCL.   |
| <i>Woessmann 2011</i> [192]    | Niewłaściwa populacja | Badanie nie spełniło kryterium włączenia dot. populacji, ponieważ mediana wieku chorych wynosi 10,4 lat.   |
| <i>Won 2006</i> [193]          | Niewłaściwa metodyka  | Nieodpowiednia liczba chorych na ALCL uczestniczących w badaniu (N=7).   |
| <i>Zelenetz 2003</i> [194]     | Niewłaściwa metodyka  | Badanie dotyczące zastosowania chemioterapii ratunkowej (opartej na ICE) z zaplanowanym po niej ASCT w populacji 222 chorych na NHL (w tym 17 (8%) chorych na ALCL). Dla chorych na ALCL przedstawiono wyłącznie wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie po chemioterapii ratunkowej, jednocześnie nie przedstawiono wyników wskazujących na liczbę chorych, u których przeprowadzono przeszczepienie, ani wyników dla tej grupy chorych po przeszczepieniu. Brak również wyników bezpieczeństwa. Ocena terapii CHEM+ASCT na podstawie wyników dla całej populacji chorych na NHL, w sytuacji gdy ALCL dotyczyło zaledwie 8% wszystkich chorych uznano za nieuzasadnione oraz obarczone dużą |

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz     |
|---------|-------------------|---------------|
|         |                   | niepewnością. |

Źródło: opracowanie własne

## 14.9. Skale oceny jakości badań

**Tabela 121.**  
**Kryteria Cook**

| Kryteria Cook  | Tak/Nie |
|--|---------|
| Sprecyzowane pytanie badawcze:   |         |
| Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:  |         |
| Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:   |         |
| Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:   |         |
| Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:  |         |
| Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów) |         |

**Tabela 122.**  
**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

| Pytanie  | Odpowiedź Tak/Nie | Punktacja 1/0 |
|--|-------------------|---------------|
| Czy badanie opisano jako randomizowane?                                |                   |               |
| Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?                        |                   |               |
| Czy podano informacje o utracie chorych z badania i okresu obserwacji? |                   |               |
| Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?       |                   |               |
| Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?        |                   |               |
| Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?                  |                   |               |
| Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?                   |                   |               |
| <b>SUMA PUNKTÓW</b>  |                   |               |

**Tabela 123.**  
**Ocena jakości danych wg skali NICE**

| Pytanie  | Odpowiedź Tak/Nie | Punktacja 1/0 |
|--|-------------------|---------------|
| 1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?        |                   |               |
| 2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?           |                   |               |
| 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane? |                   |               |
| 4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?                  |                   |               |

| Pytanie  | Odpowiedź Tak/Nie | Punktacja 1/0 |
|--|-------------------|---------------|
| 5. Czy dane były poprawnie analizowane?  |                   |               |
| 6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?  |                   |               |
| 7. Czy opisano jasno wyniki badania?   |                   |               |
| 8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)? |                   |               |
| <b>SUMA PUNKTÓW</b>  |                   |               |

**Tabela 124.**

**Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych**

**SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE**

Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

**Dobór próby**

1) Reprezentatywność kohorty narażonej

- a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego \_\_\_\_\_ (proszę wypisać) w danej społeczności \*
- b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego \_\_\_\_\_ w danej społeczności \*
- c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)
- d) nie określono metody doboru kohorty

2) Dobór kohorty bez narażenia

- a) z tej samej co narażona kohorta \*
- b) z innego środowiska (z innej populacji)
- c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia

3) Stwierdzenie narażenia

- a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) \*
- b) ustrukturyzowany wywiad \*
- c) raportowane przez chorego w formie pisemnej
- d) nie określono

4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania

- a) tak \*
- b) nie

**Porównywalność**

1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy

- a) w badaniu uwzględniono \_\_\_\_\_ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik) \*
- b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika) \*

**Punkt końcowy**

1) Ocena wystąpienia punktu końcowego

- a) niezależna ocena z zaślepieniem \*
- b) odwołanie do dokumentacji \*

c) raportowane przez chorego  
d) nie określono

2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?  
a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) \*  
b) nie

3) Poprawność obserwacji kohort  
a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych \*  
b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > \_\_\_\_ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych \*  
c) < \_\_\_\_% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych  
d) nie określono

**Tabela 125.**  
**Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE**

| Rodzaj badania:  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie z randomizacją = jakość wysoka</li> <li>- badanie obserwacyjne = jakość niska</li> <li>- jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska</li> </ul>  |
| Czynniki obniżające jakość danych:   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- poważne (-1) albo bardzo poważne (-2) ograniczenie jakości badania</li> <li>- ważna niezgodność wyników (-1)</li> <li>- umiarkowana (-1) lub duża (-2) niepewność co do możliwości odniesienia danych</li> <li>- nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (-1)</li> <li>- duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (-1)</li> </ul>   |
| Czynniki zwiększające jakość danych:   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;2 (albo &lt;0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników <math>\geq 2</math> badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1)</li> <li>- bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;5 (albo &lt;0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2)</li> <li>- wykazanie zależności efektu od dawki (+1)</li> <li>- wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)</li> </ul> |

**Tabela 126.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

| Typ badania                | Rodzaj badania | Opis podtypu   |
|----------------------------|----------------|--|
| Przegląd systematyczny RCT | IA             | Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT |
|                            | IB             | Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy                     |

| Typ badania                            | Rodzaj badania | Opis podtypu   |
|--|----------------|--|
| Badanie eksperymentalne                | IIA            | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją <sup>2</sup>                    |
|  | IIB            | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją                           |
|  | IIC            | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup>                  |
| Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną | IIIA           | Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych  |
|  | IIIB           | Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną               |
|  | IIIC           | Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną                |
|  | IIID           | Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną             |
|  | IIIE           | Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)                                |
| Badanie opisowe                        | IVA            | Seria przypadków - badanie pretest/posttest <sup>4</sup>   |
|  | IVB            | Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup>   |
|  | IVC            | Inne badanie grupy pacjentów   |
|  | IVD            | Opis przypadku   |
| Opinia ekspertów                       | V              | Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów |

<sup>1</sup> Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

<sup>2</sup> Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT;

<sup>4</sup> Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

<sup>5</sup> Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

## 15. Spis tabel

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....  | 49 |
| Tabela 2. Wnioski z przeglądów systematycznych włączonych do analizy .....   | 51 |
| Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do analizy .....  | 59 |
| Tabela 4. Kategorie punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do głównej analizy BV .....  | 75 |
| Tabela 5. Kategorie punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy BEN.....  | 78 |
| Tabela 6. Kategorie punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy allo-SCT .....  | 79 |
| Tabela 7. Kategorie punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy GEM.....  | 80 |
| Tabela 8. Kategorie punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy pozostałych komparatorów .....  | 81 |
| Tabela 9. Kategorie punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do dodatkowej analizy BV.....  | 82 |
| Tabela 10. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy .....  | 84 |
| Tabela 11. Częstość występowania zgonów na podstawie badań <i>Gibb 2013, Han 2013, Sasse 2013, Bartlett 2007, Validire 2008, Venkatesh 2004, Corazzelli 2013, Ghesquieres 2013, Thomson 2008, Martinez 2013, Sarina 2010 i Robinson 2009</i> ..... | 94 |
| Tabela 12. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego ogółem na podstawie badań <i>Garciaz 2013, Martinez 2013, Sasse 2013, Rothe 2012, Validire 2008,</i>   |    |



---

|  |     |
|--|-----|
| <i>Venkatesh 2004, Ghesquieres 2013, Sarina 2010, Robinson 2009, Corazzelli 2013, Bartlett 2007</i> .....  | 95  |
| Tabela 13. Czas przeżycia całkowitego na podstawie badań <i>Martinez 2013, Sasse 2013, Rothe 2012, Bartlett 2007, Venkatesh 2004, Corazzelli 2013, Ghesquieres 2013 i Sarina 2010</i> .....  | 97  |
| Tabela 14. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badań <i>Rothe 2012, Venkatesh 2004, Ghesquieres 2013, Sarina 2010, Robinson 2009, Garciaz 2013, Corazzelli 2013 i Bartlett 2007</i> .....   | 98  |
| Tabela 15. Czas przeżycia wolny od progresji choroby na podstawie badań <i>Rothe 2012, Sasse 2013, Gibb 2013, Venkatesh 2004, Ghesquieres 2013 Corazzelli 2013, Moskowitz 2013, Sarina 2010 i Bartlett 2007</i> .....  | 99  |
| Tabela 16. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badań <i>Garciaz 2013, Gibb 2013, Han 2013, Sasse 2013, Rothe 2012, Bartlett 2007, Validire 2008, Oki 2008, Venkatesh 2004, Corazzelli 2013, Ghesquieres 2013, Moskowitz 2013, Sarina 2010 oraz Robinson 2009</i> ..... | 102 |
| Tabela 17. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w podgrupach na podstawie badań <i>Garciaz 2013, Gibb 2013, Rothe 2012 oraz Moskowitz 2013</i> .....   | 106 |
| Tabela 18. Częstość występowania zgonów związanych z leczeniem na podstawie badań <i>Bartlett 2007, Validire 2008, Venkatesh 2004 i Robinson 2009</i> .....  | 112 |
| Tabela 19. Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badań <i>Venkatesh 2004 Sarina 2010 i Robinson 2009</i> .....  | 113 |
| Tabela 20. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badań <i>Han 2013 oraz Moskowitz 2013</i> .....   | 115 |
| Tabela 21. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem na podstawie badań <i>Han 2013, Bartlett 2007 i Gibb 2013</i> .....  | 117 |
| Tabela 22. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych na podstawie badań <i>Sasse 2013, Rothe 2012, Gibb 2013, Han 2013, Moskowitz 2013, Validire 2008, Corazzelli 2013, Bartlett 2007, Oki 2008 i Ghesquieres 2013</i> ..   | 118 |

---

---

|   |     |
|---|-----|
| Tabela 23. Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) na podstawie badań <i>Bartlett 2007</i> i <i>Ghesquieres 2013</i> .....   | 120 |
| Tabela 24. Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego na podstawie badań <i>Sasse 2013</i> , <i>Han 2013</i> , <i>Moskowitz 2013</i> , <i>Oki 2008</i> , <i>Bartlett 2007</i> , <i>Corazzelli 2013</i> , <i>Rothe 2012</i> , <i>Validire 2008</i> i <i>Ghesquieres 2013</i> ..... | 121 |
| Tabela 25. Częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego na podstawie badań <i>Bartlett 2007</i> i <i>Corazzelli 2013</i> .....  | 124 |
| Tabela 26. Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania na podstawie badań <i>Han 2013</i> , <i>Bartlett 2007</i> , <i>Rothe 2012</i> i <i>Oki 2008</i> .....  | 125 |
| Tabela 27. Częstość występowania zaburzeń psychicznych na podstawie badań <i>Oki 2008</i> i <i>Bartlett 2007</i> .....  | 126 |
| Tabela 28. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego na podstawie badań <i>Han 2013</i> , <i>Sasse 2013</i> , <i>Rothe 2012</i> , <i>Oki 2008</i> , <i>Garciaz 2013</i> , <i>Gibb 2013</i> , <i>Bartlett 2007</i> i <i>Validire 2008</i> .....  | 127 |
| Tabela 29. Częstość występowania zaburzeń serca na podstawie badań <i>Han 2013</i> , <i>Moskowitz 2013</i> , <i>Oki 2008</i> , <i>Ghesquieres 2013</i> i <i>Bartlett 2007</i> .....   | 129 |
| Tabela 30. Częstość występowania zaburzeń naczyniowych na podstawie badań <i>Bartlett 2007</i> i <i>Oki 2008</i> .....  | 130 |
| Tabela 31. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia na podstawie badań <i>Han 2013</i> , <i>Moskowitz 2013</i> , <i>Oki 2008</i> i <i>Bartlett 2007</i> .....   | 130 |
| Tabela 32. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit na podstawie badań <i>Han 2013</i> , <i>Moskowitz 2013</i> , <i>Corazzelli 2013</i> , <i>Bartlett 2007</i> , <i>Oki 2008</i> , <i>Ghesquieres 2013</i> i <i>Gibb 2013</i> .....   | 132 |
| Tabela 33. Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej na podstawie badań <i>Oki 2008</i> i <i>Bartlett 2007</i> .....   | 134 |

---

---

|  |     |
|--|-----|
| Tabela 34. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej na podstawie badań <i>Han 2013, Bartlett 2007</i> i <i>Oki 2008</i> .....   | 135 |
| Tabela 35. Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych na podstawie badania <i>Moskowitz 2013</i> .....  | 136 |
| Tabela 36. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i w miejscu podania na podstawie badań <i>Han 2013, Moskowitz 2013, Oki 2008, Sasse 2013, Rothe 2012, Corazzelli 2013</i> i <i>Bartlett 2007</i> .....                                | 137 |
| Tabela 37. Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych na podstawie badań <i>Bartlett 2007</i> i <i>Oki 2008</i> .....   | 139 |
| Tabela 38. Częstość występowania procedur medycznych i chirurgicznych na podstawie badań <i>Validire 2008, Ghesquieres 2013</i> i <i>Bartlett 2007</i> .....   | 140 |
| Tabela 39. Częstość występowania zgonów na podstawie badań <i>Salihoglu 2014, Yang 2014, Zinzani 2013, Younes 2012, Cole 2009, Marcais 2013, Devetten 2010</i> i <i>Sureda 2008</i> .....  | 143 |
| Tabela 40. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego na podstawie badań <i>Salihoglu 2014, Yang 2014, Younes 2012</i> (wraz z publikacją <i>Gopal 2015</i> ), <i>Zinzani 2013, Cole 2009, Devetten 2010</i> i <i>Marcais 2013</i> .....   | 144 |
| Tabela 41. Czas przeżycia całkowitego na podstawie badań <i>Salihoglu 2014, Yang 2014, Zinzani 2013, Younes 2012</i> (wraz z publikacją <i>Gopal 2015</i> ) i <i>Marcais 2013</i> ..   | 145 |
| Tabela 42. Czas przeżycia całkowitego (analiza jednoczynnikowa) na podstawie badania <i>Younes 2012</i> (wraz z publikacją <i>Gopal 2015</i> ) .....   | 146 |
| Tabela 43. Czas przeżycia całkowitego (analiza wieloczynnikowa) na podstawie badania <i>Younes 2012</i> (wraz z publikacją <i>Gopal 2015</i> ) .....   | 148 |
| Tabela 44. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badań <i>Kahraman 2014, Salihoglu 2014, Younes 2012</i> (wraz z publikacją <i>Gopal 2015</i> ), <i>Zinzani 2013, Devetten 2010, Marcais 2013</i> ..... | 149 |

---

---

|   |     |
|---|-----|
| Tabela 45. Czas przeżycia wolny od progresji choroby na podstawie badań <i>Kahraman 2014, Younes 2012</i> (wraz z publikacją <i>Gopal 2015</i> ), <i>Zinzani 2013, Yang 2014, Marcais 2013</i> i <i>Salihoglu 2014</i> .....                            | 150 |
| Tabela 46. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badań <i>Kahraman 2014, Salihoglu 2014, Yang 2014, Zinzani 2013, Younes 2012</i> (wraz z publikacją <i>Gopal 2015</i> ), <i>Cole 2009, Sureda 2008</i> i <i>Marcais 2013</i> ..... | 154 |
| Tabela 47. Czas do wystąpienia oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie na podstawie badań <i>Yang 2014</i> oraz <i>Younes 2012</i> (publikacja <i>Gopal 2015</i> ).....  | 159 |
| Tabela 48. Częstość występowania redukcji wielkości guza na podstawie badania <i>Younes 2012</i> .....  | 160 |
| Tabela 49. Częstość występowania długookresowej remisji na podstawie badania <i>Younes 2012</i> (wraz z publikacją <i>Gopal 2015</i> ) .....  | 160 |
| Tabela 50. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego na podstawie badania <i>Younes 2012</i> (wraz z publikacją <i>Gopal 2015</i> ) .....  | 162 |
| Tabela 51. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badania <i>Younes 2012</i> (wraz z publikacją <i>Gopal 2015</i> ) .....   | 162 |
| Tabela 52. Częstość występowania zgonów związanych z leczeniem na podstawie na podstawie badań <i>Cole 2009, Marcais 2013, Devetten 2010</i> i <i>Sureda 2008</i> ....  | 166 |
| Tabela 53. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych na podstawie badania <i>Younes 2012</i> (wraz z publikacją <i>EMA 2012</i> ) .....  | 167 |
| Tabela 54. Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badań <i>Younes 2012</i> (wraz z publikacją <i>EMA 2012</i> ), <i>Yang 2014, Salihoglu 2014, Sureda 2008, Marcais 2013</i> i <i>Devetten 2010</i> .....                             | 169 |
| Tabela 55. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>Younes 2012</i> (wraz z publikacją <i>EMA 2012</i> ) .....  | 173 |
| Tabela 56. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w podgrupach na podstawie badania <i>Younes 2012</i> (wraz z publikacją <i>Gopal 2015</i> ) .....   | 176 |

---

|  |     |
|--|-----|
| Tabela 57. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań <i>Younes 2012</i> (publikacja <i>EMA 2012</i> ), <i>Cole 2009</i> i <i>Zinzani 2013</i> ..... | 177 |
| Tabela 58. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w podgrupach na podstawie badania <i>Younes 2012</i> (wraz z publikacją <i>Gopal 2015</i> ) .....                 | 183 |
| Tabela 59. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania <i>Younes 2010</i> .....  | 188 |
| Tabela 60. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>Younes 2010</i> .....   | 188 |
| Tabela 61. Częstość występowania zgonów na podstawie badania <i>AETHERA</i> (publikacja <i>Moskowitz 2015</i> ) .....  | 195 |
| Tabela 62. Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania <i>AETHERA</i> (publikacja <i>Moskowitz 2015</i> ) .....  | 196 |
| Tabela 63. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badania <i>AETHERA</i> (publikacja <i>Moskowitz 2015</i> ) .....                                     | 197 |
| Tabela 64. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badania <i>AETHERA</i> (publikacja <i>Moskowitz 2015</i> ) .....                       | 198 |
| Tabela 65. Częstość występowania zgonów na podstawie badania <i>AETHERA</i> (publikacja <i>Moskowitz 2015</i> ) .....  | 198 |
| Tabela 66. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>AETHERA</i> (publikacja <i>Moskowitz 2015</i> ) .....                            | 200 |
| Tabela 67. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>AETHERA</i> (publikacja <i>Moskowitz 2015</i> ) .....                                     | 203 |
| Tabela 68. Częstość występowania zgonów na podstawie badania <i>Chen 2012</i> .....  | 211 |
| Tabela 69. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego na podstawie badania <i>Chen 2014</i> .....  | 212 |

---

|  |     |
|--|-----|
| Tabela 70. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego na podstawie badania <i>Chen</i> 2012.....   | 212 |
| Tabela 71. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badania <i>Chen</i> 2014.....                            | 213 |
| Tabela 72. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badania <i>Chen</i> 2012.....                            | 213 |
| Tabela 73. Prawdopodobieństwo nawrotu lub progresji choroby na podstawie badania <i>Chen</i> 2014.....                                     | 213 |
| Tabela 74. Prawdopodobieństwo nawrotu lub progresji choroby na podstawie badania <i>Chen</i> 2012.....                                     | 214 |
| Tabela 75. Częstość występowania braku progresji choroby lub nawrotu choroby na podstawie badania <i>Chen</i> 2012.....                    | 214 |
| Tabela 76. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania <i>Chen</i> 2014.....   | 215 |
| Tabela 77. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania <i>Chen</i> 2012.....   | 217 |
| Tabela 78. Prawdopodobieństwo wystąpienia zgonów niezwiązanych z nawrotem lub progresją choroby na podstawie badania <i>Chen</i> 2014..... | 219 |
| Tabela 79. Prawdopodobieństwo wystąpienia zgonów niezwiązanych z nawrotem lub progresją choroby na podstawie badania <i>Chen</i> 2012..... | 219 |
| Tabela 80. Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania <i>Chen</i> 2014.....  | 220 |
| Tabela 81. Prawdopodobieństwo wystąpienia GVHD na podstawie badania <i>Chen</i> 2014....   | 221 |
| Tabela 82. Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania <i>Chen</i> 2012.....  | 221 |
| Tabela 83. Wnioski z przeglądów systematycznych włączonych do analizy .....  | 245 |

---

---

|   |     |
|---|-----|
| Tabela 84. Charakterystyka badań włączonych do analizy .....  | 249 |
| Tabela 85. Kategorie punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do głównej i dodatkowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....                    | 256 |
| Tabela 86. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy .....   | 258 |
| Tabela 87. Częstość występowania zgonów na podstawie badań <i>Pro 2012</i> , <i>Smith 2007</i> oraz <i>Zamkoff 2004</i> .....                                   | 261 |
| Tabela 88. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego na podstawie badań <i>Pro 2012</i> , <i>Fukano 2014</i> , <i>Smith 2007</i> oraz <i>Jantunen 2004</i> ..... | 262 |
| Tabela 89. Czas przeżycia całkowitego na podstawie badań <i>Pro 2012</i> i <i>Zamkoff 2004</i> .....  | 262 |
| Tabela 90. Częstość występowania progresji choroby lub zgonu na podstawie badania <i>Pro 2012</i> .....   | 263 |
| Tabela 91. Czas przeżycia wolny od progresji choroby na podstawie badań <i>Pro 2012</i> i <i>Zamkoff 2004</i> .....   | 264 |
| Tabela 92. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badań <i>Pro 2012</i> i <i>Zamkoff 2004</i> .....  | 266 |
| Tabela 93. Czas trwania odpowiedzi na leczenie oraz czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania <i>Pro 2012</i> .....                         | 268 |
| Tabela 94. Częstość występowania zgonów związanych z leczeniem na podstawie badań <i>Fukano 2014</i> i <i>Smith 2007</i> .....                                  | 271 |
| Tabela 95. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych na podstawie badania <i>Pro 2012</i> (wraz z publikacją <i>EMA 2012</i> ) .....                 | 271 |
| Tabela 96. Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania <i>Pro 2012</i> (wraz z publikacją <i>EMA 2012</i> ) .....                          | 273 |
| Tabela 97. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>Pro 2012</i> (wraz z publikacją <i>EMA 2012</i> ).....                  | 273 |

---

---

|   |     |
|---|-----|
| Tabela 98. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań <i>Pro 2012</i> (wraz z publikacją <i>EMA 2012</i> ) i <i>Smith 2007</i> .....          | 277 |
| Tabela 99. Częstość występowania zgonów na podstawie badania <i>Pro 2012</i> (abstrakt konferencyjny <i>Pro 2014a</i> ) .....                                     | 283 |
| Tabela 100. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego na podstawie badania <i>Pro 2012</i> (abstrakty konferencyjne <i>Pro 2014a</i> oraz <i>Pro 2014b</i> ) ..... | 284 |
| Tabela 101. Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania <i>Pro 2012</i> (abstrakt konferencyjny <i>Pro 2014b</i> ) .....                                      | 285 |
| Tabela 102. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badania <i>Pro 2012</i> (abstrakt konferencyjny <i>Pro 2014b</i> ) .....       | 285 |
| Tabela 103. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badania <i>Pro 2012</i> (abstrakt konferencyjny <i>Pro 2014b</i> ).....                      | 286 |
| Tabela 104. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych BV .....  | 292 |
| Tabela 105. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla brentuksymabu vedotin w populacjach docelowych.....                        | 322 |
| Tabela 106. Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....     | 326 |
| Tabela 107. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I etap.....                              | 328 |
| Tabela 108. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – II etap.....                             | 329 |
| Tabela 109. Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap.....                              | 329 |
| Tabela 110. Strategia wyszukiwania w bazach The Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap.....       | 334 |

---



---

|  |     |
|--|-----|
| Tabela 111. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji<br>odnalezionych dla poszczególnych zapytań – II etap.....                       | 338 |
| Tabela 112. Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji<br>odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap.....                        | 338 |
| Tabela 113. Strategia wyszukiwania w bazach The Cochrane Library i Embase wraz z<br>liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap..... | 343 |
| Tabela 114. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w<br>bazach dodatkowych (HL oraz ALCL).....                                   | 348 |
| Tabela 115. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap.....  | 428 |
| Tabela 116. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap.....   | 428 |
| Tabela 117. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap.....  | 429 |
| Tabela 118. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap.....  | 434 |
| Tabela 119. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap.....   | 435 |
| Tabela 120. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap.....  | 435 |
| Tabela 121. Kryteria Cook.....   | 437 |
| Tabela 122. Ocena jakości danych wg skali Jadad .....  | 437 |
| Tabela 123. Ocena jakości danych wg skali NICE.....  | 438 |
| Tabela 124. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań<br>nierandomizowanych .....   | 438 |
| Tabela 125. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE .....  | 439 |
| Tabela 126. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii <sup>1</sup> .....   | 440 |

---

---

## 16. Spis rysunków

|   |     |
|---|-----|
| Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap .....   | 31  |
| Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap .....  | 40  |
| Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – III etap ..... | 46  |
| Rysunek 4. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap .....   | 230 |
| Rysunek 5. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap .....  | 237 |
| Rysunek 6. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – III etap ..... | 242 |

---

## 17. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009
2. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Adcetris®*, [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002455/WC500135055.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002455/WC500135055.pdf) (data dostępu 10.03.2015 r.)
3. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)
4. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, *Ann Intern Med.* 1997 Mar 1;126(5):376-80
5. Food and Drug Administration, *Clinical Review Adcetris*, [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2011/125399Orig1s000MedR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/125399Orig1s000MedR.pdf)
6. Food and Drug Administration, *Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics*, May 2007, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071590.pdf>
7. Giebel S., *Transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych*, [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK\\_2013\\_15\\_Transplantacja.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_15_Transplantacja.pdf) (data dostępu 04.03.2015 r.)
8. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, *BMJ* 2004; 328:1490
9. Hershman D.L., Lacchetti C., Dworkin R.H., i in., *Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline*, *J Clin Oncol.* 2014, 32(18):1941-67
10. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org) (data dostępu 12.03.2015 r.)
11. Hutchings M., *The Standard of Care in Relapsed Refractory CD30+ Lymphoma*, *EMJ Hema.* 2014, (1):62-69
12. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, *Control of Clinical Trials* 1996; 17: 1-12

13. Magge R.S., DeAngelis L.M., *The double-edged sword: Neurotoxicity of chemotherapy*, Blood Rev. 2014, pii: S0268-960X(14)00081-2
14. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu 09.03.2015 r.)
15. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, [http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix\\_04\\_qualityofcase\\_series\\_form\\_preop.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf) (data dostępu 09.03.2015 r.)
16. *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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu*
17. Walewski J. red., *Nowotwory układu chłonnego*, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego 2011, s:191-205
18. Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*, [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/nosgen.pdf](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf) (data dostępu 09.03.2015 r.)

#### **Badania włączone do analizy – I etap:**

19. Hintringer K., Nachtnebel A., Heyll A., Brentuximab (Adcetris®) for the treatment of relapsed Hodgkin's lymphoma (HL) or relapsed systemic anaplastic large cell lymphoma (sALCL) (Structured abstract), Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA), 2012 NO. 4, 1-27
20. Minich S.S., Brentuximab vedotin: a new age in the treatment of Hodgkin lymphoma and anaplastic large cell lymphoma, *Ann Pharmacother*, 2012 Mar;46(3):377-83

#### **Badania włączone do analizy – II etap (HL):**

21. European Medicines Agency, *Assessment report. Adcetris., Procedure No. EMEA/H/C/002455*, 2012, 1-102
22. Garciaz S., Coso D., Peyrade F. i in., *Brentuximab vedotin followed by allogeneic transplantation as salvage regimen in patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma*, *Hematological Oncology* 2013, 1-5

23. Gibb A., Jones C., Bloor A. i in., *Brentuximab vedotin in refractory CD30+ lymphomas: A bridge to allogeneic transplantation in approximately one quarter of patients treated on a Named Patient Programme at a single UK center*, *Haematologica* 2013, 98(4): 611-614
24. Gopal A.K., Chen R., Smith S.E. i in., *Durable Remissions in a Pivotal Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma*, *Blood* 2015, 125(8):1236-43, Epub 2014 Dec 22
25. Han T., Chen R., Advani R. i in., *Brentuximab vedotin does not cause clinically relevant QTc interval prolongation in patients with CD30-positive hematologic malignancies*, *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013 Jul;72(1):241-9
26. Kahraman D., Theurich S., Rothe A., *18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for assessment of response to brentuximab vedotin treatment in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma*, *Leukemia & Lymphoma* 2014, 55(4): 811-816
27. Rothe A., Sasse S., Goergen H. i in., *Brentuximab vedotin for relapsed or refractory CD30+ hematologic malignancies: The German Hodgkin Study Group experience*, *Blood* 2012, 120(7): 1470-1472
28. Salihoglu A., Elverdi T., Karadogan I. i in., *Brentuximab vedotin for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: experience in Turkey*, *Annals of Hematology* 2014, 1-6
29. Sasse S., Rothe A., Goergen H. i in., *Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with transplant-naive relapsed/refractory Hodgkin lymphoma*, *Leukemia and Lymphoma* 2013, 54(10): 2144-2148
30. Yang Q.-M., Hong J.Y., Ko Y.H. i in., *Brentuximab vedotin for relapsed or refractory CD30+ Hodgkin lymphoma: A multicenter analysis from Asia*, *OncoTargets and Therapy* 2014, 1717-1722
31. Younes A., Gopal A.K., Smith S.E. i in., *Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma*, *Journal of Clinical Oncology* 2012, 30(18): 2183-2189
32. Zinzani P., Viviani S., Anastasia A. i in., *Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: The Italian experience and results of its use in daily clinical practice outside clinical trials*, *Haematologica*, 2013, 98(8): 1232-1236

### **Badania włączone do analizy – III etap (HL):**

33. Bartlett N.L., Niedzwiecki D., Johnson J.L. i in., *Gemcitabine, Vinorelbine, and pegylated liposomal Doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804*, *Annals of Oncology* 2007, 18(6): 1071-1079

- 
34. Cole P.D., Schwartz C.L., Drachtman R.A., *Phase II study of weekly gemcitabine and vinorelbine for children with recurrent or refractory Hodgkin's disease: A children's Oncology group report*, Journal of Clinical Oncology 2009, 27(9): 1456-1461
  35. Corazzelli G., Angrilli F., D'Arco A. i in., *Efficacy and safety of bendamustine for the treatment of patients with recurring Hodgkin lymphoma*, British Journal of Haematology 2013, 160(2): 207-215
  36. Devetten M.P., Hari P.N., Carreras J. I in., *Unrelated Donor Reduced-Intensity Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma*, Biology of Blood and Marrow Transplantation 2009, 15(1): 109-117
  37. Ghesquieres H., Stamatoullas A., Casasnovas O. i in., *Clinical experience of bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: A retrospective analysis of the French compassionate use program in 28 patients*, Leukemia and Lymphoma 2013, 54(11): 2399-2404
  38. Marcais A., Porcher R., Robin M. i in., *Impact of disease status and stem cell source on the results of reduced intensity conditioning transplant for Hodgkin's lymphoma: A retrospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)*, Haematologica 2013, 98(9): 1467-1475
  39. Martinez C., Canals C., Sarina B. i in., *Identification of prognostic factors predicting outcome in Hodgkin's lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation*, Annals of Oncology 2013, 24(9): 2430–2434
  40. Moskowitz A.J., Hamlin Jr. P.A., Perales M.A. i in., *Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma*, Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2013, 31(4): 456-460
  41. Oki Y., Pro B., Fayad L.E. i in., *Phase 2 study of gemcitabine in combination with rituximab in patients with recurrent or refractory Hodgkin lymphoma*, Cancer 2008, 112(4): 831-836
  42. Robinson S.P., Sureda A., Canals C. i in., *Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: Identification of prognostic factors predicting outcome*, Haematologica 2009, 94(2): 230-238
  43. Sarina B., Castagna L., Farina L. i in., *Allogeneic transplantation improves the overall and progression-free survival of Hodgkin lymphoma patients relapsing after autologous transplantation: A retrospective study based on the time of HLA typing and donor availability*, Blood 2010, 115(18): 3671-3677
  44. Sureda A., Robinson S., Canals C. i in., *Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's*
-

---

*lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation*, Journal of Clinical Oncology 2008, 26(3): 455-62

45. Thomson K.J., Peggs K.S., Smith P. i in., *Superiority of reduced-intensity allogeneic transplantation over conventional treatment for relapse of Hodgkin's lymphoma following autologous stem cell transplantation*, Bone Marrow Transplantation 2008, 41(9): 765-770
46. Validire P., Ferme C., Brice P. i in., *A multicenter study of gemcitabine-containing regimen in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma patients*, Anti-Cancer Drugs 2008, 19(3): 309-315
47. Venkatesh H., Di Bella N., Flynn T.P. i in., *Results of a phase II multicenter trial of single-agent gemcitabine in patients with relapsed or chemotherapy-refractory Hodgkin's lymphoma*, Clinical Lymphoma 2004, 5(2): 110-115

#### **Badania włączone do analizy – II etap (ALCL):**

48. Pro B., Advani R., Brice P. i in., *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 (18): 2190-2196

#### **Badania włączone do analizy – III etap (ALCL):**

49. Fukano R., Mori T., Kobayashi R. i in., *Haematopoietic stem cell transplantation for relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma: a study of children and adolescents in Japan*, British Journal of Haematology 2014, 1-7
50. Jantunen E., Wiklund T., Juvonen E. i in., *Autologous stem cell transplantation in adult patients with peripheral T-cell lymphoma: A nation-wide survey*, Bone Marrow Transplantation 2004, 33(4): 405-410
51. Smith S.D., Bolwell B.J., Rybicki L.A. i in., *Autologous hematopoietic stem cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma using a uniform high-dose regimen*, Bone Marrow Transplantation 2007, 40(3): 239-243
52. Zamkoff K.W., Matulis M.D., Mehta A.C. i in., *High-dose therapy and autologous stem cell transplant does not result in long-term disease-free survival in patients with recurrent chemotherapy-sensitive ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma*, Bone Marrow Transplantation 2004, 33(6): 635-638

#### **Publikacje włączone do dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa (HL i ALCL)**

---

53. Chen R., Palmer J.M., Thomas S.H., *Brentuximab vedotin enables successful reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma*, Blood 2012, 119(26): 6379-6381
54. Chen R., Palmer J.M., Tsai N.-C. i in., *Brentuximab vedotin is associated with improved progression-free survival after allogeneic transplantation for Hodgkin lymphoma*, Biology of Blood and Marrow Transplantation 2014, 20(11): 1864-1868
55. Moskowitz C.H., Nademanee A., Masszi T. i in., *Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*, Lancet 2015, Epub 2015 Mar 19.
56. Pro B., Advani R., Brice P. i in., *Four-Year Survival Data from an Ongoing Pivotal Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin in Patients with Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma*, Oral and Poster Abstracts Session: 624. Lymphoma: Therapy with Biologic Agents, excluding Pre-Clinical Models: Poster II, 2014, 1-4
57. Pro B., Advani R., Brice P. i in., *Four-Year Survival Data from an Ongoing Pivotal Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin in Patients with Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma*, Abstract No. 3095 American Society of Hematolog, San Francisco, CA 2014, 1
58. Younes A., Bartlett N.L., Leonard J.P. i in., *Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas*, New England Journal of Medicine 2010, 363 (19): 1812-1821

#### **Publikacje włączone do uzupełniającej oceny bezpieczeństwa (HL i ALCL)**

59. Charakterystyka Produktu Leczniczego Adcetris®, [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002455/WC500135055.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002455/WC500135055.pdf) (data dostępu 10.03.2015 r.)
60. Food and Drug Administration, *Highlights of prescribing information. Adcetris®*, 2014, 1-19

#### **Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – I etap (HL i ALCL):**

61. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), *Brentuximab for refractory CD30+ hodgkin's lymphoma: clinical and cost-effectiveness (Structured abstract)*, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2013 NO. 4,1-8
62. Macalalad A.R., McAuliffe M., Yang H., i in., *The epidemiology and targeted therapies for relapsed and refractory CD30+ lymphomas*, Curr Med Res Opin., 2015 9:1-9



---

63. Von Tresckow B., Engert A. i in., *Brentuximab vedotin. A new targeted approach for the treatment of relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma patients*, *Onkologie* 2014, 20(5): 464-469

**Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – II etap (HL):**

64. Bartlett N.L., Chen R., Fanale M.A. i in., *Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies*, *Journal of Hematology and Oncology* 2014, 7(1)

65. Fanale M.A., Forero-Torres A., Rosenblatt J.D. i in., *A phase I weekly dosing study of brentuximab vedotin in patients with relapsed/refractory CD30-positive hematologic malignancies*, *Clinical Cancer Research* 2012, 18(1): 248-255

66. Forero-Torres A., Fanale M., Advani R. i in., *Brentuximab vedotin in transplant-naive patients with relapsed or refractory hodgkin lymphoma: analysis of two phase I studies*, *Oncologist* 2012, 17(8): 1073-1080

67. Gopal A.K., Bartlett N.L., Forero-Torres A. i in., *Brentuximab vedotin in patients aged 60 years or older with relapsed or refractory CD30-positive lymphomas: a retrospective evaluation of safety and efficacy*, *Leukemia & Lymphoma* 2014, 55(10): 2328-2334

68. Gopal A.K., Ramchandren R., O'Connor O.A. i in., *Safety and efficacy of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma recurring after allogeneic stem cell transplantation*, *Blood* 2012, 120(3): 560-568

69. Illidge T., Bouabdallah R., Chen R. i in., *Allogeneic Transplant Following Brentuximab Vedotin in Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma and Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma*, *Leukemia & Lymphoma* 2014, (10): 1-34

70. Monjanel H., Deville L., Ram-Wolff C. i in., *Brentuximab vedotin in heavily treated Hodgkin and anaplastic large-cell lymphoma, a single centre study on 45 patients*, *British Journal of Haematology* 2014, 166(2): 306-308

71. Ogura M., Tobinai K., Hatake K. i in., *Phase I/II study of brentuximab vedotin in Japanese patients with relapsed or refractory CD30-positive Hodgkin's lymphoma or systemic anaplastic large-cell lymphoma*, *Cancer science* 2014, 105(7):840-846

**Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – III etap (HL):**

72. Abali H., Urun Y., Oksuzoglu B. i in., *Comparison of ICE (Ifosfamide-Carboplatin-Etoposide) versus DHAP (cytosine arabinoside-cisplatin-dexamethasone) as salvage chemotherapy in patients with relapsed or refractory lymphoma*, *Cancer Investigation* 2008, 26(4): 401-406

---

- 
73. Alvarez I., Sureda A., Caballero M.D. i in., *Nonmyeloablative stem cell transplantation is an effective therapy for refractory or relapsed Hodgkin lymphoma: Results of a Spanish prospective cooperative protocol*, *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2006, 12(2): 172-183
  74. Anderlini P., Saliba R., Acholonu S. i in., *Fludarabine-melphalan as a preparative regimen for reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: the updated M.D. Anderson Cancer Center experience*, *Haematologica* 2008, 93(2):257-64
  75. Anderlini P., Saliba R., Acholonu S. i in., *Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's disease: Low transplant-related mortality and impact of intensity of conditioning regimen*, *Bone Marrow Transplantation* 2005, 35(10): 943-951
  76. Anderlini P., Saliba R.M., Ledesma C. i in., *Gemcitabine, fludarabine and melphalan as a reduced-intensity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplant in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: preliminary results*, *Leukemia & Lymphoma* 2012, 53(3):499-502
  77. Anselmo A.P., Meloni G., Cavalieri E. i in., *Conventional salvage chemotherapy vs. high-dose therapy with autografting for recurrent or refractory Hodgkin's disease patients*, *Annals of Hematology* 2000, 79(2): 79-82
  78. Arai S., Letsinger R., Wong R.M. i in., *Phase I/II Trial of GN-BVC, a Gemcitabine and Vinorelbine-Containing Conditioning Regimen for Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Recurrent and Refractory Hodgkin Lymphoma*, *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2010, 16(8): 1145-1154
  79. Atkinson K., Nivison-Smith I., Hawkins T., *Haemopoietic stem cell transplantation in Australia, 1992-95: a report from the Australian Bone Marrow Transplant Recipient Registry*, *Australian & New Zealand Journal of Medicine* 1997, 27(4): 408-419
  80. Aurer I., Radman I., Nemet D. i in., *Gemcitabine in the treatment of relapsed and refractory Hodgkin's disease*, *Onkologie* 2005, 28(11): 567-571
  81. Baetz T., Belch A., Couban S. i in., *Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease: A phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group*, *Annals of Oncology* 2003, 14(12): 1762-1767
  82. Bai B., Huang H.Q., Cai Q.Q. i in., *Promising long-term outcome of gemcitabine, vinorelbine, liposomal doxorubicin (GVD) in 14-day schedule as salvage regimen for*
-

- 
- patients with previously heavily treated Hodgkin's lymphoma and aggressive non-Hodgkin's lymphoma*, Medical oncology (Northwood, London, England) 2013, 30(1): 350
83. Balwierz W., Armata J., Moryl-Bujakowska A. i in., *Results of retreatment of 36 children with Hodgkin's disease relapsed after initial MVPP chemotherapy and involved field irradiation: A report from the Polish pediatric leukemia/lymphoma study group*, Pediatric Reviews and Communications 1992, 6(3): 153-159
84. Balwierz W., Moryl-Bujakowska A., Bogusławska-Jaworska J. i in., *The incidence and treatment of the first relapse in children with Hodgkin's disease*, Medycyna Wieku Rozwojowego 2000, 4(1 Suppl 2):73-84
85. Blum K.A., Jung S.H., Johnson J.L. i in., *Serious pulmonary toxicity in patients with Hodgkin's lymphoma with SGN-30, gemcitabine, vinorelbine, and liposomal doxorubicin is associated with an FcR11a-158 V/F polymorphism*, Annals of Oncology 2010, 21(11): 2246-2254
86. Böll B., Bredenfeld H., Görgen H. i in., *Phase 2 study of PVAG (Prednisone, vinblastine, doxorubicin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma*, Blood 2011, 118(24): 6292-6298
87. Buchler T., Hermosilla M., Ferrà C. i in., *Outcome and toxicity of salvage treatment in patients relapsing after autologous hematopoietic stem cell transplantation - Experience from a single center*, Hematology 2003, 8(3): 145-150
88. Burgers J.M., Somers R., Henry-Amar M. i in., *Management of relapse and survival in advanced stage Hodgkin's disease: the EORTC experience*, Annals of oncology 1991, 2(2): 63-66
89. Burroughs L.M., O'Donnell P.V., Sandmaier B.M. i in., *Comparison of Outcomes of HLA-Matched Related, Unrelated, or HLA-Haploidentical Related Hematopoietic Cell Transplantation following Nonmyeloablative Conditioning for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma*, Biology of Blood and Marrow Transplantation 2008, 14(11): 1279-1287
90. Calderon-Cabrera C., Marquez-Malaver F.J., De La Cruz-Vicente F. i in., *Improvement over the years of long-term survival in high-risk lymphoma patients treated with hematopoietic stem cell transplantation as consolidation or salvage therapy*, Transplantation Proceedings 2013, 45(10): 3665-3667
91. Campbell B., Wirth A., Milner A. i in., *Long-term follow-up of salvage radiotherapy in Hodgkin's lymphoma after chemotherapy failure*, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2005, 63(5): 1538-1545
-

- 
92. Castagna L., Magagnoli M., Balzarotti M. i in., *Tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in refractory/relapsed Hodgkin's lymphoma: A monocenter prospective study*, American Journal of Hematology 2007, 82(2): 122-127
  93. Chau I., Harries M., Cunningham D. i in., *Gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone chemotherapy (GEM-P) is an effective regimen in patients with poor prognostic primary progressive or multiply relapsed Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma*, British Journal of Haematology 2003, 120(6): 970-977
  94. Chevallier P., Labopin M., Milpied N. i in., *Outcomes of adults with active or progressive hematological malignancies at the time of allo-SCT: A survey from the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire (SFGM-TC)*, Bone Marrow Transplantation 2014, 49(3): 361-365
  95. Claviez A., Canals C., Dierickx D. i in., *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with recurrent and refractory Hodgkin lymphoma: An analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation*, Blood 2009, 114(10): 2060-2067
  96. Corradini P., Dodero A., Farina L. i in., *Allogeneic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning can induce durable clinical and molecular remissions in relapsed lymphomas: Pre-transplant disease status and histotype heavily influence outcome*, Leukemia 2007, 21(11): 2316-2323
  97. Czyż J., Szydło R., Knopinska-Posłuszny W. i in., *Treatment for primary refractory Hodgkin's disease: a comparison of high-dose chemotherapy followed by ASCT with conventional therapy*, Bone Marrow Transplant 2004, 33(12):1225-1229
  98. Czyż A., Romejko-Jarosinska J., Knopinska-Posłuszny W. i in., *Treatment strategy based on gemcitabine-containing salvage chemotherapy used with intent to proceed to second stem cell transplant for patients with Hodgkin lymphoma relapsing after a prior autologous transplant*, Leukemia & Lymphoma 2013, 54(5): 973–978
  99. Demirer T., Weaver C.H., Buckner C.D. i in., *High-dose cyclophosphamide, carmustine, and etoposide followed by allogeneic bone marrow transplantation in patients with lymphoid malignancies who had received prior dose-limiting radiation therapy*, Journal of Clinical Oncology 1995, 13(3): 596-602
  100. Dodero A., Crocchiolo R., Patriarca F. i in., *Pretransplantation [18-F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan predicts outcome in patients with recurrent Hodgkin lymphoma or aggressive non-Hodgkin lymphoma undergoing reduced-intensity conditioning followed by allogeneic stem cell transplantation*, Cancer 2010, 116(21): 5001-5011
-

- 
101. Doria R., Holford T., Farber L.R. i in., *Second solid malignancies after combined modality therapy for Hodgkin's disease*, Journal of Clinical Oncology 1995, 13(8): 2016-2022
  102. Escobar I.G., Barrigon D.C., Tamayo P., *Prognostic impact of pretransplantation computed tomography and gallium scans in patients with Hodgkin lymphoma with poor prognosis undergoing hematopoietic stem cell transplantation*, Clinical Lymphoma & Myeloma 2006, 7(3):217-225
  103. Fanale M., Fayad L., Pro B. i in., *Phase I study of bortezomib plus ICE (BICE) for the treatment of relapsed/refractory Hodgkin lymphoma*, British Journal of Haematology 2011, 154(2):284-286
  104. Farina L., Rezzonico F., Spina F. i in., *Serum Thymus and Activation-Regulated Chemokine Level Monitoring May Predict Disease Relapse Detected by PET Scan after Reduced-Intensity Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients with Hodgkin Lymphoma*, Biology of Blood and Marrow Transplantation 2014, 20(12): 1982-1988
  105. Favier O., Heutte N., Stamatoullas-Bastard A. i in., *Survival after hodgkin lymphoma*, Cancer 2009, 115(8): 1680-1691
  106. Fields K.K., Zorsky P.E., Hiemenz J.W. i in., *Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: a new regimen with a broad spectrum of activity*, Journal of Clinical Oncology 1994, 12(3): 544-52
  107. Fløisand Y., Brinch L., Gedde-Dahl T. i in., *Ultra-short course sirolimus contributes to effective GVHD prophylaxis after reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation*, Bone Marrow Transplantation 2012, 47(12): 1552-1557
  108. Freytes C.O., Loberiza F.R., Rizzo J.D. i in., *Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients who experience relapse after autologous stem cell transplantation for lymphoma: A report of the International Bone Marrow Transplant Registry*, Blood 2004, 104(12): 3797-3803
  109. George B., Benson W., Hertzberg M.S., *A pilot study on the use of outpatient fractionated ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) and pegfilgrastim as a salvage and mobilizing regimen for relapsed and refractory non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma*, Bone Marrow Transplantation 2012, 47(7): 1001-1002
  110. Georges G.E., Maris M., Sandmaier B.M. i in., *Related and unrelated nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for malignant diseases*, International Journal of Hematology 2012, 76(1): 184-189
  111. Glossmann J.-P., Engert A., Wassmer G. i in., *Recombinant human erythropoietin, epoetin beta, in patients with relapsed lymphoma treated with aggressive sequential*
-

- 
- salvage chemotherapy - Results of a randomized trial*, *Annals of Hematology* 2003, 82(8): 469-475
112. Goda J.S., Massey C., Kuruvilla J. i in., *Role of salvage radiation therapy for patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma who failed autologous stem cell transplant*, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2012, 84(3): e329-335
113. Gopal A.K., Press O.W., Shustov A.R. i in., *Efficacy and safety of gemcitabine, carboplatin, dexamethasone, and rituximab in patients with relapsed/refractory lymphoma: A prospective multi-center phase II study by the Puget Sound Oncology Consortium*, *Leukemia & Lymphoma* 2010, 51(8): 1523-1529
114. Gorde-Grosjean S., Oberlin O., Leblanc T. i in., *Outcome of children and adolescents with recurrent/refractory classical Hodgkin lymphoma, a study from the Société Française de Lutte contre le Cancer des Enfants et des Adolescents (SFCE)*, *British Journal of Haematology* 2012, 158(5): 649-656
115. Graham N.J., Muller N.L., Miller R.R., Shepherd J.D., *Intrathoracic complications following allogeneic bone marrow transplantation: CT findings*, *Radiology* 1991, 181(1): 153-156
116. Greil R., Holzner B., Kemmler G. i in., *Retrospective assessment of quality of life and treatment outcome in patients with Hodgkin's disease from 1969 to 1994*, *European Journal of Cancer* 1999, 35(5): 698-706
117. Gutierrez A. Rodriguez J. Martinez-Serra J. i in., *Gemcitabine and oxaliplatinum: An effective regimen in patients with refractory and relapsing Hodgkin lymphoma*, *OncoTargets and Therapy* 2014, 7: 2093-2100
118. Gutierrez-Aguirre C.H., Ruiz-Arguelles G., Cantu-Rodriguez O.G, i in., *Outpatient reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for patients with refractory or relapsed lymphomas compared with autologous stem cell transplantation using a simplified method*, *Annals of Hematology* 2010, 89(10): 1045-1052
119. Hagemester F.B., *Treatment of relapsed aggressive lymphomas: Regimens with and without high-dose therapy and stem cell rescue*, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2002, 49(7): 13-20
120. Hahn T., Benekli M., Wong C. i in., *A prognostic model for prolonged event-free survival after autologous or allogeneic blood or marrow transplantation for relapsed and refractory Hodgkin's disease*, *Bone Marrow Transplantation* 2005, 35(6): 557-566
121. Hawkes E.A., Barton S., Cunningham D. i in., *GEM-P chemotherapy is active in the treatment of relapsed Hodgkin lymphoma*, *Annals of Hematology* 2014, 93(5): 827-834
-

- 
122. Hertzberg M.S., Crombie C., Benson W. i in., *Outpatient fractionated ifosfamide, carboplatin and etoposide as salvage therapy in relapsed and refractory non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma*, *Annals of Oncology* 2006, 17 (4): iv25-iv30
123. Ho V.T., Kim H.T., Aldridge J. i in., *Use of matched unrelated donors compared with matched related donors is associated with lower relapse and superior progression-free survival after reduced-intensity conditioning hematopoietic stem cell transplantation*, *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2011, 17(8): 1196-1204
124. Johansson J.-E., Remberger M., Lazarevic V.Lj. i in., *Allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation with reduced intensity conditioning for advanced stage Hodgkin's lymphoma in Sweden: High incidence of post transplant lymphoproliferative disorder*, *Bone Marrow Transplantation* 2011, 46(6): 870-875
125. Jones R.J., Piantadosi S., Mann R.B. i in., *Time-intensified Dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease*, *Journal of Clinical Oncology* 1990, 8(3): 527-537
126. Josting A., Rudolph C., Reiser M. i in., *Time-intensified Dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease*, *Annals of Oncology* 2002, 13(10): 1628-1635
127. Josting A., Franklin J., May M. i in., *New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group*, *Journal of Clinical Oncology* 2002, 20(1): 221-230
128. Josting A., Rudolph C., Mapara M. i in., *Cologne high-dose sequential chemotherapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: Results of a large multicenter study of the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG)*, *Annals of Oncology* 2005, 16(1): 116-123
129. Kako S., Izutsu K., Kato K. i in., *The role of hematopoietic stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin Lymphoma*, *American Journal of Hematology* 2014
130. Kaloyannidis P., Voutiadou G., Baltadakis I. i in., *Outcomes of Hodgkin's Lymphoma Patients with Relapse or Progression following Autologous Hematopoietic Cell Transplantation*, *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2012, 18(3): 451-457
131. Kanat O., Ozet A., Ataergin S. i in., *Modified outpatient dexamethasone, cytarabine and cisplatin regimen may lead to high response rates and low toxicity in lymphoma*, *Medical Principles and Practice* 2010, 19(5): 344-347
-

- 
132. Kim D.H., Messner H., Minden M. i in., *Factors influencing varicella zoster virus infection after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: low-dose acyclovir prophylaxis and pre-transplant diagnosis of lymphoproliferative disorders*, *Transplant Infectious Disease* 2008, 10(2): 90-98
133. Kostakoglu L., Schöder H., Johnson J.L. i in., *Interim [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in stage I-II non-bulky Hodgkin lymphoma: would using combined positron emission tomography and computed tomography criteria better predict response than each test alone?*, *Leukemia & Lymphoma* 2012, 53(11): 2143-2150
134. Kung F.H., Desai S.J., Dickerman J.D. i in., *Ifosfamide/carboplatin/etoposide (ICE) for recurrent malignant solid tumors of childhood: A Pediatric Oncology Group phase I/II study*, *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 1995, 17(3): 265-269
135. Lai R., Bartlett N.L., Mackey J.R. i in., *High expression of nucleoside transporter protein hENT1 in Reed-Sternberg cells is associated with treatment failure in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma patients treated with gemcitabine, Vinorelbine and liposomal Doxorubicin - a CALGB 59804 correlative study*, *Leukemia & Lymphoma* 2008, 49(6): 1202-1205
136. Longo D.L., Duffey P.L., Young R.C. i in., *Conventional-dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy: The low probability for cure*, *Journal of Clinical Oncology* 1992, 10(2): 210-218
137. MacMillan C.H., Bessell E.M., *The effectiveness of radiotherapy for localized relapse in patients with Hodgkin's disease (IIB-IVB) who obtained a complete response with chemotherapy alone as initial treatment*, *Clinical Oncology* 1994, 6(3): 147-150
138. Masood A., Steinberg A., Moshier E. i in., *Retrospective analysis of prognosticators in patients with relapsed Hodgkin's Lymphoma treated with autologous transplant: Results of a single center*, *Medical Oncology* 2013, 30(1): 431
139. Mauch P.M., Kalish L.A., Marcus K.C. i in., *Long-term survival in Hodgkin's disease relative impact of mortality, second tumors, infection, and cardiovascular disease*, *The Cancer Journal from Scientific American* 1995, 1(1): 33-42
140. Mendle J.H., Kelly J., Voci S. i in., *Bortezomib and gemcitabine in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma*, *Annals of Oncology* 2008, 19(10): 1759-1764
141. Moskowitz A.J., Perales M.A., Kewalramani T. i in., *Outcomes for patients who fail high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell rescue for relapsed and primary refractory Hodgkin lymphoma*, *British Journal of Haematology* 2009, 146(2): 158-163
-



- 
142. Moskowitz C.H., Yahalom J., Zelenetz A.D. i in., *High-dose chemo-radiotherapy for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma and the significance of pre-transplant functional imaging: Research paper*, British Journal of Haematology 2010, 148(6): 890-897
  143. Nachbaur D., Oberaigner W., Fritsch E. i in., *Allogeneic or autologous stem cell transplantation (SCT) for relapsed and refractory Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma: A single-centre experience*, European Journal of Haematology 2001, 66(1): 43-49
  144. Naqi N. Ahmad S. Shah I. Khattak J., *A multicentre phase-ii feasibility study evaluating gemcitabine/vinorelbine/prednisolone combination chemotherapy in relapsed/refractory hodgkin's lymphoma*, Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan 2013, 23(6): 397-400
  145. Ng M., Waters J., Cunningham D. i in., *A multicentre phase-ii feasibility study evaluating gemcitabine/vinorelbine/prednisolone combination chemotherapy in relapsed/refractory hodgkin's lymphoma*, British Journal of Cancer 2005, 92(8): 1352-1357
  146. Nieto Y., Popat U., Anderlini P., *Autologous Stem Cell Transplantation for Refractory or Poor-Risk Relapsed Hodgkin's Lymphoma: Effect of the Specific High-Dose Chemotherapy Regimen on Outcome*, Biology of Blood and Marrow Transplantation 2013, 19(3): 410-417
  147. Nieto Y., Thall P., Valdez B. i in., *High-Dose Infusional Gemcitabine Combined with Busulfan and Melphalan with Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients with Refractory Lymphoid Malignancies*, Biology of Blood and Marrow Transplantation 2012, 18(11): 1677-1686
  148. Oyan B., Koc Y., Kars A. i in., *Hematopoietic stem cell transplantation in hematologic malignancies and solid tumors: Hacettepe University Institute of Oncology experience*, Turkish Journal of Cancer 2003, 33(1): 27-39
  149. Oza A.M., Ganesan T.S., Leahy M. i in., *Patterns of survival in patients with Hodgkin's disease: Long follow up in a single centre*, Annals of Oncology 1993, 4(5): 385-392
  150. Peggs K.S., Hunter A., Chopra R. i in., *Clinical evidence of a graft-versus-Hodgkin's-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation*, Lancet 2005, 365(9475): 1934-1941
  151. Peggs K.S., Kayani I., Edwards N. i in., *Donor lymphocyte infusions modulate relapse risk in mixed chimeras and induce durable salvage in relapsed patients after T-cell-depleted allogeneic transplantation for Hodgkin's lymphoma*, Journal of Clinical Oncology 2011, 29(8): 971-978
-

- 
152. Peggs K.S., Sureda A., Qian W. i in., *Reduced-intensity conditioning for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: Impact of alemtuzumab and donor lymphocyte infusions on long-term outcomes*, British Journal of Haematology 2007, 139(1): 70-80
153. Porter D.L., Luger S.M., Duffy K.M. i in., *Allogeneic cell therapy for patients who relapse after autologous stem cell transplantation*, Biology of Blood and Marrow Transplantation 2001, 7(4): 230-238
154. Ramzi M. Rezvani A. Dehghani M., *GDP versus ESHAP regimen in relapsed and/or refractory Hodgkin Lymphoma: A comparison study*, Source International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research 2015, 9 (1):10-14
155. Rapoport A.P., Meisenberg B., Sarkodee-Adoo C. i in., *Autotransplantation for advanced lymphoma and Hodgkin's disease followed by post-transplant rituxan/GM-CSF or radiotherapy and consolidation chemotherapy*, Bone Marrow Transplantation 2002, 29(4): 303-312
156. Ruiz-Arguelles G.J., *Allogeneic stem cell transplantation using non-myeloablative conditioning regimens: results of the Mexican approach*, International journal of hematology 2002, 76(1): 376-379
157. Sala E., Crocchiolo R., Gandolfi S. i in., *Bendamustine combined with donor lymphocytes infusion in hodgkin's lymphoma relapsing after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*, Biology of Blood and Marrow Transplantation 2014, 20(9): 1444-1447
158. Santoro A., Bredenfeld H., Devizzi L. i in., *Gemcitabine in the treatment of refractory Hodgkin's disease: Results of a multicenter phase II study*, Journal of Clinical Oncology 2000, 18(13): 2615-2619
159. Santoro A., Magagnoli M., Spina M. i in., *Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: A new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma*, Haematologica 2007, 92(1): 35-41
160. Satwani P., Jin Z., Martin P.L. i in., *Sequential myeloablative autologous stem cell transplantation and reduced intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation is safe and feasible in children, adolescents and young adults with poor-risk refractory or recurrent Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma*, Leukemia 2014, 1-35
161. Shafer J.A., Heslop H.E., Brenner. i in., *Outcome of hematopoietic stem cell transplant as salvage therapy for Hodgkin's lymphoma in adolescents and young adults at a single institution*, Leukemia and Lymphoma 2010, 51(4): 664-670
-

- 
162. Sieniawski M., Franklin J., Nogova L. i in., *Outcome of patients experiencing progression or relapse after primary treatment with two cycles of chemotherapy and radiotherapy for early-stage favorable Hodgkin's lymphoma*, Journal of Clinical Oncology 2007, 25(15): 2000-2005
163. Sobol U., Rodriguez T., Smith S. i in., *Seven-year follow-up of allogeneic transplant using BCNU, etoposide, cytarabine and melphalan chemotherapy in patients with Hodgkin lymphoma after autograft failure: Importance of minimal residual disease*, Leukemia and Lymphoma 2014, 55(6): 1281-1287
164. Spencer A., Reed K., Arthur C., *Pilot study of an outpatient-based approach for advanced lymphoma using vinorelbine, gemcitabine and filgrastim*, Internal Medicine Journal 2007, 37(11): 760-766
165. Sumaili H., Al-Kofide A., Al-Seraihi A. i in., *Outcome of pediatric patients with lymphoma following stem cell transplant: a single institution report*, Leukemia & Lymphoma 2014, 9:1-8
166. Sureda A., Canals C., Arranz R. i in., *Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study - a prospective clinical trial by the Grupo Espanol de Linfomas/ Trasplante de Medula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation*, Haematologica 2012, 97(2): 310-317
167. Suyani E., Sucak G.T., Aki S.Z. i in., *Gemcitabine and vinorelbine combination is effective in both as a salvage and mobilization regimen in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma prior to ASCT*, Annals of Hematology 2011, 90(6): 685-691
168. Todd A., Raj S., Camilleri D. i in., *Intermediate dose gemcitabine-cisplatin combination chemotherapy without treatment delay for cytopenia followed by autografting - A new standard of care in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma?*, Annals of Hematology 2009, 88(11): 1107-1112
169. Todisco E., Castagna L., Sarina B. i in., *Reduced-intensity allogeneic transplantation in patients with refractory or progressive Hodgkin's disease after high-dose chemotherapy and autologous stem cell infusion*, European Journal of Haematology 2007, 78(4): 322-329
170. Uematsu M., Tarbell N.J., Silver B. i in., *Wide-field radiation therapy with or without chemotherapy for patients with Hodgkin disease in relapse after initial combination chemotherapy*, Cancer 1993, 72(1): 207-212
-

- 
171. Vose JM., Bierman P.J., Anderson J.R. i in., *Progressive disease after high-dose therapy and autologous transplantation for lymphoid malignancy: clinical course and patient follow-up*, Blood 1992, 80(8): 2142-2148
172. Wallet H.L., Sobh M., Morisset S. i in., *Double umbilical cord blood transplantation for hematological malignancies: a long-term analysis from the SFGM-TC registry*, Experimental Hematology 2013, 41(11): 924-33
173. Yuen A.R., Rosenberg S.A., Hoppe R.T. i in., *Comparison between conventional salvage therapy and high-dose therapy with autografting for recurrent or refractory Hodgkin's disease*, Blood 1997, 89(3): 814-822
174. Zinzani P.L., Bendandi M., Stefoni V. i in., *Value of gemcitabine treatment in heavily pretreated Hodgkin's disease patients*, Haematologica 2000, 85(9): 926-929

#### **Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – II etap (ALCL):**

175. Monjanel H., Deville L., Ram-Wolff C. i in., *Brentuximab vedotin in heavily treated Hodgkin and anaplastic large-cell lymphoma, a single centre study on 45 patients*, British Journal of Haematology, 2014, 1-3
176. Ogura M. Tobinai K. Hatake K. i in., *Phase I/II study of brentuximab vedotin in Japanese patients with relapsed or refractory CD30-positive Hodgkin's lymphoma or systemic anaplastic large-cell lymphoma*, Cancer science 2014, 105(7):840-846

#### **Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – III etap (ALCL):**

177. Attarbaschi A., Dworzak M., Steiner M. i in., *Outcome of children with primary resistant or relapsed non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell leukemia after intensive first-line treatment: a population-based analysis of the Austrian Cooperative Study Group*, Pediatric Blood & Cancer 2005, 44(1): 70-76
178. Blystad A.K., Enblad G., Kvaloy S. i in., *High-dose therapy with autologous stem cell transplantation in patients with peripheral T cell lymphomas*, Bone Marrow Transplantation 2001, 27(7): 711-716
179. Briski R., Feldman A.L., Bailey N.G. i in., *Survival in patients with limited-stage peripheral T-cell lymphomas*, Leukemia & Lymphoma 2014, (30):1-6
180. Broussais-Guillaumot F., Coso D., Belmecheri N. i in., *Peripheral T-cell lymphomas: analysis of histology, staging and response to treatment of 208 cases at a single institution*, Leukemia & Lymphoma 2013, 54(11): 2392-2398
-

- 
181. Brugières L., Quartier P., Le Deley M.C. i in., *Relapses of childhood anaplastic large-cell lymphoma: treatment results in a series of 41 children--a report from the French Society of Pediatric Oncology*, *Annals of Oncology* 2000, 11(1): 53-58
  182. Cairoli A., Ketterer N., Barelli S., Duchosal M., *High-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplant in T-cell lymphoma: a single center experience*, *Leukemia & Lymphoma*, August 2014; 55(8): 1827–1831
  183. Casulo C., Schoder H., Feeney J. i in., *18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging and prognosis of T cell lymphoma*, *Leukemia & Lymphoma* 2013, 54(10): 2163-2167
  184. Fanin R., Ruiz De Elvira M.C., Sperotto A. i in., *Autologous stem cell transplantation for T and null cell CD30-positive anaplastic large cell lymphoma: Analysis of 64 adult and paediatric cases reported to the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)*, *Bone Marrow Transplantation* 1999, 23(5): 437-442
  185. Fanin R., Silvestri F., Geromin A. i in., *Primary systemic CD30 (Ki-1)-positive anaplastic large cell lymphoma of the adult: sequential intensive treatment with the F-MACHOP regimen (+/- radiotherapy) and autologous bone marrow transplantation*, *Blood* 1996, 87(4): 1243-1248
  186. Giulino-Roth L., Ricafort R., Kernan N.A. i in., *Ten-year follow-up of pediatric patients with non-hodgkin lymphoma treated with allogeneic or autologous stem cell transplantation*, *Pediatric Blood and Cancer* 2013, 60(12): 2018-2024
  187. Gross T.G., Hale G.A., He W. i in., *Hematopoietic stem cell transplantation for refractory or recurrent non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents*, *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2010, 16(2): 223-230
  188. Lin H.N., Liu C.Y., Pai J.T. i in., *How to predict the outcome in mature T and NK cell lymphoma by currently used prognostic models?*, *Blood Cancer Journal* 2012, (2): e93
  189. Mori T., Takimoto T., Katano N. i in., *Recurrent childhood anaplastic large cell lymphoma: A retrospective analysis of registered cases in Japan*, *British Journal of Haematology* 2006, 132(5): 594-597
  190. Nademanee A., Palmer J.M., Popplewell L. i in., *High-Dose Therapy and Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Peripheral T Cell Lymphoma (PTCL): Analysis of Prognostic Factors*, *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2011, 17(10): 1481-1489
  191. Nickelsen M., Ziepert M., Zeynalova S. i in., *High-dose CHOP plus etoposide (MegaCHOEP) in T-cell lymphoma: a comparative analysis of patients treated within trials*
-

---

*of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL), Annals of Oncology 2009, 20(12): 1977-1984*

192. Woessmann W., Zimmermann M., Lenhard M. i in., *Relapsed or refractory anaplastic large-cell lymphoma in children and adolescents after Berlin-Frankfurt-Muenster (BFM)-type first-line therapy: A BFM-Group study*, Journal of Clinical Oncology 2011, 29(22): 3065-3071
193. Won S.C., Han J.W., Kwon S.Y. i in., *Autologous peripheral blood stem cell transplantation in children with non-Hodgkin's lymphoma: A report from the Korean society of pediatric hematology-oncology*, Annals of Hematology 2006, 85(11): 787-794
194. Zelenetz A.D., Hamlin P., Kewalramani T. i in., *Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE)-based second-line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma*, Annals of Oncology 2003, 14 (Supplement 1): i5–i10