



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Opracowanie dotyczące oceny zasadności
wprowadzenia zmian w schemacie dawkowania leku
Adcetris (brentuximabum vedotinum) w programie
lekowym: „Leczenie opornych i nawrotowych postaci
chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne
i nieokreślone chłoniaki T)”**

Raport nr: OT.434.25.2017

Data ukończenia: 20.07.2017 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz skrótów

AHRQ	Agency for Health Research and Quality
AHS	A berta Health Services
ALCL	Układowy anaplastyczny Chłonia z dużych komórek (Systemic anaplastic large cell lymphoma)
allo-HSCT	allogeniczny przeszczep komórek macierzystych szp ku (ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AOTMiT, Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji
ASCR	Autologous stem cell rescue
ASCT	Autologiczny przeszczep komórek macierzystych (Autologus Stem Cell Transplantation)
Auto-SCT	Autologiczny przeszczep komórek macierzystych (Autologus Stem Cell Transplantation)
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BCSH	British Committee for Standards in Haematology
BV	Brentuksymab vedotin
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CED	Committee to Evaluate Drugs (CED)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
Cmax	stężenie maksymalne
CZN	cena zbytu netto
DDD	definiowana dawka dobową (ang. defined daily dose)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EAN	Europejski Kod Towarowy (European Article Number)
ECOG	Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
HAS	Haute Autorité de Santé
HDT	chemioterapia wysokodawkowa (ang. <i>high-dose therapy</i>)
HL	chłoniak Hodgkina
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IFRT	Radioterapia miejsc pierwotnie zmienionych (involved- field radiotherapy)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISRT	involved site radiation therapy
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)

m.c.	masa ciała
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
pCODR	The pan-Canadian Oncology <i>Drug</i> Review (pCODR)
PO	poziom odpłatności
Prawo farmaceutyczne	Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne. (Dz.U. 2016 poz. 2142 z późn. zm.)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
r. ż.	rok życia
RCT	badanie kontrolne z randomizacją (ang. randomized controlled trial)
SMC	Scottish Medicines Consortium
tabl.	tabletki
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Problem decyzyjny	8
3. Problem zdrowotny	9
4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne	20
4.1. Informacje podstawowe o ocenianej interwencji.....	20
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	21
4.3. Alternatywne technologie medyczne	22
5. Opinie ekspertów.....	23
6. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.....	23
6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	23
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	26
7. Wskazanie dowodów naukowych.....	29
7.1. Analiza kliniczna.....	29
7.1.1. Metodologia analizy klinicznej	29
7.1.2. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa	30
7.1.3. Przegląd rejestru badań klinicznych.....	32
7.1.4. Dodatkowe informacje	33
8. Finansowanie ze środków publicznych	37
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	37
8.2. Wydatki płatnika publicznego	37
9. Podsumowanie	39
10. Piśmiennictwo	42
11. Załączniki	43

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RRRR-MM-DD) 2017-07-03
i znak pisma zlecającego PLA.4604.40.2017.2.DJ

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej:

Lek dostępny w ramach programu lekowego: „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”:

Adcetris (Brentuximabum vedotinum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol., kod EAN: 5909991004545.

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

oporne i nawrotowe postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T) spełniające kryteria włączenia do programu lekowego (załącznik B. 77 Obwieszczenia Ministra Zdrowia)

Typ zlecenia:

Art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.) w powiązaniu z art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536).

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

Adcetris (Brentuximabum vedotinum) stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)” (załącznik B. 77 Obwieszczenia Ministra Zdrowia)

Tabela 1. Technologie medyczne refundowane w ramach ocenianego programu lekowego zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 27 czerwca 2017 r.

Produkt leczniczy	Postać i dawka	Wielkość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Grupa limitowa: 1142.0, Brentuksymab vedotin							
Adcetris (Brentuximabum vedotinum)	proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.	5909991004545	14742,00	15479,10	15479,10	Bezpłatny

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych

specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.71)

Podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dania

Źródło: ChPL Adcetris

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.) w powiązaniu z art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536), Minister Zdrowia pismem z dnia 03.07.2017 r., znak PLA.4604.40.2017.2.DJ (data wpływu do AOTMiT 03.07.2017) zlecił przygotowania w terminie do dnia 28.07.2017 r. opinii Prezesa Agencji poprzedzonej opinią Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w schemacie dawkowania leku Adcetris, (brentuximabum vedotin) w programie lekowym: "leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30 (C81 choroba Hodgkina, C84.5 inne i nieokreślone chłoniaki T)" poprzez zróżnicowanie opisu dawkowania w zależności od wieku pacjentów.

W załączeniu przekazana została obowiązująca treść oraz proponowana, nowa treść programu lekowego „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”.

Ze względu na krótki termin realizacji zlecenia nie było możliwe przygotowanie pełnego raportu HTA zgodnie z obowiązującymi wytycznymi HTA. W ramach niniejszego opracowania dokonano następujących czynności:

- przeprowadzono weryfikację informacji dotyczących ocenianej technologii medycznej względem aktualnej charakterystyki produktu leczniczego pod kątem zarejestrowanych wskazań, zalecanego dawkowania oraz działań niepożądanych;
- opisano problem zdrowotny na podstawie odnalezionej literatury przedmiotu;
- przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, mające na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzono wyszukiwanie mające na celu identyfikację dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii medycznej;
- przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych;
- przeprowadzono oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie dostępnych danych.

W toku niniejszej sprawy wystąpiono o opinie do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 opinie, które przedstawiono w rozdziale 5 „Opinie ekspertów”.

2.1. Proponowane zmiany w zapisach programu lekowego

W tabeli poniżej zestawiono aktualną i proponowaną treść programu lekowego „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”.

Tabela 2. Zestawienie aktualnej oraz proponowanej treści programu lekowego „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”

Zapis aktualny	Zapis proponowany	ChPL
Schemat dawkowania Adcetris (brentuximab vedotin) w programie „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”		
Zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie. Jeśli masa ciała pacjenta przekracza 100 kg, do obliczenia dawki należy przyjąć 100 kg.	Zalecana dawka u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej wynosi 1,8 mg/kg podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie. Jeśli masa ciała pacjenta przekracza 100 kg, do obliczenia dawki należy przyjąć 100 kg.	Zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. <i>Dzieci i młodzież</i> Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Zapis aktualny	Zapis proponowany	ChPL
	Zalecana dawka u pacjentów w wieku poniżej 18 roku życia wynosi 1,2 mg/kg m.c. (max 120 mg) co 7 lub 14 dni.	W badaniach nieklinicznych obserwowano zanik grasicy. [...] Badania kliniczne brentuksymabu vedotin nie obejmowały dostatecznej liczby pacjentów w wieku poniżej 18 lat tak, by można było określić, czy ich profil farmakokinetyczny różnił się od profilu dorosłych pacjentów.

Komentarz analityków Agencji do wnioskowanego wskazania i dawkowania

Zgodnie z ChPL Adcetris jest zarejestrowany w leczeniu dorosłych pacjentów z HL lub ALCL (pkt 4.1. ChPL).

Dokument ten stwierdza między innymi, że „nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. [...]” (pkt 4.2). Z kolei zapisy zarówno aktualnego jak i proponowanego programu lekowego nie zawierają kryteriów dot. wieku chorych kwalifikujących się do leczenia, umożliwiając tym samym zastosowanie brentuksymabu vedotin niezależnie od wieku pacjenta. W związku z powyższym wnioskowana technologia może być stosowana w populacji szerszej niż określa to status rejestracyjny leku, tj. także w populacji pediatrycznej (pacjenci poniżej 18 r.ż).

Ze względu na zarejestrowanie produktu Adcetris do stosowania u dorosłych pacjentów, zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg. W Charakterystyce Produktu Leczniczego Adcetris zawarto jednak informację, że przy określaniu wielkości łącznej dawki brentuksymabu vedotin (masa ciała pacjenta pomnożona przez zalecaną dawkę), u pacjentów poniżej 60 kg należy do obliczenia użyć dawki 1,2 mg/kg. Ponadto, dawkę początkową zmniejszoną do 1,2 mg/kg stosuje się u pacjentów z zaburzeniami funkcjonowania nerek i wątroby. Można zatem przyjąć, że pacjenci w wieku poniżej 18 r. ż. przyjmować będą niższą dawkę leku na jedno podanie (1,2 mg/kg m.c. zamiast 1,8 mg/kg m.c.), jednak częściej (co 7 lub 14 dnia zamiast co 21 dni).

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

3. Problem zdrowotny

3.1. Chłoniak Hodgkina (ICD-10: C 81)

Definicja

Chłoniak Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*) jest chorobą nowotworową układu chłonnego. Charakteryzuje się obecnością olbrzymich nowotworowych komórek Reed-Sternberga o wielopłatowym jądrze oraz dużych jednojądrzastych komórek Hodgkina, które indukują odczynową proliferację między innymi limfocytów, monocytów, histiocytów i makrofagów tworzących nacieki ziarnicy (stąd dawna nazwa ziarnica złośliwa). (PTOK 2013 HL).

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) wyróżnia następujące typy histopatologiczne HL (ICD10: C 81)¹:

1. Klasyczny HL (cHL – classical HL)
 - a) Stwardnienie guzkowe – ICD-10: C81.1 (NSHL – *nodular sclerosis HL*)
 - b) Postać mieszana – ICD-10: C81.2 (MCHL – *Mixed cellularity HL*);
 - c) Z zanikiem limfocytów - ICD-10: C81.3 (LDHL – *lymphocyte depleted HL*);
 - d) Bogaty w limfocyty - ICD-10: C81.4 (LRCHL – *lymphocyte rich, classic HL*)
2. Nieklasyczny HL – guzkowy z przewagą limfocytów - ICD-10: C81.0 (NLPHL – *nodular lymphocyte-predominant HL*)

¹ <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C81.0> (dostęp: 19.07.2017)

[Źródło: PTOK 2013 HL, http://onkologia-online.pl/icd10/index/1315.choroba_hodgkina]

Postać oporna i nawrotowa chłoniaka Hodgkina

W definiowaniu ocen odpowiedzi na leczenie chłoniaka Hodgkina (HL) kryteria z Lugano rekomendują użycie badania tomografii komputerowej w skojarzeniu z pozytonową tomografią emisyjną (PET/TK), które należy wykonywać w trakcie leczenia (tzw. wczesne badanie PET/TK) i po jego zakończeniu (badanie końcowe PET/TK). Kryteria z Lugano wyróżniają całkowitą remisję metaboliczną (complete metabolic response; CRM), częściową remisję metaboliczną (partial metabolic response; PMR) oraz stabilizację lub progresję metaboliczną.

W ocenie odpowiedzi metabolicznej wykorzystywana jest skala z Deauville

Tabela 3. Klasyfikacja wychwyty znacznika w PET-TK – kryteria Deauville

Stopień	Wychwyty znacznika	Interpretacja
1	brak wychwyty	badanie negatywne
2	wychwyty < wychwyty znacznika narządów śródpiersia	badanie negatywne
3	Wychwyty znacznika > wychwyty znacznika narządów śródpiersia i < wychwyty w wątrobie	badanie niepewne*
4	wychwyty nieznacznie większy niż wychwyty wątroby, w dowolnej lokalizacji	badanie dodatnie
5	znaczący wzrost wychwyty w dowolnej lokalizacji i/lub nowa lokalizacja wychwyty	badanie dodatnie

* u chorych z postacią zaawansowaną stopień 3. nie upoważnia do eskalacji leczenia, u chorych z postacią wczesną upoważnia

Z klinicznego punktu widzenia można wyróżnić trzy rodzaje rozwoju oporności na leczenie:

1. Pierwotna oporność. Zwyczajowo przyjęta definicja pierwotnej oporności na leczenie obejmuje trzy sytuacje:

- chorobę metabolicznie progresywną lub stabilną w trakcie leczenia pierwszej linii lub
- niezyskanie CMR na zakończenie leczenia, lub
- wznowę metaboliczną w ciągu 3 miesięcy od zakończenia leczenia.

Chorobę progresywną (progressive disease; PD) definiuje się zgodnie z kryteriami z Lugano jako progresję metaboliczną, czyli pojawienie się w badaniu PET/TK w trakcie lub po zakończeniu leczenia nowych ognisk przy utrzymywaniu się znacznego wychwyty (punktacja z Deauville równa 4 lub 5) w zmianach wyjściowo zajętych lub zwiększenie się wychwyty znacznika w porównaniu z wyjściowym badaniem PET/TK. Z kolei choroba stabilna (stable disease; SD) definiowana jest przy utrzymywaniu się w badaniu PET/TK w trakcie lub

po zakończeniu leczenia ognisk o podobnej intensywności wychwyty znacznika w zmianach wyjściowo zajętych, jak w badaniu wyjściowym. Częściowa metaboliczna odpowiedź występuje przy utrzymywaniu się aktywności metabolicznej w przetrwałych zmianach powyżej aktywności metabolicznej wątroby (punktacja z Deauville równa 4 lub 5), ale jednocześnie spadku wychwyty znacznika w stosunku do badania wyjściowego. Wielkość ocenianych przetrwałych zmian nie ma znaczenia. Wznowę metaboliczną choroby definiuje się jako ponowne pojawienie się wychwyty o punktacji z Deauville 4 lub 5 w wyjściowo zajętych zmianach

po zakończeniu leczenia, po którym uzyskano całkowitej remisję metaboliczną (complete metabolic response; CMR, punktacja z Deauville 1–3).

2. Nawrót wczesny choroby po osiągnięciu CMR. Definiowany jest jako pojawienie się aktywności metabolicznej (punktacja z Deauville 4 i 5) w zmianach wyjściowo zajętych w okresie >3 miesiące, ale <12 miesięcy od zakończenia leczenia potwierdzonego uzyskaniem CMR.

3. Nawrót późny, który definiowany jest jako pojawienie się aktywności metabolicznej (punktacja z Deauville 4

i 5) w zmianach wyjściowo zajętych w okresie >12 miesięcy od zakończenia leczenia potwierdzonego uzyskaniem CMR.

[Źródło: Zaucha 2015]

Epidemiologia

Chłoniak Hodgkina należy do względnie rzadko występujących w Europie nowotworów i cechuje się wysoką wyleczalnością. W Polsce każdego roku rejestrowanych jest około 800-1000 nowych zachorowań na chłoniaka Hodgkina. Chłoniak Hodgkina stanowi 0,5% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe

w Polsce i około 0,2% zgonów. Ogólnie zachorowalność roczna wynosi 1,7/100 000, a współczynnik umieralności 0,4/100 000. W Polsce odnotowuje się ok. 800 nowych zachorowań rocznie.

Bardziej aktualne dane dotyczące liczby zachorowań oraz zgonów na nowotwory zakwalifikowane do kodu ICD-10 C81 – choroba Hodgkina można pozyskać w ramach prowadzonego Krajowego Rejestru Nowotworów⁵ (patrz tabele poniżej).

Tabela 4. Liczba, wsp., % dla zachorowań na nowotwory zakwalifikowane do kodu ICD-10 C81 w Polsce w 2014 r. wg grup płci

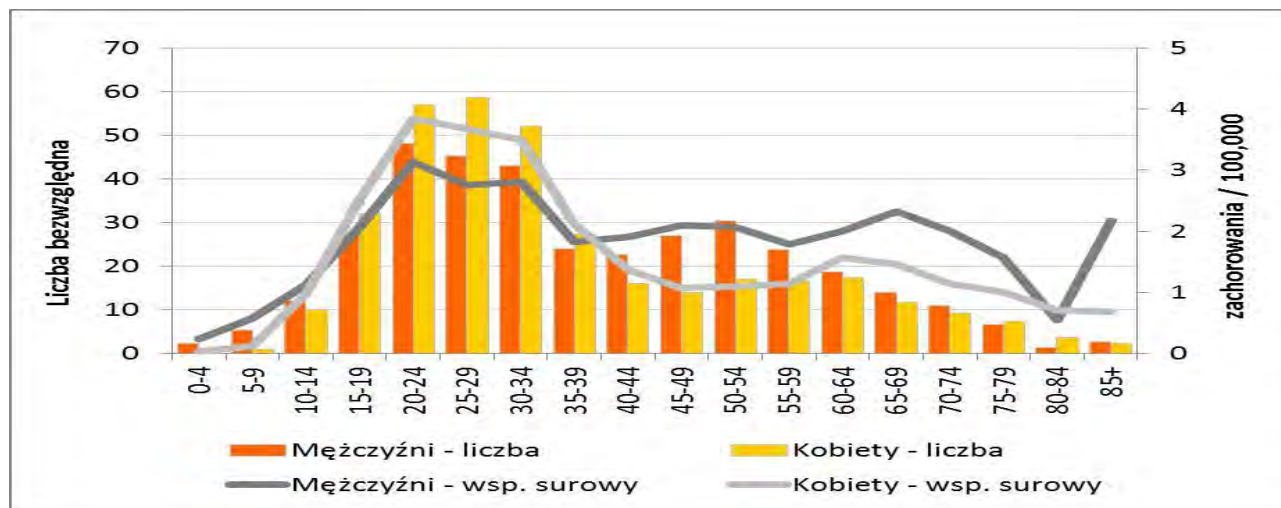
Płeć i wiek	Zachorowania	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (E)	Ryzyko skumulowane
Ogółem (wiek 0-85+)	786	2.04	1.92	0.15
Mężczyźni (wiek 0-85+)	376	2.02	1.88	0.15
Kobiety (wiek 0-85+)	410	2.06	1.97	0.15
Ogółem (wiek 0-19)	87	1.11	1.05	0.02
Mężczyźni (wiek 0-19)	37	0.92	0.87	0.02
Kobiety (wiek 0-19)	50	1.31	1.23	0.03

Tabela 5. Liczba, wsp., % dla zgonów z powodu nowotworów zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C81 w Polsce w 2014 r. wg grup płci

Płeć i wiek	Zgony	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (E)	Ryzyko skumulowane
Ogółem (wiek 0-85+)	176	0.46	0.40	0.03
Mężczyźni (wiek 0-85+)	99	0.53	0.49	0.04
Kobiety (wiek 0-85+)	77	0.39	0.31	0.03
Ogółem (wiek 0-19)	3	0.04	0.04	0.00
Mężczyźni (wiek 0-19)	2	0.05	0.05	0.00
Kobiety (wiek 0-19)	1	0.03	0.02	0.00

Według zestawień dostępnych na stronach KRN², większość zachorowań chłoniaka Hodgkina występuje u osób między 15 a 40 rokiem życia (50% u mężczyzn i około 65% u kobiet). Choroba Hodgkina charakteryzuje się bimodalnym przebiegiem krzywej zależności częstości występowania od wieku z pierwszym szczytem zachorowań około 25-30 roku życia i drugim około 70 roku życia.

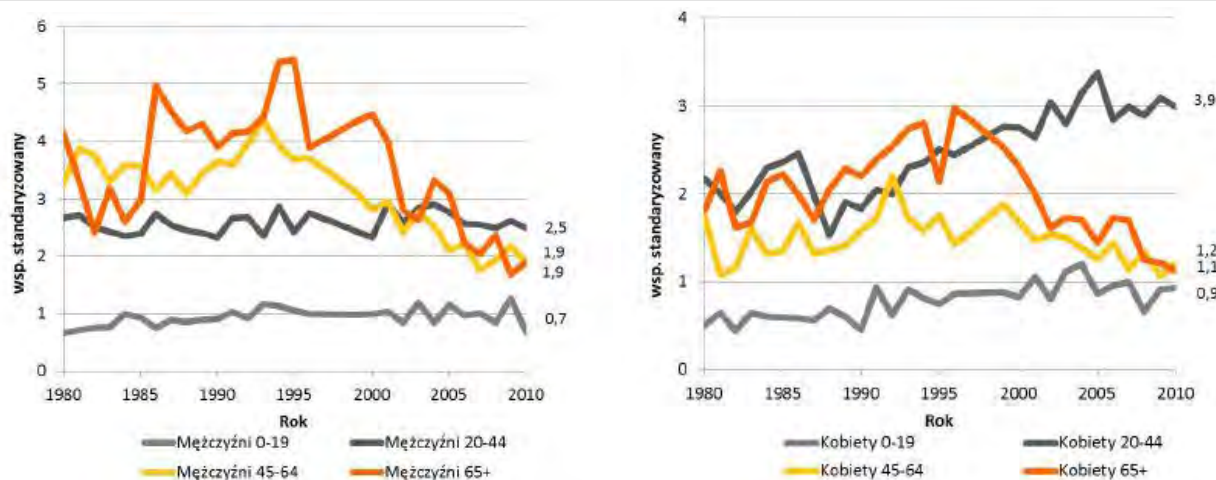
Zachorowalność na chłoniaka Hodgkina w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku przedstawia zaczerpnięty ze strony Krajowego Rejestru Nowotworów (dalej KRN) rysunek poniżej.



Rysunek 1. Zachorowalność na chłoniaka Hodgkina w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku (źródło: KRN)

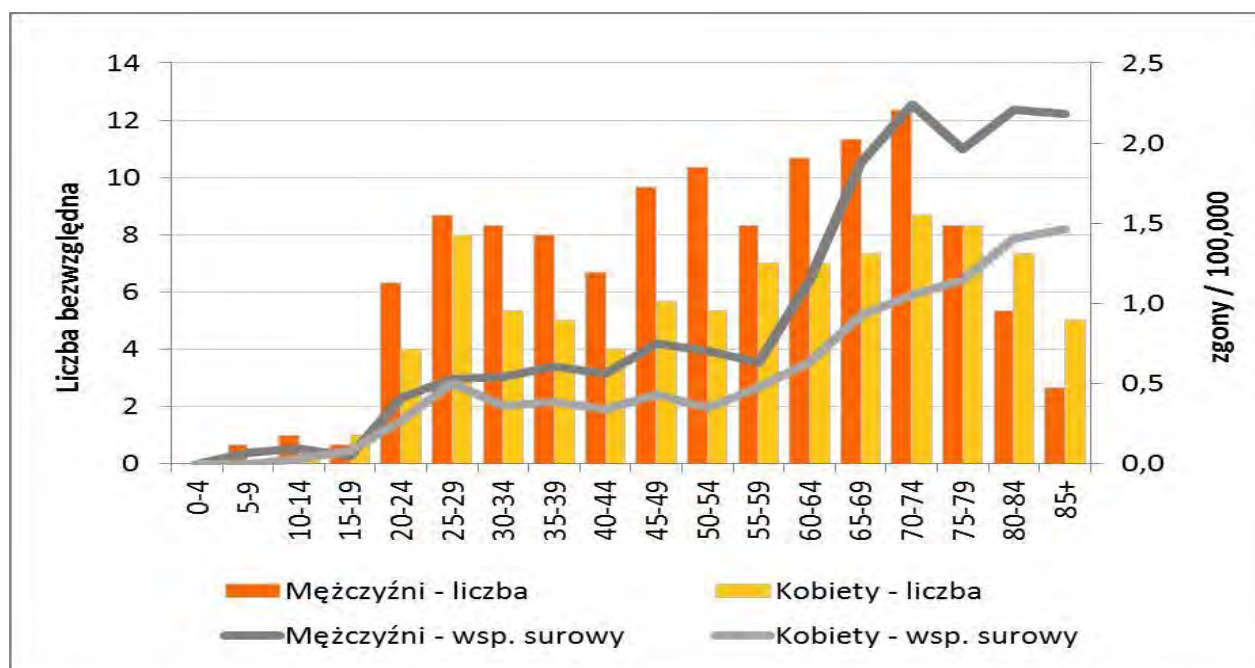
Zachorowalność na chorobę Hodgkina wykazuje odmienne tendencje wśród osób młodych i starszych: u obu płci widoczna jest stabilizacja zachorowalności u dzieci (0-19 lat) i młodych dorosłych mężczyzn (20-44 lat). Trendy zachorowalności na chłoniaka Hodgkina w Polsce w latach 1980-2010 w wybranych grupach wieku, przedstawia rysunek 1 poniżej

² <http://onkologia.org.pl/chloniak-hodgkina-c81/> (dostęp dnia 19.07.2017 r.)



Rysunek 2. Trendy zachorowalności na chłoniaka Hodgkina w Polsce w latach 1980-2010 w wybranych grupach wieku (źródło: KRN)

Przedstawiona na rysunku poniżej zaczerpnięta ze stron KRN umieralność na chłoniaka Hodgkina w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku wskazuje, że umieralność utrzymuje się na stałym poziomie między 20 a 60 rokiem życia, po czym w kolejnych dekadach życia zwiększa się. Współczynniki umieralności są nieco wyższe u mężczyzn.



Rysunek 3. Umieralność na chłoniaka Hodgkina w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku (źródło: KRN)

W tabeli poniżej zestawiono najnowsze dane dotyczące liczby zachorowań i zgonów z powodu nowotworów zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C81 – tj. choroba Hodgkina w Polsce w latach 2010-2014 w podziale na płeć oraz grupy wiekowe, udostępnione w bazie on-line przez KRN³.

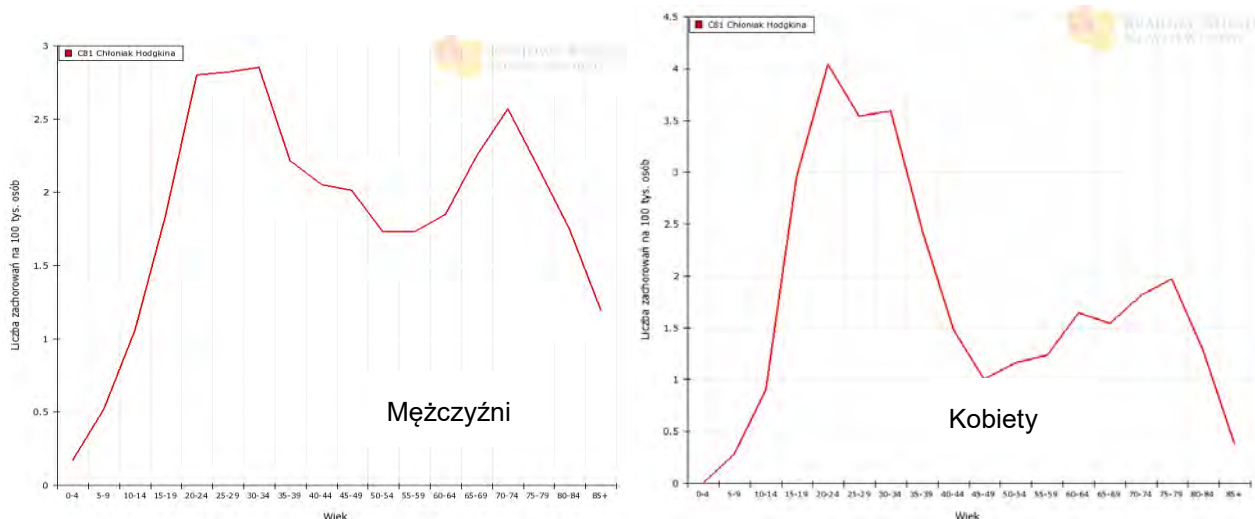
Tabela 6. Zachorowania i zgony na HL w Polsce w latach 2010-2014 w podziale na płeć oraz grupy wiekowe na podstawie danych z KRN

ROK	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+	Suma
Zachorowania																			
Ogółem																			
2010	3	9	12	55	98	96	103	55	42	38	51	37	37	22	17	20	6	5	706
2011	1	6	21	54	101	117	100	68	31	41	42	45	44	24	29	26	17	2	769
2012	3	4	21	45	86	106	108	58	44	37	45	47	36	26	20	30	11	1	728
2013	2	10	20	59	101	82	79	74	50	41	28	34	46	40	40	22	12	2	742
2014	0	9	20	58	80	101	120	81	50	24	34	51	52	34	32	19	14	7	786
Mężczyźni																			
2010	3	6	5	18	47	42	44	19	28	26	32	21	17	11	12	7	1	4	343
2011	1	2	11	27	41	52	37	40	16	28	23	25	21	12	15	14	8	1	374
2012	3	3	13	19	35	49	51	26	25	26	29	21	19	14	7	14	7	0	361
2013	2	7	14	22	38	41	35	40	28	28	13	21	25	24	17	7	6	1	369
2014	0	7	9	21	34	42	62	37	30	13	21	33	24	17	17	4	2	3	376
Kobiety																			
2010	0	3	7	37	51	54	59	36	14	12	19	16	20	11	5	13	5	1	363
2011	0	4	10	27	60	65	63	28	15	13	19	20	23	12	14	12	9	1	395
2012	0	1	8	26	51	57	57	32	19	11	16	26	17	12	13	16	4	1	367
2013	0	3	6	37	63	41	44	34	22	13	15	13	21	16	23	15	6	1	373
2014	0	2	11	37	46	59	58	44	20	11	13	18	28	17	15	15	12	4	410
Zgony																			
Ogółem																			
2010	0	0	1	2	10	15	15	15	8	15	15	12	19	16	19	12	7	8	189
2011	0	0	0	2	5	13	25	10	7	9	13	15	14	18	14	13	14	5	177
2012	0	0	0	2	7	18	13	7	7	7	10	13	15	12	26	23	20	4	184
2014	0	0	1	2	4	16	5	9	15	6	13	18	17	21	23	18	7	1	176
Mężczyźni																			
2010	0	0	1	1	8	6	12	9	5	10	14	5	8	8	9	7	3	5	111
2011	0	0	0	0	1	8	15	4	4	5	9	10	6	14	10	8	7	3	104
2012	0	0	0	0	2	12	6	6	6	5	3	9	16	10	10	9	9	0	103
2013	0	0	0	0	6	11	5	4	6	5	5	7	10	10	13	12	8	0	102
2014	0	0	1	1	1	11	4	4	13	5	6	11	10	11	10	7	3	1	99
Kobiety																			

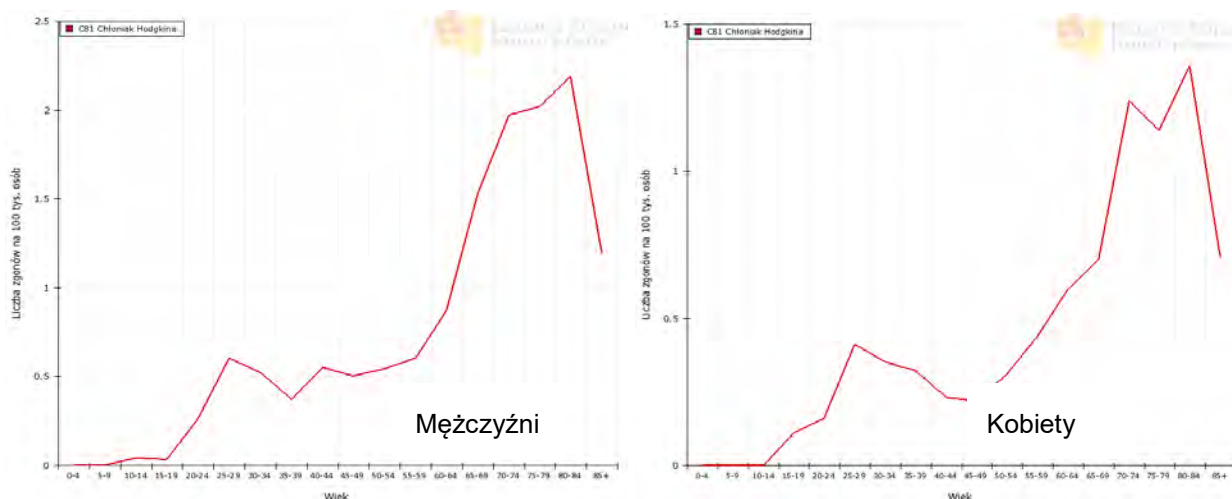
³ onkologia.org.pl/raporty/(dostęp dnia 19.07.2017 r.)

2010	0	0	0	1	2	9	3	6	3	5	1	7	11	8	10	5	4	3	78
2011	0	0	0	2	4	5	10	6	3	4	4	5	8	4	4	5	7	2	73
2012	0	0	0	0	1	6	5	3	5	1	5	8	9	7	8	9	11	6	84
2013	0	0	0	2	1	7	8	3	1	2	5	6	5	2	13	11	12	4	82
2014	0	0	0	1	3	5	1	5	2	1	7	7	7	10	13	11	4	0	77

Na rysunkach poniżej przedstawiono wygenerowane w bazie KRN wykresy przedstawiające współczynniki zachorowania na nowotwory zakwalifikowane do kodu ICD-10 C81 w Polsce w latach 2010-2014 wg wieku, odpowiednio dla mężczyzn i kobiet.



Na rysunkach poniżej przedstawiono wygenerowane w bazie KRN wykresy przedstawiające współczynniki umieralności z powodu nowotworów zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C81 w Polsce w latach 2010-2014 wg wieku, odpowiednio dla mężczyzn i kobiet.



Rokowanie

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

1. Dla stadium I i II :

- Guz śródpiersia zajmujący > 1/3 maksymalnego wymiaru poprzecznego klatki piersiowej, lub guz w innej okolicy w największym wymiarze minimum 10 cm
- Zajęcie narządów pozalimfatycznych
- OB > 50 mm po 1h, gdy nie ma objawów ogólnych, a > 30 mm po 1h przy współistnieniu objawów ogólnych

- d) Zajęcie minimum 3 grup węzłów chłonnych
- e) Objawy ogólne

2. Dla stadium III i IV :

- a) Stężenie albuminy w osoczu < 4 g/dl
- b) Stężenie Hb < 10,5 g/dl
- c) Płeć męska
- d) Wiek minimum 45 lat
- e) IV stopień zaawansowania klinicznego
- f) Liczba leukocytów minimum 15 000/ μ l
- g) Liczba limfocytów < 600/ μ l, lub < 8%

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

Zastosowanie drugiej linii leczenia w postaci chemioterapii i auto-transplantacji może prowadzić do długotrwałych remisji - wyleczenia (w okresie 30 lat od zastosowanej terapii skojarzonej ryzyko drugiego nawrotu w HL wzrasta o 1% rocznie). Jednakże

Na podstawie aktualnej literatury wskazuje się, że u ok. 70 - 90% pacjentów z rozpoznaną chorobą Hodgkina dochodzi do wyleczenia po zastosowaniu chemioterapii indukcyjnej (w okresie 30 lat od zastosowanej terapii skojarzonej ryzyko drugiego nawrotu w HL wzrasta o 1% rocznie).

Jednakże, u około 10-30% pacjentów (w zależności od czynników rokowniczych i rodzaju zastosowanej chemioterapii +/- RT) dochodzi do nawrotu/progresji choroby (leczenie kończy się niepowodzeniem), i to w krótkim czasie po zastosowaniu terapii (w ciągu pierwszych 3 lat od zainicjowania leczenia).

Z tego ok. 75%, po zastosowaniu chemioterapii reindukcyjnej uzyska drugą remisję całkowitą lub częściową i otrzyma chemioterapię wysokodawkową i auto-transplantację komórek. Połowa z tych pacjentów będzie wyleczona, ale nadal pozostanie 50% pacjentów u których pojawiają się kolejne nawroty.

Ostatecznie ok. 25 % po chemioterapii reindukcyjnej i 50% po chemioterapii wysokodawkowej i aut-SCT będzie wymagało dalszego leczenia.

Mediana przeżycia pacjentów odpornych/nawrotowych po zastosowanym przeszczepieniu nie przekracza 2/3 lat.

Niestety nie są do końca poznane czynniki rokownicze, które pozwoliłyby przewidzieć z wysokim prawdopodobieństwem niepowodzenie terapii. Dlatego kładzie się obecnie nacisk na zwiększenie liczby badań u chorych po niepowodzeniu wcześniejszych terapii, w celu poszukiwania nowych podejść terapeutycznych

Jak wynika z przedstawionych powyżej danych liczbowych, pomimo leczenia może dojść do oporności, progresji lub wznowy. Stosowane opcje terapeutyczne dotyczące opornego/nawrotowego HL zaprezentowano w dalszej części opracowania.

[Źródło: Szczekiel k 2012, Paszkiewicz-Kozik 2015].

Leczenie

Planując terapię należy wziąć po uwagę stopień zaawansowania choroby oraz czynniki pogarszające rokowanie. We wczesnych stopniach zaawansowania, u chorych z postacią klasyczną chłoniaka Hodgkina leczenie polega na podaniu chemioterapii doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna (ABVD) w połączeniu z radioterapią z ograniczeniem do miejsc pierwotnie zmienionych (IFRT). Wiele publikacji obok ABVD wymienia chemioterapię Stanford V (Bleomycyna; Doksorubicyna; Etopozyd; Mechloretamina; Prednizon; Winblastyna; Winkrystyna) w połączeniu z IFRT. W licznych ośrodkach stosowana jest chemioterapia BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon) u chorych do 60 r.ż., bez radioterapii, jeśli zmiany resztkowe nie przekraczają objętości 2,5 cm, lub w przypadku prawidłowego wyniku PET. Niektóre dane wskazują też na zastosowanie 2 cykli BEACOPP, a następnie 2 cykli ABVD w połączeniu z radioterapią.

Chemioterapia ABVD może być zastąpiona programem MOPP (mechloretamina, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon), u chorych w starszym wieku ze współistniejącymi chorobami układu krążenia, lub układu

oddechowego. Kwalifikacja chorego do chemioterapii radykalniej nie wyklucza zastosowania radioterapii jako leczenia uzupełniającego w przypadkach niecałkowitej regresji.

W przypadku wystąpienia nawrotów/oporności najczęściej stosuje się chemioterapię wysokodawkową wspomaganą autologicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych. Przed auto-SCT podaje się ≥ 2 cykle chemioterapii II rzutu (ESHAP, ICE, DHAP, IGEV, GVD, mini-BEAM)⁴, której celem jest uzyskanie przynajmniej częściowej odpowiedzi na leczenie. Wybór schematu zależy w głównej mierze od ośrodka leczącego i obecnie nie ma przyjętego standardu postępowania wśród chorych z nawrotowym/opornym HL.

Chorzy, którzy nie kwalifikują się do auto-SCT, powinni mieć zastosowane leczenie skojarzone – chemioterapia i radioterapia.

W przypadku chorych niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii, można zastosować leczenie paliatywne (gemcytabina, bendamustyna, winblastyna) \pm RT oraz po co najmniej dwóch liniach leczenia brentuksymab vedotin

[Źródło: Szczeklik 2015, ESMO 2014]

3.2. Układowy anaplastyczny chłoniak z dużych komórek (ICD-10: C C84.6; C84.7)

Definicja

Układowy anaplastyczny chłoniak z dużych komórek (*systemic anaplastic large cell lymphoma* – ALCL) należy do chłoniaków nieziarniczych T-komórkowych i z komórek NK (ICD10: C84⁵), grupy chorób nowotworowych z charakterystycznym klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadium zróżnicowania komórek prawidłowych. (Szczeklik 2012)

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

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

Szacuje się, że ok 60% ALCL stanowią ALK+, które cechują się lepszą wyleczalnością niż ALK-.

[Źródło: Szczeklik 2012, BCSH 2011, PTOK 2011 ALCL]

Komentarz AOTMiT

W nazwie programu lekowego „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)” znajduje się odniesienie do kodu ICD-10: C84.5 - Inne i nieokreślone chłoniaki T, natomiast treść programu lekowego odnosi się do układowych anaplastycznych chłoniaków z dużych komórek, które w klasyfikacji WHO znajdują pod kodem ICD-10: C C84.6 i C84.7.

Wynika to najprawdopodobniej z uwagi zamieszczonej przez WHO przy kodzie ICD-10: C84.5, która wskazuje, że jeśli wspomniano o pochodzeniu specyficznego chłoniaka z komórek T należy użyć kodu bardziej szczegółowego⁶.

Epidemiologia

Wśród wszystkich chorób nowotworowych układu chłonnego częstość występowania chłoniaków z komórek T i NK nie przekracza kilkunastu procent i różni się w poszczególnych regionach świata.

ALCL ALK-dodatni występuje głównie u osób przed 30 r.ż. i stanowi 3% chłoniaków nieziarniczych u dorosłych, 10-20% u dzieci. (Kurczab 2011) Badania wskazują na częstsze zachorowania na ten typ ALCL wśród mężczyzn. Z kolei typ ALK- występuje głównie u osób w średnim i starszym wieku. Szczyt zachorowań odnotuje się między 40, a 65 r.ż. i nie wykazuje on korelacji z płcią.

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

4 ESHAP - arabinozyd cytozynowy, cysplatyna, etopozyd, metylprednizolon; ICE – etopozyd, ifosfamid, karboplatyna; DHAP - darabinozyd cytozynowy, cysplatyna, deksametazon; IGEV – gemcytabina, ifosfamid, prednizolon, winorelbina; GVD – gemcytabina; winorelbina; darabinozyd cytozynowy; mini-BEAM - Arabinozyd cytozynowy, etopozyd, karmustyna; melfalan.

⁵ <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C81-C96> (dostęp: 19.07.2017)

⁶ <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C81-C96> (dostęp: 20.07.2017)

Zachorowania i zgony na nowotwory zakwalifikowane do kodu ICD-10 C84 - Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T w Polsce w latach 2010-2014 w podziale na płeć oraz grupy wiekowe przedstawia tabela poniżej, sporządzona na podstawie danych KRN⁷.

Tabela 7. Zachorowania i zgony na nowotwory zakwalifikowane do kodu ICD-10 C84 w Polsce w latach 2010-2014 w podziale na płeć oraz grupy wiekowe na podstawie danych z KRN

ROK	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+	Suma
Zachorowania																			
Ogółem																			
2010	1	0	2	4	2	6	8	8	8	14	19	41	36	17	23	22	13	2	226
2011	4	3	2	3	3	3	7	6	7	16	24	18	33	25	40	23	9	11	237
2012	2	4	0	3	6	3	5	7	10	15	23	30	36	32	25	24	16	1	242
2013	0	3	2	0	1	3	10	9	5	8	11	37	34	33	15	27	23	6	227
2014	1	1	2	1	3	9	5	4	14	16	17	39	37	35	25	31	27	13	280
Mężczyźni																			
2010	0	0	1	2	1	5	6	5	5	9	12	30	23	10	12	12	6	1	140
2011	1	3	2	3	2	3	4	5	4	13	14	11	19	17	24	15	7	4	151
2012	2	4	0	1	2	3	3	4	6	9	17	19	20	15	16	11	10	0	142
2013	0	3	2	0	0	3	5	6	3	7	7	26	20	18	11	17	13	1	142
2014	0	0	1	1	3	5	4	2	7	11	9	22	22	18	14	12	16	5	152
Kobiety																			
2010	1	0	1	2	1	1	2	3	3	5	7	11	13	7	11	10	7	1	86
2011	3	0	0	0	1	0	3	1	3	3	10	7	14	8	16	8	2	7	86
2012	0	0	0	2	4	0	2	3	4	6	6	11	16	17	9	13	6	1	100
2013	0	0	0	0	1	0	5	3	2	1	4	11	14	15	4	10	10	5	85
2014	1	1	1	0	0	4	1	2	7	5	8	17	15	17	11	19	11	8	128
Zgony																			
Ogółem																			
2010	0	0	1	1	1	2	0	2	1	4	10	12	13	8	12	9	11	4	91
2011	0	0	0	0	0	1	1	2	2	8	9	15	16	14	20	10	10	3	111
2012	1	0	0	2	1	2	0	0	4	6	10	15	15	9	6	16	15	6	108
2013	0	0	1	1	0	1	2	0	1	1	7	16	13	10	5	19	10	4	91
2014	1	0	0	0	0	1	2	1	6	3	8	14	11	9	20	21	10	5	112
Mężczyźni																			
2010	0	0	0	1	0	1	0	1	1	4	8	7	8	4	5	5	9	3	57
2011	0	0	0	0	0	1	0	1	2	5	6	13	13	9	14	5	7	2	78
2012	0	0	0	1	0	0	0	0	3	5	7	9	9	5	4	8	6	2	59
2013	0	0	0	1	0	1	2	0	1	0	7	13	8	7	4	10	4	1	59
2014	1	0	0	0	0	1	2	1	5	2	6	8	6	6	13	10	7	1	69
Kobiety																			
2010	0	0	1	0	1	1	0	1	0	0	2	5	5	4	7	4	2	1	34
2011	0	0	0	0	0	0	1	1	0	3	3	2	3	5	6	5	3	1	33
2012	1	0	0	1	1	2	0	0	1	1	3	6	6	4	2	8	9	4	49

⁷ onkologia.org.pl/raporty/(dostęp dnia 19.07.2017 r.)

2013	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	3	5	3	1	9	6	3	32
2014	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	6	5	3	7	11	3	4	43

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

[Źródło: Kurczab 2011, BCSH 2011, Szczeklik 2012, ITLP 2008].

Rokowanie

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

[Źródło: Kurczab 2011]

Leczenie

Metoda leczenia zależy od typu histologicznego chłoniaka, jego stopnia zaawansowania, oraz obecności czynników rokowniczych na początku choroby. ALCL należą do chłoniaków agresywnych, a więc cechuje je znaczna chemiowrażliwość. U pacjentów z ALCL ALK+ zaleca się chemioterapie 6–8 cyklami według programu CHOP co 21 dni, która umożliwi uzyskanie remisji choroby u około 80% chorych. Dlatego standardem postępowania w ALCL ALK+ jest odstąpienie od auto-HSCT jako konsolidacji pierwszej linii leczenia i pozostawienie tej opcji jedynie w przypadku nawrotów po uprzednim zastosowaniu drugiej linii leczenia opartej na schematach zawierających związki platyny⁸: ICE (etopozyd, karboplatyna, ifosfamid), DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna), ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna). Leczenie postaci ALK- powinno przebiegać według strategii przyjętej dla PTCL NOS (chłoniaki z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślone).

U chorych, którzy nie uzyskali CR po chemioterapii pierwszej linii, należy rozważyć zastosowanie alternatywnej chemioterapii, zwykle opartej na schematach zawierających związki platyny. Po zastosowaniu 2–4 cykli takiego leczenia chorego należy kwalifikować do auto-HSCT. Pacjenci, u których intensywna chemioterapia i auto-HSCT nie są możliwe do przeprowadzenia ze względu na wiek, stan ogólny lub choroby towarzyszące, powinni być poddani chemioterapii alternatywnej w stosunku do tej, jaka była zastosowana w pierwszej linii. Przeprowadzenie allo-HSCT rozważa się jedynie u chorych młodszych (< 55. rż.) w kolejnym nawrocie choroby i po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia ratunkowego za pomocą auto-HSCT.

Duże nadzieje na dalszą poprawę wyników leczenia u chorych na ALCL wiąże się z zastosowaniem przeciwciał anti-CD30 (brentuksymab vedotin), anti-CD25 (daklizumab), anti-CD4 (zanolimumab).

[Źródło: PTOK 2013 - Chłoniaki rozlane z dużych komórek B; Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK]

⁸ Zalecenia PTOK 2013 - Chłoniaki rozlane z dużych komórek B

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Na podstawie danych przekazanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia dnia 20.07.2017 r. w tabeli poniżej przedstawiono zestawienie liczby pacjentów <18 r.ż. (wg unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem głównym ICD-10 C81 oraz C84.5., którym udzielano w poszczególnych latach świadczeń finansowanych ze środków publicznych.

Otrzymane dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Liczba pacjentów <18 r.ż. z rozpoznaniem głównym ICD-10 C81 oraz C84.5., którym udzielano w poszczególnych latach świadczeń finansowanych ze środków publicznych

Rok	Liczba unikalnych nr PESEL z rozpoznaniem głównym ICD-10 C81	Liczba unikalnych nr PESEL z rozpoznaniem głównym ICD-10 C84.5	Suma
2012	245	14	259
2013	257	15	272
2014	239	15	254
2015	237	10	247
2016	247	5	252
2017	152	2	154

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie liczebności populacji docelowej przez ankietowanych ekspertów klinicznych.

Tabela 9. Oszacowania ekspertów klinicznych dotyczące liczebność pacjentów <18 r.ż w analizowanym wskazaniu

Eksperci	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Oporne i nawrotowe postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T) < 18 r.ż.			
Prof. dr hab. Jan Styczyński (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej)	ok 10-20 pacjentów (z postacią oporną/nawrotową <18 r.ż)	ok 10-20 pacjentów w wieku <18 r.ż	oszacowanie własne
Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski (Kierownik Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego, Dyrektor Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie)	C81 <19 r.ż.: 87, (nawrotowych: 22) ALCL <19 r.ż. (15% C84.5): 0.75, (nawrotowych 0.3)	12% 25%	http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor oraz oszacowanie własne

4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

4.1. Informacje podstawowe o ocenianej interwencji

Tabela 10. Charakterystyka ocenianej interwencji - produktu leczniczego zawierającego brentuksymab vedotin

Nazwa, postać farmaceutyczna, dawka	Adcetris 50 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Substancja czynna	Brentuksymab vedotin
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe; inne leki przeciwnowotworowe; przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC12
Droga podania	Wlew dożylny
Oceniane wskazanie	Leczenie pacjentów w ramach programu lekowego: „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)” bez ograniczeń wieku.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarniczym (chłoniakiem Hodgkina, ang. <i>Hodgkin's lymphoma</i> , HL) CD30+: 1. po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku (ang. <i>autologous stem cell transplant</i> , ASCT) lub 2. po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia. ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem ziarniczym CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT (patrz punkt 5.1). ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (ang. <i>systemic anaplastic large cell lymphoma</i> , sALCL).
Mechanizm działania	Brentuksymab vedotin jest koniugatem przeciwciała i leku (ang. <i>antibody drug conjugate</i> , ADC), który transportuje lek przeciwnowotworowy powodujący wybiórczo apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30. Dane niekliniczne sugerują, że aktywność biologiczna brentuksymabu vedotin wynika z procesu wielostopniowego. Wiązanie ADC do CD30 na powierzchni komórek zapoczątkowuje internalizację kompleksu ADC-CD30, który następnie przenika do przestrzeni lizosomalnej. W obrębie komórki poprzez rozkład proteolityczny uwalniana jest pojedyncza substancja czynna MMAE. Wiązanie MMAE z tubuliną rozrywa sieć mikrotubuli w obrębie komórki, indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego i powoduje apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30.
Dawkowanie	Zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. W przypadku wznowienia leczenia u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie HL lub sALCL, u których wcześniej uzyskano odpowiedź na leczenie produktem ADCETRIS, zalecana dawka początkowa wynosi 1,8 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Leczenie można ewentualnie wznowić stosując ostatnią dawkę tolerowaną przez pacjenta
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 października 2012 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 października 2016 r.
Status leku sierocego	Tak 15.01.2009, we wskazaniach: w leczeniu pacjentów z chłoniakiem Hodgkina i w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt Adcetris został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

Źródło: ChPL Adcetris

Komentarz AOTMiT

Produkt leczniczy Adcetris, zgodnie z decyzją Komisji Europejskiej, uzyskał warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Warunki oraz terminy na ich realizację przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Zobowiązania podmiotu odpowiedzialnego w ramach przyznania warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Adcetris oraz terminy ich realizacji (ChPL Adcetris)

Opis	Termin
Należy dostarczyć kolejne wyniki ogólnego przeżycia dla pacjentów włączonych do badania SG035-004, w tym subanalizę dla pacjentów o masie ciała ≥ 100 kg. Dane należy przedstawić w odniesieniu do danych historycznych z grup kontrolnych.	Roczne raporty dla badania SC035-004 do roku 2016 lub do chwili, gdy liczba danych dla ogólnego przeżycia będzie wystarczająco duża (ogólne przeżycie stwierdzone na poziomie przynajmniej 50%), którekolwiek nastąpi wcześniej.
Należy dostarczyć wyniki prowadzonego obecnie nieinterwencyjnego badania dotyczącego bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu (ang. <i>Post-Authorisation Safety Study, PASS</i>) na grupie pacjentów z HL i sALCL (badanie MA25101).	Druga analiza etapowa: w ramach rocznego przedłużenia na rok 2017. Raport końcowy: 31/12/2020
Przeprowadzić badanie z jednym ramieniem w podobnej populacji pacjentów jak populacja pacjentów z sALCL, oceniające odsetek odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi, odsetek (drugiego) ASCT i dane z subpopulacji (z włączeniem, ale niekoniecznie ograniczone do stanu i wieku pacjentów z ALK) w oparciu o protokół badania uzgodniony z CHMP (badanie C25006).	Raport końcowy: 1. kw. 2021
Przeprowadzić badanie z jednym ramieniem w populacji pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie HL niekwalifikujących się do ASCT, oceniające odsetek odpowiedzi, PFS, OS, odsetek pacjentów poddanych procedurze kwalifikacji do przeszczepu i bezpieczeństwa (n= około 60 pacjentów) w oparciu o protokół badania uzgodniony z CHMP.	Raport końcowy: 2. kw. 2017

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

W poniższej tabeli zebrano informacje o stanowiskach Rady Przejrzystości Agencji oraz rekomendacjach Prezesa Agencji w zakresie zasadności finansowania ze środków publicznych przedmiotowej interwencji w ww. wskazaniu – tj. w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarniczym (chłoniakiem Hodgkina) oraz z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek.

Tabela 12. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 136/2015 z dnia 26 października 2015 roku	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin), 50 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fio ka, kod EAN: 5909991004545, we wskazaniach: 1. leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarniczym (chłoniakiem Hodgkina) CD30+: <ul style="list-style-type: none"> po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy autologiczny przeszczep komórek macierzystych lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia. 2. leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek, w ramach programu lekowego: „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”, pod warunkiem sprecyzowania zapisów programu lekowego, zgodnie z uwagami przedstawionymi w uzasadnieniu stanowiska. Rada, jednocześnie, nie akceptuje proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 83/2015 z dnia 28 października 2015 r.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin), 50 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiołka, kod EAN: 5909991004545, we wskazaniu: Choroba Hodgkina, pod warunkiem doprecyzowania kryteriów włączenia do programu lekowego, zgodnie z którymi będą to dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarniczym CD30+ po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (ASCT) szp ku lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia, u których nastąpiła progresja choroby. Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin), 50 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiołka, kod EAN: 5909991004545 we wskazaniu: układowy anaplastyczny chłoniak z dużych komórek C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T”.

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 150/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r.	Rada uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Adcetris (brentuksymab vedotin) we wskazaniu „Leczenie chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”, w ramach proponowanego programu lekowego.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 96/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r.	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Adcetris, brentuksymab vedotin, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, EAN 5909991004545, w ramach programu lekowego: „Leczenie chłoniaków CD 30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”.

Ponadto, należy nadmienić, iż w 2014 r. Ministerstwo Zdrowia zleciło na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, ze zm.) przeprowadzenie aktualnego przeglądu systematycznego dla leku Adcetris w celu stwierdzenia, czy od daty wydania Rekomendacji nr 96/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych pojawiły się nowe dowody naukowe wraz z oceną wartościującą tych dowodów, przygotowanie pogłębionej i szczegółowej weryfikacji analizy ekonomicznej załączonej do wniosku o objęcie refundacją brentuksymabu vedotin, również pod kątem nowego zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wyliczenie ceny progowej dla zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka i dokonanie analizy wrażliwości. Na podstawie tego zlecenia nie zostało przygotowane ani Stanowisko Rady Przejrzystości, ani Rekomendacja Prezesa AOTMiT

4.3. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie zarówno z polskimi jak i zagranicznymi wytycznymi praktyki klinicznej dotyczącymi postępowania w leczeniu chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem Hodgkina lub układowym anaplastycznym chłoniakiem z dużych komórek, nie ma obecnie ustalanego protokołu postępowania u pacjentów z oporną/nawrotową postacią choroby. Wytyczne wskazują, że wybór formy leczenia u tych pacjentów uzależniony jest od wcześniejszego leczenia i cech nawrotu.

W warunkach polskiej praktyki klinicznej, zastosowanie brentuksymabu vedotin w ramach programu lekowego może być rozważone u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu uprzedniego ASCT lub po przynajmniej dwóch wcześniejszych chemioterapiach gdy ASCT czy wielolekowa chemioterapia nie stanowiły opcji leczenia. Podobne leczenie można zastosować w przypadku pacjentów z opornym/nawrotowym chłoniakiem anaplastycznym, jednakże u tych pacjentów wcześniejsza sekwencja leczenia nie jest dokładnie określona.

Ze względu na zalecane w rekomendacjach klinicznych zindywidualizowane podejście do wyboru I i kolejnych linii leczenia u pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem Hodgkina i chłoniakiem anaplastycznym, problematyczne jest precyzyjne określenie technologii opcjonalnych dla brentuksymabu vedotin. Ponadto, brak jest wytycznych praktyki klinicznych skierowanych do populacji pacjentów poniżej 18 r.ż.

Opierając się na wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, jako technologie opcjonalne dla brentuksymabu vedotin można wskazać rekomendowane schematy chemioterapii w leczeniu opornych postaci chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego:

- **DHAP** (cisplatyna, cytarabina, deksametazon),
- **ESHAP** (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna),
- **ASHAP** (doksorubicyna, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna),
- **ICE** (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd), oraz na gemcytabinie:
- **IGEV** (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina),
- **GVD** (gemcytabina, winorelbina, pegylowana doksorubicyna),
- **GDP** (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna),
- **BEAM** (karmustyna, etopozyd, arabinozyd cytozyny, melfalan).

5. Opinie ekspertów

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano opinię od 2 ekspertów – prof. dr hab. Jana Styczyńskiego (Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej) oraz prof. dr hab. n. med. Jana Walewskiego (kierownika Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego, Dyrektor Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie)

Tabela 13. Opinie ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję w sprawie zasadności zmian dawkowania w programie lekowym „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”

Ekspert	Opinia
Prof. dr hab. Jan Styczyński (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej)	„Proponowane schematy dawkowania są uzasadnione”
Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski (Kierownik Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego, Dyrektor Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie)	„Proponowane dawkowanie BV jest podobne do dawkowania zastosowanego w badaniu St. Jude Children’s Research Hospital, Memphis, TN, fazy II (Flerlage 2016) obejmującym uprzednio nieleczone dzieci (n=16) z HL, w którym BV podstawiono w miejsce winkrystyny w programie chemioterapii wielolekowej. BV był podawany w dniach 1, 8, 15 w pierwszych 2 cyklach 28-dniowych, następnie w dniach 1, 8 kolejnych 4 cykli. Jest to badanie farmakokinetyczne, które obejmuje inną populację dzieci (pierwsza linia leczenia) niż w proponowanych wskazaniu (nawrót/oporność), trudno więc ekstrapolować wyniki na tę sytuację, ale ten sposób dawkowania, podobnie jak sposób wymieniony w ChPL, są generalnie dobrze tolerowane u dzieci i nie zaobserwowano sygnałów alarmowych co do bezpieczeństwa. AUC oraz Cmax u dzieci są niższe niż u dorosłych. Nie jest mi znane uzasadnienie, dlaczego sposób dawkowania BV przewidziany dla stosowania przeciwciała w ramach programu chemioterapii wielolekowej miałby być zastosowany także w monoterapii.”

6. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Celem odnalezienia rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do zasadności stosowania brentuksymabu vedotin w dawce 1,2 mg/kg m.c. co 7 lub 14 dni w leczeniu populacji pacjentów < 18 r.ż z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina lub z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek, przeszukano następujące źródła:

- NICE (*The National Institute for Health and Care Excellence*),
- NHMRC (*National Health and Medical Research Council*),
- SIGN (*The Scottish Intercollegiate Guidelines Network*),
- Trip Data Base,
- Medycyna Praktyczna,
- wydawnictwo Termedia,
- Medline via PubMed,
- Embase via Ovid,

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 17.07.2017 r. Nie odnaleziono rekomendacji dedykowanych populacji pediatrycznej. Przedstawione poniżej wytyczne odnoszą się do leczenia pacjentów powyżej 18 r. Nie odnaleziono w nich informacji odnoszących się do schematu dawkowania brentuksymabu vedotin.

Tabela 14. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dla HL

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN 2017 Stany Zjednoczone</p>	<p>W przypadku oporności na leczenie potwierdzonej biopsją zalecana jest terapia systemowa drugiego rzutu. W dalszym leczeniu, w przypadku dalszej oporności choroby, stosuje się HDT/ASCR (ang. <i>autologous stem cell rescue</i>) ± ISRT (ang. <i>involved site radiation therapy</i>) lub tylko ISRT, jeśli istnieją przeciwwskazania do HDT/ASCR, ewentualnie w połączeniu z dodatkową terapią systemową. Pacjenci, którzy leczeni byli poprzez HDT/ASCR mogą w ramach leczenia podtrzymującego przyjmować brentuksymab vedotin przez rok, a w momencie stwierdzenia nawrotu lub progresji opcją terapeutyczną jest niwolumab (poziom rekomendacji 2A). Brentuksymab vedotin stanowi opcje terapeutyczną dla pacjentów po niepowodzeniu HDT/ASCR lub po niepowodzeniu co najmniej 2 wcześniejszych schematów chemioterapii.</p> <p>W przypadku nawrotu zalecana jest w terapia systemowa drugiego rzutu (uzupełniona HDT/ASCR i ISRT w wyselekcjonowanej grupie chorych), a następnie leczenie takie, jak w HL opornym na leczenie, w tym terapia brentuksymabem vedotin przez rok,</p> <p>Brak danych wskazujących na przewagę którejkolwiek formy leczenia u pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie postacią chłoniaka Hodgkina. W tej grupie pacjentów rekomendowany jest brentuksymab vedotin, a także schematy chemioterapii systemowej drugiego rzutu: bendamustyna, C-MOPP (cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon), DHAP (deksametazon, cisplatyna, wysokie dawki cytarabiny), ESHAP (etopozyd, metyloprednizon, wysokie dawki cytarabiny), GCD (gemcytabina, karboplatyna, deksametazon), GVD (gemcytabina, winorelbina, doksorubicyna), ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd), IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina), MINE (etopozyd, ifosfamid, mesna, mitoksantron), mini-BEAM (karmustyna, cytarabina, etopozyd, melfalan).</p> <p>Wybór formy leczenia u pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie postacią chłoniaka Hodgkina uzależniony jest od wcześniejszego leczenia i cech nawrotu. Zalecane jest podejście zindywidualizowane.</p>
<p>AHS 2017 Kanada</p>	<p><u>Drugi lub kolejny nawrót:</u></p> <p>W przypadku pacjentów z kolejnym nawrotem można zastosować IFRT, jeśli nawrót jest zlokalizowany we wcześniej nienaświetlanym miejscu. U pacjentów objawowych zalecana jest paliatywna chemioterapia (GDP, COPP, ChIVPP, CEPP, winblastyna). Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych można rozważyć tylko u zmotywowanych pacjentów o dobrym stanie ogólnym w wieku <60 lat, chemiowrażliwych, u których czas do nawrotu wynosi >1 rok od czasu terapii wysokodawkowej i autologicznego przeszczepu.</p> <p>W przypadku pacjentów z drugim lub kolejnym nawrotem choroby, u których zawiodła chemioterapia (ABVD lub BEACOPP*) oraz ASCT, można rozważyć zastosowanie brentuksymabu vedotin.</p> <p>* Bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon.</p>
<p>ESMO 2014 Europa</p>	<p>Zastosowanie brentuksymabu vedotin stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentów, u których doszło do niepowodzenia ASCT. Alternatywnym rozwiązaniem jest zakwalifikowanie pacjentów do badań klinicznych.</p> <p>U pacjentów po wielokrotnych nawrotach, u których brak jest innych opcji terapeutycznych, akceptowalny poziom remisji, satysfakcjonująca jakość życia oraz wydłużone przeżycie mogą być osiągnięte dzięki monoterapii paliatywnej z zastosowaniem gemcytabiny lub bendamustyny oraz/lub miejscowego RT.</p> <p>Do rozważenia jest również zastosowanie w tej grupie chorych brentuksymabu vedotin, który jest stosowany w leczeniu nawrotu HL po zastosowaniu co najmniej dwóch linii leczenia, nie będących kandydatami do wysokodawkowej chemioterapii z następującym po niej ASCT.</p>
<p>PTOK 2013 Polska</p>	<p>Chemioterapia</p> <p>W przypadku nawrotu lub opornej postaci HL standardem postępowania jest zastosowanie alternatywnej chemioterapii. Z uwagi na brak badań randomizowanych trudno wskazać protokół chemioterapii, który miałby zdecydowaną przewagę nad pozostałymi. Najczęściej stosuje się schematy oparte na cisplatynie tj.: DHAP (cisplatyna, cytarabina, deksametazon), ESHAP (etopozyd, metyloprednizon, cytarabina, cisplatyna), ASHAP (doksorubicyna, metyloprednizon, cytarabina, cisplatyna), ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd), oraz na gemcytabinie: IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina), GVD (gemcytabina, winorelbina, pegylowana doksorubicyna), GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna)</p> <p>Dobór leczenia drugiej linii zależy od doświadczenia ośrodka, stanu klinicznego pacjenta, obecności chorób współistniejących, rodzaju stosowanego leczenia pierwszej linii (skumulowana dawka antracyklin i bleomycyny) oraz od poprzedzającej radioterapii. W przypadku nieosiągnięcia przynajmniej PR należy zmienić protokół. Jeżeli odpowiedź zostanie uzyskana po zastosowaniu 2–4 cykli leczenia ratunkowego, chorego należy zakwalifikować do wysokodawkowanej chemioterapii, najczęściej według schematu BEAM (karmustyna, etopozyd, Ara-C, melfalan), wspomaganej autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych.</p> <p>Zastosowanie Allo-SCT u chorych z HL jest przedmiotem kontrowersji, głównie ze względu na wysoką śmiertelność okołoprzeszczepową. U niektórych chorych ze względu na wiek lub schorzenia współistniejące istnieją przeciwwskazania do auto-HSCT i/lub allo-HSCT. W tej grupie stosuje się</p>

	<p>konwencjonalną chemioterapię, ewentualnie w skojarzeniu z radioterapią.</p> <p>Późny nawrót - można wykorzystać ponownie leki zastosowane w leczeniu pierwszej linii. Można zastosować nowe leki, najlepiej w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Brentuksymab vedotin jest przeciwciałem chimerowym. U chorych z nawrotowym/opornym HL po niepowodzeniu wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej auto-HSCT ogólny odsetek odpowiedzi po zastosowaniu brentuksymabu wynosił 75%, a CR 34%.W rekomendacji z 2011 r. terapia z BV nie była wymieniana.</p>
<p>BCSH 2013</p> <p>Wie ka Brytania</p>	<p>1. W przypadku oporności pierwotnej można wykonać ponowną biopsję, a następnie zaleca się chemioterapię, która nie wykazuje oporności krzyżowej ± RT. Następnie w zależności od odpowiedzi metabolicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • całkowita (możliwa również częściowa przy kryteriach CT, ale zalecane jest podejście PET) - należy zastosować ASCT, • brak odpowiedzi całkowitej, należy ponownie zastosować chemioterapię, która nie powoduje oporności krzyżowej (może zawierać BV lub bendamustynę) ± RT. Następnie w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> a) uzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi metabolicznej, należy przeprowadzić ASCT lub alloSCT (RIC-alloSCT jest zalecanym postępowaniem u młodszych pacjentów z chorobą chemiowrażliwą po niepowodzeniu ASCT), b) progresji choroby, należy zastosować ponownie chemioterapię, która nie powoduje oporności krzyżowej (możne zawierać BV lub bendamustynę) ± RT. <p>2. W przypadku podejrzenia nawrotu zaleca się wykonanie ponownej biopsji. Przy wyniku pozytywnym – należy przeprowadzić ponowną ocenę stopnia zaawansowania nowotworu:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) u pacjentów z zaawansowaniem choroby na poziomie IA-IIA (u których zanotowano niepowodzenie terapii w pierwotnych miejscach leczenia i którzy nie mieli wykonanego RT) zaleca się RT lub chemioterapię, która nie powoduje oporności krzyżowej ± RT. Następnie w zależności od odpowiedzi metabolicznej postępuje się tak samo jak w przypadkach oporności pierwotnej. b) u pozostałych pacjentów, należy postępować zgodnie ze schematem leczenia w przypadkach pierwotnie opornych na leczenie i braku całkowitej odpowiedzi metabolicznej.
<p>DKG 2013</p> <p>Niemcy</p>	<p>W przypadku nawrotu lub progresji, gdy istnieje możliwość wykonania przeszczepu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci do 60 r.ż .bez poważnych chorób współistniejących oraz po 60 r.ż. w dobrej kondycji fizycznej oraz bez ciężkich chorób współistniejących powinni otrzymać HDT z następującym po niej ASCT. - progresja choroby po terapii ratunkowej – alternatywą dla HDT jest terapia ratunkowa substancjami niewykazującymi oporności krzyżowej np.: IGEV po DHAP. Alternatywą może być również terapia brentuksymabem vedotin; - pacjenci z późnym nawrotem (przynajmniej 1 rok) po ASCT mogą zostać poddani kolejnemu ASCT. <p>Terapie alternatywne do transplantacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wybrani chorzy ze zlokalizowanym późnym nawrotem, bez nieswoistych objawów, w dobrym stanie ogólnym mogą alternatywnie do ASCT zostać poddani RT. Pacjenci z nawrotem po dwóch cyklach chemioterapii i naświetlaniu we wcześniejszych stadiach oraz pacjenci z nawrotem po RT mogą otrzymać intensywną, konwencjonalną chemioterapię (np.: BEACOPP poniżej 60 r.ż.) i RT. Pacjenci niekwalifikujący się do przeszczepu powinni otrzymywać terapię paliatywną brentuksymabem vedotin, chemioterapię lub RT. Jest to przede wszystkim zalecenie dla pacjentów po wielokrotnych nawrotach. Zalecanym rozwiązaniem dla tej grupy pacjentów jest włączenie ich do badań klinicznych.
<p>NICE 2017</p>	<p>Brentuksymab vedotin jest rekomendowany w jako opcja terapeutyczna w leczeniu chłoniaka Hodgkina CD30+ u dorosłych pacjentów po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych i pooperacyjnych</p> <p>Brentuksymab vedotin jest rekomendowany do stosowania a w ramach Cancer Drugs Fund w jako opcja terapeutyczna w leczeniu chłoniaka Hodgkina CD30+ u dorosłych pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - z nawrotem lub opornością po przynajmniej dwóch poprzednich terapiach - u których nie przeprowadzono autologicznego przeszczepu komórek macierzystych lub nie stosowano chemioterapii wielolekowej.

Tabela 15. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dla ALCL

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN 2016</p> <p>Stany Zjednoczone</p>	<p>W przypadku drugiej linii leczenia lub kolejnej terapii należy zastosować w zależności od tego czy pacjent:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>jest kandydatem do HDT</u> (high-dose therapy): badanie kliniczne (preferowane), bendamustyna, belinostat, brentuksymab vedotin przy układowym ALCL, z wyłączeniem pierwotnego, skórniego ALCL, DHAP (deksametazon, cisplatyna, cytarabina), ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), dostosowanej dawki EPOCH, GDP (gemcytabina, deksametazon, cis platyna), GemOx (gemcytabina, oksaliplatyna), ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd), pralatreksat, romidepsyna

	- nie jest kandydatem do HDT (high-dose therapy): badanie kliniczne (preferowane), alemtuzumab, bendamustyna, belinostat, bortezomid, brentuxymab vedotin przy układowym ALCL, z wyłączeniem pierwotnego, skórno ALCL, dostosowanej dawki EPOCH, gemcytabina, pralatreksat, romidepsyna
ESMO 2015 Europa	W przypadku nawrotu ALCL wskazane jest podawanie brentuksymabu vedotin bez względu na status ALK. Terapia brentuksymabem vedotin może służyć jako pomost dla pacjentów kwalifikujących się do alloSCT.
PTOK 2013 Polska	Metoda leczenia zależy od typu histologicznego chłoniaka, jego stopnia zaawansowania, oraz obecności czynników rokowniczych na początku choroby. ALCL należą do chłoniaków agresywnych, a więc cechuje je znaczna chemiowrażliwość. U pacjentów z ALCL ALK+ zaleca się chemioterapie 6–8 cyklami według programu CHOP co 21 dni, która umożliwia uzyskanie remisji choroby u około 80% chorych. Dlatego standardem postępowania w ALCL ALK+ jest odstępianie od auto-HSCT jako konsolidacji pierwszej linii leczenia i pozostawienie tej opcji jedynie w przypadku nawrotów po poprzednim zastosowaniu drugiej linii leczenia opartej na schematach zawierających związki platyny ⁹ : ICE (etopozyd, karboplatyna, ifosfamid), DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna), ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna) Leczenie postaci ALK– powinno przebiegać według strategii przyjętej dla PTCL NOS (chłoniaki z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślone). U chorych, którzy nie uzyskali CR po chemioterapii pierwszej linii, należy rozważyć zastosowanie alternatywnej chemioterapii, zwykle opartej na schematach zawierających związki platyny. Po zastosowaniu 2–4 cykli takiego leczenia chorego należy kwalifikować do auto-HSCT. Pacjenci, u których intensywna chemioterapia i auto-HSCT nie są możliwe do przeprowadzenia ze względu na wiek, stan ogólny lub choroby towarzyszące, powinni być poddani chemioterapii alternatywnej w stosunku do tej, jaka była zastosowana w pierwszej linii. Przeprowadzenie allo-HSCT rozważa się jedynie u chorych młodszych (< 55. rż.) w kolejnym nawrocie choroby i po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia ratunkowego za pomocą auto-HSCT. Duże nadzieje na dalszą poprawę wyników leczenia u chorych na ALCL wiąże się z zastosowaniem przeciwciał anti-CD30 (brentuksymab vedotin), anti-CD25 (daklizumab), anti-CD4 (zanolimumab).
BCSH 2013 Wielka Brytania	W przypadku nawrotu choroby zaleca się stosowanie schematów chemioterapii opartych na platynie lub innych terapiach ratunkowych tj. brentuksymab vedotin . U pacjentów z chorobą chemiowrażliwą należy rozważyć wykonanie przeszczepu.
AHS 2017	Brentuksymab vedotin można rozważyć u tych pacjentów z chłoniakiem anaplastycznym CD30 +, u których nie uzyskano odpowiedzi na początkową chemioterapię.
NICE 2017	Rekomendacja w przygotowaniu. Publikacja planowana jest w październiku 2017 r.

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Adcetris (brentuksymab vedotin), we wskazaniu: oporny i nawrotowy chłoniak Hodgkina i chłoniak anaplastyczny z dużych komórek, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/> (NICE)
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/> (SMC)
- Walia – <http://www.awmsg.org/> (AWMSG)
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/> (NCPE)
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> (CADTH)
- Francja – <http://www.has-sante.fr/> (HAS)
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/> (ZiN)
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> (G-BA) oraz <https://www.iqwig.de/> (IQWiG)
- Australia – <http://www.health.gov.au> (PBAC)
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz> (PTAC).

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.07.2017 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego *Adcetris*, a także *brentuximabum vedotinum* / *brentuximab vedotin*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne i 4 rekomendacje negatywne dla terapii BV we wskazaniu HL oraz 3 rekomendacje pozytywne i 2

⁹ Zalecenia PTOK 2013 - Chłoniaki rozlane z dużych komórek B

rekomendacje negatywne dla terapii BV we wskazaniu ALCL. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyści wynikające z leczenia. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak wystarczających dowodów wskazujących na skuteczność oraz brak efektywności kosztowej.

Wskazać należy, iż wszystkie rekomendacje odnoszą się do populacji generalnej lub osób dorosłych. W żadnej rekomendacji nie wskazuje się jako populacji docelowej dzieci.

Tabela 16. Rekomendacje refundacyjne dla leku Adcetris (brentuksymab vedotin)

Organizacja, rok	Wskazanie	Decyzja
SMC 2014 Szkocja	(HL) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie HL po ASCT lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowią opcji leczenia.	Pozytywna
	(ALCL) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie sALCL.	Negatywna
AWMSG 2013 Walia	(HL) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotowego lub opornego HL CD30+, po ASCT lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowią opcji leczenia.	Negatywna
	(ALCL) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie ALCL.	Negatywna
HAS 2013 Francja	(HL) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotowego lub opornego HL CD30+, po ASCT lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia.	Pozytywna
	(ALCL) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie ALCL.	Pozytywna
pCODR 2013 Kanada	(HL) w leczeniu chorych na nawrotowego lub opornego HL po ASCT, u których stan sprawności w skali ECOG wynosi 0-1	Pozytywna
	(HL) w leczeniu chorych na nawrotowego lub opornego HL, po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowią opcji leczenia.	Negatywna
	(ALCL) w leczeniu chorych na sALCL po niepowodzeniu co najmniej jednej chemioterapii wielolekowej, u których stan sprawności w skali ECOG wynosi 0-1	Pozytywna
NCPE 2014 Irlandia	(HL) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie CD30+ HL, po niepowodzeniu przynajmniej jednego ASCT.	Negatywna
PBAC 2014/2015 Australia	(HL) w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie HL po ASCT.	Negatywna

	(ALCL) leczenie nawrotowego lub opornego sALCL u chorych kwalifikujących się do dalszej układowej terapii ratującej	Pozytywna
CED 2015 Kanada	(HL) w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie HL po ASCT lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach u pacjentów, nie kwalifikujących się do ASCT	Negatywna

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Analiza kliniczna

7.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Na potrzeby identyfikacji opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących zasadności stosowania brentuksymabu vedotin w dawce 1,2 mg/kg m.c. co 7 lub 14 dni w leczeniu populacji pacjentów < 18 r.ż z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina oraz z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek, w dniu 11.07.2017 przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie następujących baz informacji medycznej:

- MEDLINE przez platformę PubMed;
- Embase przez Ovid;
- The Cochrane Library.

Strategii wyszukiwania badań wtórnych i pierwotnych nie zawężano ze względu na wiek pacjentów, typ publikacji i schemat dawkowania brentuksymabu vedotin. Wspomniane parametry uwzględniono na etapie selekcji badań, kierując się następującymi kryteriami:

Tabela 17. Kryteria selekcji badań wtórnych i pierwotnych do przeglądu systematycznego

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja*	Pacjenci poniżej 18 r.ż z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina lub z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek	Pacjenci \geq 18 r.ż, pacjenci nowozdiagnozowani, typ chłoniaka inny niż wskazany w kryteriach włączenia
Interwencja*	Brentuksymab vedotin stosowany w dawce 1,2 mg/kg mc. co 7 lub 14 dni	Brentuksymab vedotin w dawce innej 1,2 mg/kg m.c.
Komparator	Nie ograniczono	-
Punkty końcowe	Nie ograniczono	-
Typ publikacji	Przegląd systematyczny z lub bez metaanalizy; badania kliniczne, opisy przypadków.	Publikacje dostępne w formie abstraktu konferencyjnego, artykuły pogładowe, wytyczne kliniczne i refundacyjne (wykonano niezależny przegląd rekomendacji), publikacje w języku innym niż polski lub angielski.

* Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego spełniały także badania z populacją mieszaną (do których włączano zarówno pacjentów dorosłych jak oraz młodzież i dzieci), jeżeli w publikacji wyodrębniono schemat dawkowania zgodny z wnioskiem (1,2 mg/kg m.c. co 7 lub 14 dni) dla pacjentów poniżej 18 r.ż.

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

Spośród 854 rekordów po weryfikacji tytułów i abstraktów oraz usunięciu duplikatów do analizy pełnych tekstów włączono 8 publikacji.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję, odnaleziono 2 publikacje, które spełniały pierwotnie zdefiniowane kryteria włączenia do przeglądu:

- **Mikles 2014** - opis przypadku opublikowany w *Jurnal of Pediatric Hematology/Oncology* w 2014 r. Opis dotyczy 3-letniego chłopca z nawrotowym sALCL. Pacjent początkowo leczony był metotreksatem zgodnie z badaniem EICHNL (*European Inter-group cooperation on childhood and adolescent Non Hodgkin*). Następnie poddany został m.in. terapii ICE (ifosfamidem, karboplatiną, etopozydem), auto-HSCT, fludarabiną, bosulfanem, globuliną antytymocytarną oraz allo-HSCT. W wyniku nawrotów i choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD), zdecydowano się rozpocząć leczenie brentuksymabem vedotin w cotygodniowej dawce 1.2 mg/kg. Po drugiej dawce BV rozpoznano u pacjenta polineuropatię ruchową II stopnia. Normalizacja parametrów i polepszenie stanu zdrowia trwało miesiąc. Po tym czasie zdecydowano się na kontynuowanie

leczenia BV ale przy zmniejszonej dawce 1 mg/kg. Po 3 cotygodniowych dawkach pacjent osiągnął całkowitą remisję (CR), która w momencie powstawania raportu trwała 15 miesięcy.

- **Przegląd systematyczny Cochrane 2016**, którego wyniki wskazują na ograniczenia dostępnych dowodów naukowych w zakresie stosowania brentuksymabu vedotin w leczeniu chłoniaków CD30+ u pacjentów <18 r.ż.. Autorzy nie odnaleźli badań RCT i kontrolowanych badań klinicznych porównujących terapię brentuksymabem vedotin z terapią konwencjonalną w leczeniu dzieci z chłoniakami różnego typu (w tym HL i ALCL). Wyszukiwania przeprowadzonego przez Cochrane nie zawężano ze względu na stopień zaawansowania choroby, wcześniejsze leczenie i schemat dawkowania. Strategię wyszukiwania do przeglądu Cochrane przeprowadzono w 2014 r.,

Wyniki przeglądu Cochrane 2016 potwierdzają niską wiarygodność dostępnych danych klinicznych naukowych w przedmiotowym zleceniu. W wyszukiwaniu przeprowadzonym przez Agencję nie odnaleziono, poza wspomnianym wyżej opisem przypadku 3-letniego pacjenta, badań klinicznych o wyższej wiarygodności (z grupą kontrolną lub jednoramiennych), w których populację główną stanowiliby pacjenci poniżej 18 r.ż z HL i ALCL leczeni brentuksymabem vedotin w dawce 1,2 mg/kg m.c. co 7 lub 14 dni.

Wobec ograniczonej jakości odnalezionych danych klinicznych, kryteria włączenia do przeglądu rozszerzono do badań z populacją mieszaną (do których włączano zarówno pacjentów dorosłych jak oraz młodzież i dzieci), jeżeli w publikacji wyodrębniono schemat dawkowania zgodny z wnioskiem (1,2 mg/kg m.c.) dla pacjentów poniżej 18 r.ż., nawet jeśli wyniki i wnioski prezentowano dla populacji generalnej.

Rozszerzone kryteria włączenia w zakresie ocenianego wskazania spełniała 1 publikacja:

- **Moskowitz 2015**, nierandomizowane, jednoramienne, otwarte badanie II fazy, do którego włączono 45 pacjentów ≥ 12 r.ż. (mediana wieku wyniosła 31 lat, zakres: 13-65) z nawrotowym lub opornym HL po niepowodzeniu chemioterapii. Wszyscy pacjenci otrzymywali brentuksymab w dawce 1.2 mg/kg w dniach 1, 8 i 15 w dwóch 28-dniowych cyklach. Po zakończeniu leczenia brentuksymabem vedotin pacjenci mieli wykonywane badanie PET. Pacjenci, u których uzyskano ujemny wynik PET kierowani byli do zabiegu HDT/ASCT, natomiast pacjenci ze stwierdzonymi nieprawidłowościami w badaniu PET otrzymywali chemioterapie. Po zastosowaniu brentuksymabu vedotin 27% pacjentów uzyskało negatywny wynik PET.

Na potrzeby procesu decyzyjnego, w ramach informacji uzupełniających **dotatkowo** włączono:

- publikację **Flerlage 2016**, której celem była ocena farmakokinetyki i bezpieczeństwa cotygodniowej dawki 1.2 mg/kg brentuksymabu vedotin w populacji pediatrycznej (n=16) z chłoniakiem Hodgkina. Badanie nie spełniało kryteriów włączenia do przeglądu Agencji ze względu na populację pacjentów nowozdiagnozowanych, uprzednio nie leczonych. Jednakże z uwagi na ograniczoną jakość odnalezionych dowodów naukowych oraz zgodność stosowanej dawki brentuksymabu vedotin w niniejszym badaniu ze zdefiniowanymi kryteriami włączenia, zdecydowano się przedstawić to badanie w niniejszym opracowaniu.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji informacji został zamieszczony w rozdz. 9.2. „Diagram PRISMA”. Przyczyny wykluczenia badań z opracowania znajdują się w rozdz. 11. *Publikacje wykluczone z wyszukiwania na podstawie pełnych tekstów.*

7.1.2. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa

Tabela 18. Charakterystyka i wyniki badań włączonych do analizy głównej

Badanie	Metodyka	Wyniki	Wnioski
Badania wtórne			
Cochrane 2016	<p>Typ badania: przegląd systematyczny</p> <p>Cel: ocena skuteczności i wpływu na jakość życia terapii przeciwciałami monoklonalnymi w leczeniu chłoniaków u dzieci</p> <p>Interwencja: przeciwciała monoklonalne (m.in brentuksymab vedotin)*</p> <p>Kryteria włączenia: kontrolowane badania randomizacją i kontrolowane badania kliniczne porównujące terapię przeciwciałami monoklonalnymi z terapią</p>	<p>Nie odnaleziono badań spełniających kryteria selekcji do przeglądu.</p> <p>Autorzy przeanalizowali 27 publikacji poświęconych bezpieczeństwu i tolerancji dwóch terapii: rytuksymabu i brentuksymabu vedotin u dzieci z różnymi typami chłoniaka. Przeanalizowano dodatkowe badania (z niższych poziomów</p>	<p>W tej chwili nie można wyciągnąć wniosków opartych na dowodach dotyczących praktyki klinicznej. Badania fazy I i II wykazują pozytywny wpływ stosowania terapii przeciwciałami monoklonalnymi w leczeniu chłoniaków u dzieci. Potrzebne są dodatkowe badania w celu oceny i wdrażania terapii przeciwciałami monoklonalnymi w chłoniakach</p>

	<p>konwencjonalną w leczeniu dzieci z chłoniakiem.</p> <p>Strategia: wyszukiwanie przeprowadzono 8 października 2014 r. Przeszukano bazę Cochrane Central Register of Controlled Trials (do roku 2014), bazę MEDLINE przez platformę PubMed (od 1945 r. do października 2014 r.), bazę EMBASE (od 1980 r. do października 2014 r.) przeszukano także referencje do powiązanych artykułów, abstrakty konferencyjne z SIOP, ASCO i ASH dla badań od 2009 do 2013 r.), portal WHO oraz bazę ClinicalTrials.gov dla badań w toku.</p>	<p>klasyfikacji niż określonych w ramach kryteriów włączenia), które wykazały, że leczenie przeciwciałami jest bezpieczne w leczeniu dzieci i jest dobrze tolerowane. Co więcej, wydaje się pozytywnie wpływać na współczynniki przeżycia.</p>	<p>wieku dziecięcego.</p>
Badania pierwotne			
Mikles 2014	<p>Typ badania: opis przypadku</p> <p>Interwencja: brentuksymab vedotin podawany w dawce 1.2 mg/kg co 7 dni.</p> <p>Populacja: 3-letni pacjent z nawrotowym sALCL, po niepowodzeniu uprzedniej chemioterapii, auto-SCT i allo-SCT.</p>	<p>Normalizacja parametrów i polepszenie stanu zdrowia nastąpiło po miesiącu stosowania BV w dawce 1.2 mg/kg. Po tym czasie zdecydowano się na kontynuowanie leczenia BV ale po zmniejszeniu dawki do 1 mg/kg. Po 3 cotygodniowych dawkach pacjent osiągnął całkowitą remisję. Na dzień powstawania raportu, pacjent był 640 dni od allo-HSCT i 7 miesięcy od zakończenia terapii BV. PET nie wykazywał żadnych objawów czynnej choroby, Pacjent przez rok otrzymał łącznie 16 dawek leku BV podawanych co 3 tygodnie.</p>	<p>Brentuksymab vedotin stanowi skuteczną alternatywę dla chemioterapii w leczeniu pacjentów z chłoniakami CD30+</p>
Moskowitz 2015	<p>Typ badania: jednoramiennie, otwarte badanie II fazy</p> <p>Cel badania: ocena wykonalności i aktywności terapii ratunkowej brentuksymabem vedotin, po którym następowało podanie ICE (ifosfamid, karpolatyna, etopozyd) z wykorzystaniem PET.</p> <p>Identyfikacja czynników wpływających na leczenie BV.</p> <p>Interwencja: BV podawany w dawce 1.2 mg/kg 1, 8 i 15 dnia cyklu. Po 2 cyklach wykonywano badanie PET:</p> <ul style="list-style-type: none"> - jeśli wynik negatywny to poddawani byli HDT/ASCT; - jeśli pozytywny to poddawano ich terapii ICE (2 cykle); następnie ponownie badanie PET: wynik negatywny – HDT/ASCT; wynik pozytywny – decyzja lekarza (w badaniu zostali poddani HDT/ASCT). <p>Populacja: pacjenci ≥ 12 r.ż. z nawrotowym lub opornym HL po niepowodzeniu chemioterapii z zastosowaniem doksorubicyny.</p> <p>Liczba pacjentów: 45</p> <p>Mediana wieku: 31 (zakres 13–65)</p>	<p>Analiza czynników ryzyka nie wykazała wpływu na odpowiedź na terapię ratunkową brentuksymabem vedotin (badano wpływ m.in. wieku, nawrotu/oporności w ciągu roku, wielkości węzła chłonnego ≥ 5 cm).</p> <p>27% pacjentów miało negatywny wynik PET, u 96% osiągnięto zmniejszenie guza po terapii BV.</p> <p>2-letnie przeżycie wolne od zdarzeń wynosi 92% oraz 91% odpowiednio dla pacjentów z negatywnym PET po leczeniu BV oraz leczonych BV a potem ICE.</p>	<p>Brentuksymab vedotin, stosowany zarówno jako jedyna terapia oraz jako terapia przed ICE, skutkowało u większości badanych negatywnym wynikiem badania PET. Jest dobrze tolerowany jako terapia stosowana przed HDT/ASCT. Nie wykazano istotnej różnicy w wyleczeniu w zależności od ilości terapii ratunkowych (BV vs BV -> ICE).</p>
Informacje uzupełniające			
Flerlage 2016	<p>Typ badania: badanie I fazy, farmakokinetyczne</p> <p>Cel: Ocena farmakokinetyki cotygodniowego stosowania BV w dawce</p>	<p>ADC AUC i Cmax w badanej populacji pediatrycznej były niższe niż te raportowane w populacji dorosłych (25 i 11%</p>	<p>Stosowanie brentuksymabu vedotin w dawce zarówno 1.2 mg/kg co tydzień jak i 1.8 mg/kg</p>

	<p>1.2 mg/kg, immunogenności i bezpieczeństwa w populacji pediatrycznej</p> <p>Interwencja: BV podawany w dawce 1.2 mg/kg 1, 8 i 15 dnia pierwszych dwóch cykli, a następnie 1 i 8 dnia czterech kolejnych cykli.</p> <p>Badaną farmakokinetykę porównywano z tą raportowaną dla populacji dorosłych otrzymujących BV w dawce 1.8 mg/kg w cyklach co 3 tygodnie.</p> <p>Populacja: pacjenci \leq 18 lat <u>z nowo zdiagnozowanym</u> chłoniakiem Hodgkina wysokiego ryzyka.</p> <p>Liczba pacjentów: 16</p>	<p>dla dawki 1.2 mg/kg oraz 35 i 16% dla dawki 1.8 mg/kg). Otrzymane wyniki związane są z wyższym klirensiem ADC (46%, $p < 0.001$) u dzieci niż u dorosłych.</p>	<p>co 3 tygodnie jest dla populacji pediatrycznej również bezpieczne jak w populacji pacjentów dorosłych</p>
--	---	---	--

* Wyszukiwania nie ograniczono w zakresie dawki brentuksymabu vedotin

Z przeglądu systematycznego wykluczano publikacje, w których brentuksymab vedotin stosowany był w dawce 1,8 mg/kg m.c., nie mniej jednak poniżej przedstawiono odnalezione badania, w których brentuksymab vedotin stosowano w dawce zgodnej z zarejestrowaną w populacji mieszanej (tj. zawierającej zarówno pacjentów dorosłych jak oraz młodzież i dzieci)

Chłoniak Hodgkina:

- **Kahraman 2014** - badanie retrospektywne, jednoramienne. Mediana wieku pacjentów w badaniu wynosiła 38,5 lat (zakres od 17 do 48 lat);
- **Salihoglu 2014** - badanie retrospektywne, jednoramienne. Mediana wieku pacjentów w badaniu wynosiła 26 lat (zakres od 13 do 62 lat);
- **Yang 2014** - badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne. Mediana wieku pacjentów w badaniu wynosiła 30 lat (zakres od 16 do 57 lat).
- **Zinzani 2013** - badanie retrospektywne, obserwacyjne, jednoramienne. Mediana wieku pacjentów w badaniu wynosiła 27,5 lat (zakres od 12 do 66 lat).
- **Younes 2012** - badanie prospektywne, jednoramienne, wielośrodkowe. Mediana wieku pacjentów w badaniu wynosiła 31 lat (zakres od 15 do 77 lat).
- **Perrot 2016** - badanie retrospektywne. Mediana wieku pacjentów w badaniu wynosiła 30 lat (zakres od 14 do 78 lat).

Układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek.

- **Pro 2012** - badanie prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne. Mediana wieku pacjentów w badaniu wynosiła 52 lata (zakres od 14 do 76 lat).

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

Ograniczenia przedstawionych dowodów

W publikacji Flerlage 2016 populacja włączona do badania była niezgodna z programem lekowym, tj. dzieci z nowozdiagnozowanym HL bez uprzedniego leczenia. Ponadto farmakokinetykę i bezpieczeństwo dawki 1.2 mg/kg brentuksymabu vedotin porównywano ze standardową dawką 1.8 mg/kg, z tym że dane dla dawki 1.8 mg/kg u dzieci uzyskano na zasadzie symulacji.

W publikacji Moskowitz 2015, brentuksymab vedotin oceniano jako pierwszą terapię ratunkową przed ASCT, natomiast program lekowy zakłada stosowanie BV po niepowodzeniu ASCT lub 2 wcześniejszych terapiach.

7.1.3.Przegląd rejestru badań klinicznych

Na potrzeby identyfikacji dodatkowych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Adcetris (brenksymab vedotin) w ocenianym wskazaniu w dniu 18.07.2017 r. przeprowadzono przegląd rejestru badań klinicznych: ClinicalTrials.gov.

W przeglądzie rejestru badań uwzględniono kryterium populacji (pacjenci z chłoniakiem Hodgkina oraz z układowym chłoniakiem anaplastycznym poniżej 18 r.ż) oraz interwencji (brentuksymab vedotin w dawce 1,2 mg/kg mc.)

Odnalezione w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badania w toku przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Badania w toku odnalezione rejestrze badań klinicznych ClinicalTrials.gov

Badanie	Metodyka
NCT02398240	<p>Typ badania: nierandomizowane, jednoramienne, otwarte</p> <p>Populacja: dzieci, młodzieży i młodych dorosłych we wszystkich etapach nowozdiagnozowanego chłoniaka Hodgkina. Kryteria włączenia obejmują pacjentów w wieku od 1 do 29 lat.</p> <p>Interwencja: brentuksymabu vedotin w skojarzeniu z chemioterapią w dawce 1.2 mg/kg co 15 dni</p> <p>Cel: ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej i poziomu odpowiedzi na leczenie</p> <p>Data rozpoczęcia: marzec 2015</p> <p>Przewidywana data zakończenia: grudzień 2018 r.</p> <p>Sponsor: Mitchell Cairo, New York Medical College</p> <p>https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02398240?cond=brentuximab&age=0&draw=1&rank=2</p>
NCT01508312	<p>Typ badania: nierandomizowane, w grupach równoległych, otwarte</p> <p>Populacja: dzieci, młodzieży i dorosłych z nawrotowym/opornym chłoniakiem Hodgkina Kryteria włączenia obejmują pacjentów w wieku od 12 do 72 lat.</p> <p>Interwencja: brentuksymabu vedotin w dawce 1.2 mg/kg w dniach 1, 8 i 15 każdego cyklu 28-dniowego (2 cykle)</p> <p>Cel: ocena czy zastosowanie 2 cykli brentuksymabu vedotin może zastąpić schemat chemioterapii ICE przed autologicznym przeszczepem komórek macierzystych (ASCT) w przypadku nawracającego i opornego HL.</p> <p>Data rozpoczęcia: styczeń 2012</p> <p>Przewidywana data zakończenia: wrzesień 2017.</p> <p>Sponsor: Memorial Sloan Kettering Cancer Center</p> <p>https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01508312?cond=brentuximab&age=0&draw=3&rank=9</p>

7.1.4. Dodatkowe informacje

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Adcetris

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

U pacjentów leczonych brentuksymabem vedotin może nastąpić reaktywacja wirusa Johna Cunninghama (JC) powodująca postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) i zgon. Zgłaszano przypadki PML u pacjentów, którzy otrzymali ten produkt leczniczy po kilku wcześniejszych cyklach chemioterapii. PML jest rzadką chorobą demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego, powodowaną przez reaktywację latentnego wirusa JC, która zazwyczaj kończy się zgonem.

- Zapalenie trzustki

U pacjentów leczonych brentuksymabem vedotin obserwowano ostre zapalenie trzustki łącznie z przypadkami zgonów. [...] Pacjentów należy objąć ścisłą obserwacją w kierunku pojawienia się lub nasilenia istniejącego bólu brzucha, który może wskazywać na ostre zapalenie trzustki. W każdym przypadku podejrzenia ostrego zapalenia trzustki należy przerwać podawanie brentuksymabu vedotin. Jeżeli rozpoznanie ostrego zapalenia trzustki zostanie potwierdzone, należy zaprzestać stosowania brentuksymabu vedotin.

- Działanie toksyczne na płuca

U pacjentów leczonych brentuksymabem vedotin zgłaszano przypadki działania toksycznego na płuca, w tym zapalenia płuc, śródmiąższowych chorób płuc i zespołu ostrej niewydolności oddechowej. Niektóre ze zgłoszonych przypadków zakończyły się zgonem pacjenta. Chociaż nie ustalono związku przyczynowego z brentuksymabem vedotin, nie można wykluczyć ryzyka działania toksycznego na płuca. W przypadku pojawienia się lub nasilenia istniejących objawów ze strony płuc (np. kaszel, duszność), należy niezwłocznie przeprowadzić ocenę diagnostyczną, a pacjentów objąć właściwym leczeniem. Należy rozważyć przerwanie

leczenia brentuksymabem vedotin w trakcie przeprowadzania oceny diagnostycznej oraz do uzyskania poprawy objawowej.

- Ciężkie zakażenia i zakażenia oportunistyczne

U pacjentów leczonych brentuksymabem vedotin zgłaszano ciężkie zakażenia, takie jak zapalenie płuc, bakteriemia 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.

- Reakcje związane z podaniem wlewu

Zgłaszano bezpośrednie i opóźnione reakcje związane z podaniem wlewu, jak również reakcje anafilaktyczne.

Pacjentów należy objąć ścisłą obserwacją podczas podawania i po podaniu wlewu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznych podawanie brentuksymabu vedotin należy niezwłocznie i całkowicie przerwać i zastosować odpowiednie leczenie.[...].

- Zespół rozpadu guza

Po podaniu brentuksymabu vedotin zgłaszano zespół rozpadu guza (ang. tumor lysis syndrome, TLS). Ryzyko zespołu rozpadu guza zagraża pacjentom z guzami szybko proliferującymi i obciążonym dużą masą guza. [...].

- Neuropatia obwodowa

Leczenie brentuksymabem vedotin może powodować neuropatię obwodową, zarówno czuciową, jak i ruchową. Neuropatia obwodowa wywołana podaniem brentuksymabu vedotin zwykle jest skutkiem kumulacyjnej ekspozycji na ten produkt leczniczy i w większości przypadków jest odwracalna.[...].

U pacjentów należy kontrolować objawy neuropatii, takie jak niedoczulica, przeczulica, parestezje, dyskomfort, uczucie pieczenia, ból neuropatyczny lub osłabienie. Pacjenci, u których pojawiają się nowe lub nasilają się objawy neuropatii obwodowej mogą wymagać opóźnienia podania lub zmniejszenia dawki brentuksymabu vedotin bądź przerwania leczenia.

- Toksyczność hematologiczna

Po leczeniu brentuksymabem vedotin może wystąpić niedokrwistość 3. lub 4. stopnia, trombocytopenia i długotrwała (≥ 1 tydzień) neutropenia 3. lub 4. stopnia. Należy monitorować morfologię krwi przed podaniem każdej dawki tego produktu leczniczego. Jeśli rozwinie się neutropenia 3. lub 4. stopnia, patrz punkt 4.2.

- Gorączka neutropeniczna

U pacjentów leczonych brentuksymabem vedotin zgłaszano gorączkę neutropeniczną (gorączka z nieznanego przyczyny bez klinicznie lub mikrobiologicznie udokumentowanego zakażenia z bezwzględną liczbą neutrofilii $< 1,0 \times 10^9/l$, gorączka $\geq 38,5^\circ C$; patrz CTCAE wersja 3). Należy monitorować morfologię krwi przed podaniem każdej dawki tego produktu leczniczego. U pacjentów należy dokładnie kontrolować temperaturę ciała i w razie pojawienia się gorączki neutropenicznej leczyć ją zgodnie z najlepszą praktyką medyczną.

- Zespół Stevens-Johnsona i toksyczna rozplywna martwica naskórka

Po podaniu brentuksymabu vedotin zgłaszano wystąpienie zespołu Stevens-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS) i toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN). Odnotowano przypadki śmiertelne. W przypadku wystąpienia zespołu Stevens-Johnsona (SJS) lub toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (TEN) podawanie brentuksymabu vedotin należy przerwać i zastosować odpowiednie leczenie.

- Powikłania żołądkowo-jelitowe

U pacjentów leczonych brentuksymabem vedotin zgłaszano powikłania żołądkowo-jelitowe, w tym niedrożność jelit, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, neutropeniczne zapalenie okrężnicy, nadżerki, owrzodzenia, perforacje i krwawienia. Niektóre z tych powikłań zakończyły się zgonem pacjenta.

- Hepatotoksyczność

U pacjentów leczonych brentuksymabem vedotin zgłaszano przypadki toksycznego działania na wątrobę objawiającego się zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (ALAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT). Ponadto wystąpiły ciężkie przypadki hepatotoksyczności, niektóre zakończone zgonem pacjenta. Istniejące uprzednio zaburzenia czynności wątroby, choroby współwystępujące i jednoczesne przyjmowanie innych leków także mogą zwiększać ryzyko toksycznego działania na wątrobę. Przed rozpoczęciem leczenia brentuksymabem vedotin należy wykonać testy czynności wątroby, a u pacjentów otrzymujących brentuksymab vedotin regularnie monitorować czynność wątroby. U pacjentów,

u których wystąpiło toksyczne działanie na wątrobę może być konieczne opóźnienie podania, dostosowanie dawki lub przerwanie podawania brentuksymabu vedotin.

- **Hiperglikemia**

Podczas badań klinicznych zgłaszano hiperglikemię u pacjentów z podwyższonym indeksem masy ciała (ang. BMI) z cukrzycą lub bez cukrzycy w wywiadzie. U każdego pacjenta, 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 pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby jest ograniczone. Dostępne dane wskazują, że ciężkie zaburzenia czynności nerek, zaburzenia czynności wątroby oraz niskie stężenia albuminy w osoczu mogą mieć wpływ na klirens MMAE.

Działania niepożądane - podsumowanie profilu bezpieczeństwa (na podstawie ChPL)

Profil bezpieczeństwa produktu ADCETRIS oparty jest na danych dostępnych z badań klinicznych, Programu Indywidualnego Leczenia Pacjentów (ang. Named Patient Program, NPP) oraz danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość występowania działań niepożądanych opisanych poniżej oraz w tabeli nr 20 została określona na podstawie danych otrzymanych z badań klinicznych.

U pacjentów leczonych tym produktem leczniczym bardzo często występowały ciężkie zakażenia i zakażenia oportunistyczne. Najczęściej zgłaszane zakażenia oportunistyczne zgłaszane w grupie pacjentów uczestniczących w badaniach 2 i 3 fazy obejmowały półpasiec i zakażenia wirusem opryszczki.

Poważne działania niepożądane zgłaszane w populacji pacjentów uczestniczących w kluczowych badaniach 2 i 3 fazy obejmowały: zapalenie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej, ból głowy, neutropenię, trombocytopenię, zaparcia, biegunkę, wymioty, nudności, gorączkę, obwodową neuropatię ruchową, obwodową neuropatię czuciową, hiperglikemię, polineuropatię demielinizacyjną, zespół rozpadu guza i zespół Stevens-Johnsona.

Do najczęściej występujących ($\geq 20\%$) działań niepożądanych zgłaszanych w populacji pacjentów uczestniczących w kluczowych badaniach 2 i 3 fazy należały: obwodowa neuropatia czuciowa, zmęczenie, nudności, biegunka, zakażenia górnych dróg oddechowych, neutropenia i kaszel. Ponadto w populacji pacjentów uczestniczących w badaniach 2 fazy działania niepożądane występujące z częstością $\geq 20\%$ obejmowały także wymioty i gorączkę, zaś w populacji pacjentów uczestniczących w badaniach 3 fazy obwodową neuropatię ruchową.

Tabela 20. Działania niepożądane produktu leczniczego ADCETRIS (na podstawie ChPL)

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często:	Zakażenie, zakażenie górnych dróg oddechowych
Często:	Posocznica/wstrząs septyczny, półpasiec, zapalenie płuc, zakażenie wirusem opryszczki
Niezbyt często:	Zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jiroveci</i> , bakteriemia gronkowcowa
Częstość nieznana:	Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często:	Neutropenia
Często:	Niedokrwistość, trombocytopenia
Częstość nieznana:	Gorączka neutropeniczna
Zaburzenia układu immunologicznego	
Częstość nieznana:	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często:	Hiperglikemia
Niezbyt często:	Zespół rozpadu guza

Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Obwodowa neuropatia czuciowa, obwodowa neuropatia ruchowa
Często:	Zawroty głowy, polineuropatia demielinizacyjna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często:	Kaszel, duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Biegunka, nudności, wymioty, zaparcia, ból brzucha
Niezbyt często:	Ostre zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często:	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej/asparaginianowej (AlAT/AspAT)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często:	Łysienie, świąd
Często:	Wysypka
Rzadko:	Zespół Stevens-Johnsona/toksyczna rozplywna martwica naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często:	Ból mięśni, ból stawów
Często:	Ból pleców
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Zmęczenie, dreszcze, gorączka, reakcje związane z podaniem wlewu
Badania diagnostyczne	
Bardzo często:	Zmniejszenie masy ciała

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie stosowania

Dodatkowe dane o bezpieczeństwie produktu Adcetris

W dniu 22.03.2017 r. przeprowadzono wyszukiwanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Adcetris na stronach internetowych URPL, EMA, FDA.

Dodatkową informację o bezpieczeństwie produktu Adcetris odnaleziono tylko na stronie FDA. 13 stycznia 2012 r., FDA wydał komunikat bezpieczeństwa informujący opinię publiczną o 2 nowych przypadkach postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów stosujących produkt Adcetris. Z powodu poważnej natury PML, informację dodano do ulotki produktu. Ponadto, dodano nowe ostrzeżenie dotyczące stosowania preparatu Adcetris z lekiem przeciwnowotworowym – bleomycyną, ze względu na zwiększone ryzyko toksyczności płucnej.

<https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/drugsafetypodcasts/ucm287893.htm>

8. Finansowanie ze środków publicznych

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.71), produkt **Adcetris (Brentuximabum vedotinum)** stosowany jest w ramach programu lekowego „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)” (załącznik B. 77 Obwieszczenia Ministra Zdrowia).

Tabela 21. Technologie medyczne refundowane w ramach ocenianego programu lekowego zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 27 czerwca 2017 r.

Produkt leczniczy	Postać i dawka	Wielkość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Grupa limitowa: 1142.0, Brentuksymab vedotin							
Adcetris (Brentuximabum vedotinum)	proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.	5909991004545	14742,00	15479,10	15479,10	Bezpłatny

8.2. Wydatki płatnika publicznego

Wydatki płatnika publicznego oszacowano na podstawie danych DGL publikowanych na stronie internetowej NFZ. Odnośnie danych za rok 2016 należy mieć na uwadze, że termin wejścia w życie decyzji refundacyjnej odnośnie refundacji produktu leczniczego Adcetris (brentuximab vedotin) w programie „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)” to 1 maja 2016 roku, więc lek ten nie był refundowany w ciągu całego 2016 roku. Łączne wydatki NFZ na brentuximab wyniosły:

- w roku 2016 (refundacja od 1 maja 2016 r.) – 8 531 955,13 PLN (zrefundowano 560,36 opakowań leku);
- w okresie styczeń – marzec 2017 r. – 5 020 660,31 PLN (zrefundowano 330,65 opakowań leku).

Koszt za 1 mg brentuximabu oszacowany na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.71) wynosi 309,58 PLN za 1 mg (15 479,10 PLN za opakowanie). Na podstawie komunikatu DGL odnośnie wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - marzec 2017) oszacowano koszt za 1 mg brentuximabu na 303,68 PLN (15 184,01 PLN za opakowanie). Zatem koszty z komunikatu DGL można uznać za bardzo zbliżone do kosztów wynikających z Obwieszczenia MZ. W poniższych obliczeniach wykorzystano koszty oszacowane na podstawie Obwieszczenia MZ – 309,58 PLN za 1 mg brentuximabu.

W ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego zalecana dawka brentuximabu wynosi 1,8 mg/kg m.c. podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Jeśli masa ciała pacjenta przekracza 100 kg, do obliczenia dawki należy przyjąć 100 kg. Natomiast rozpatrywana zmiana dotyczy zmiany dawkowania u pacjentów w wieku poniżej 18 roku życia - zalecana dawka u pacjentów w wieku poniżej 18 roku życia wynosi 1,2 mg/kg m.c. (max 120 mg), co 7 lub 14 dni. Zatem pacjenci w wieku poniżej 18 r. ż. przyjmować będą niższą dawkę leku na jedno podanie (1,2 mg/kg m.c. zamiast 1,8 mg/kg m.c.), jednak częściej (co 7 lub 14 dnia zamiast co 21 dni).

Zgodnie z zapisami programu lekowego: „Pacjenci, u których nastąpiła stabilizacja choroby lub poprawa stanu powinni otrzymać maksymalnie do szesnastu cykli leczenia (w ciągu około roku)”.

Z powodu braku danych odnośnie średniej masy ciała pacjentów poniżej 18 r. ż. leczonych brentuximabem obliczenia wykonano dla przykładowego pacjenta o masie ciała 30, 75 oraz 100 kg, dodatkowo przedstawiono szacunkowe zmiany kosztów w przeliczeniu na 1 kg masy ciała. Obliczeń dokonano w dwóch

wariantach: na pojedyncze podanie leku (1 cykl leczenia) oraz w rocznym horyzoncie czasowym. W przypadku rocznego horyzontu czasowego przedstawiono wyniki niezależnie dla dawkowania leku w populacji poniżej 18 roku życia co 7 oraz co 14 dni. W obliczeniach bazowano na ilości zużytych mg substancji czynnej – nie uwzględniono „wastage”.

W poniższej tabeli przedstawiono koszty brentuximabu na 1 podanie leku (koszt jednej dawki – 1 cykl).

Tabela 22. Koszty brentuximabu na 1 podanie leku

Masa ciała	Dawka 1,8 mg/kg m.c.	Dawka 1,2 mg/kg m.c.
30 kg	16 717,32 PLN	11 144,88 PLN
75 kg	41 793,30 PLN	27 862,20 PLN
100 kg	55 724,40 PLN	37 149,60 PLN
1 kg	557,24 PLN	185,75 PLN

Zmiana dawkowania z 1,8 na 1,2 mg na kg m.c. wiąże się z **obniżeniem kosztu pojedynczej dawki o 13 931,10 PLN** w przypadku pacjenta o masie ciała wynoszącej 75 kg (obniżenie kosztu na 1 cykl o 185,75 PLN na każdy kilogram masy ciała).

Zatem w przypadku maksymalnie 16 cykli leczenia zmiana dawkowania z 1,8 na 1,2 mg na kg m.c. wiąże się z obniżeniem kosztu o 222 897,60 PLN w przypadku pacjenta o masie ciała wynoszącej 75 kg (obniżenie kosztu o 2 971,97 PLN na każdy kilogram masy ciała). Należy jednak zwrócić uwagę, że w przypadku dawkowania co 21 dnia 16 cykli odpowiada przyjęciu ostatniej (16) dawki w dniu 315 (zakładając pierwsze podanie w dniu 0), dla dawkowania co 14 dni ostatnia dawka przyjęta zostanie w dniu 210, natomiast dla dawkowania co 7 dni, ostatnia - 16 dawka, zostanie przyjęta w dniu 105. Zatem obliczenia uwzględniające 16 cykli leczenia odnoszą się do różnych horyzontów czasowych w zależności od częstości dawkowania – horyzont czasowy wynosi dla dawkowania co 21, 14 i 7 dni odpowiednio 315 dni, 210 dni i 105 dni.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla rocznego okresu stosowania leku. Przyjęto założenie, że pacjent jest leczony przez cały rok (365,25 dni) i przyjmuje każdą dawkę leku (compliance 100%). Przyjęto, że w czasie pełnego roku pacjenci stosujący lek co 21 dni przyjmą 18 dawek, co 14 dni przyjmą 27 dawek, co 7 dni przyjmą 53 dawki. W poniższej tabeli nie uwzględniono kosztów podania, jednak w opisie pod tabelą rozważano dwa warianty: każde podanie leku w ramach wizyty ambulatoryjnej (koszt podania – 104 PLN), każde podanie leku w ramach hospitalizacji (koszt podania – 468 PLN).

Tabela 23. Koszty rocznej terapii brentuximabem

Masa ciała	Dawka 1,8 mg/kg m.c., co 21 dni	Dawka 1,2 mg/kg m.c., co 14 dni	Dawka 1,2 mg/kg m.c., co 7 dni
30 kg	300 911,76 PLN	300 911,76 PLN	590 678,64 PLN
75 kg	752 279,40 PLN	752 279,40 PLN	1 476 696,60 PLN
100 kg	1 003 039,20 PLN	1 003 039,20 PLN	1 968 928,80 PLN
1 kg	10 030,39 PLN	10 030,39 PLN	19 689,29 PLN

W przypadku zmiany dawkowania z 1,8 mg na kg m.c., co 21 dni na 1,2 mg na kg m.c., co 14 dni nie dochodzi do zmiany kosztów związanych z refundacją brentuximabu. W przypadku kosztów podania można spodziewać się wzrostu wydatków NFZ: uwzględniając podanie leku w ramach wizyty ambulatoryjnej wzrost kosztów wyniesie 2 704 PLN, natomiast uwzględniając podanie leku w ramach hospitalizacji wzrost kosztów oszacowano na 12 168 PLN (26 dodatkowych podań w ciągu całego roku).

W przypadku zmiany dawkowania z 1,8 mg na kg m.c., co 21 dni na 1,2 mg na kg m.c., co 7 dni dochodzi do wzrostu kosztów związanych z refundacją brentuximabu - wzrost kosztu stosowania brentuximabu w rocznym horyzoncie czasowym o 724 417,20 PLN w przypadku pacjenta o masie ciała równej 75 kg (wzrost o 9 658,90 PLN na każdy kilogram masy ciała). W przypadku kosztów podania można spodziewać się wzrostu wydatków NFZ: uwzględniając podanie leku w ramach wizyty ambulatoryjnej wzrost kosztów wyniesie 3 640 PLN, natomiast uwzględniając podanie leku w ramach hospitalizacji wzrost kosztów oszacowano na 16 380 PLN (35 dodatkowych podań w ciągu całego roku).

Z powodu braku precyzyjnych danych NFZ nie było możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których doszłoby do zmiany dawkowania, zatem niemożliwe było oszacowanie wpływu proponowanej zmiany na budżet płatnika publicznego.

9. Podsumowanie

9.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.) w powiązaniu z art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536), Minister Zdrowia pismem z dnia 03.07.2017 r., znak PLA.4604.40.2017.2.DJ (data wpływu do AOTMiT 03.07.2017) zlecił przygotowania w terminie do dnia 28.07.2017 r. opinii Prezesa Agencji poprzedzonej opinią Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w schemacie dawkowania leku Adcetris, (brentuximabum vedotin) w programie lekowym: "leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30 (C81 choroba Hodgkina, C84.5 inne i nieokreślone chłoniaki T)" poprzez zróżnicowanie opisu dawkowania w zależności od wieku pacjentów.

W załączeniu przekazana została obowiązująca treść oraz proponowana, nowa treść programu lekowego „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”.

Problem zdrowotny

Chłoniak Hodgkina

Chłoniak Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*) jest chorobą nowotworową układu chłonnego. Charakteryzuje się obecnością olbrzymich nowotworowych komórek Reed-Sternberga o wielopłatowym jądrze oraz dużych jednojądrzastych komórek Hodgkina, które indukują odczynową proliferację między innymi limfocytów, monocytów, histiocytów i makrofagów tworzących nacieki ziarnicy (stąd dawna nazwa ziarnica złośliwa). Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) wyróżnia następujące typy histopatologiczne HL (ICD10: C 81):

3. Klasyczny HL (cHL – classical HL)
 - e) Stwardnienie guzkowe – ICD-10: C81.1 (NSHL – *nodular sclerosis HL*)
 - f) Postać mieszana – ICD-10: C81.2 (MCHL – *Mixed cellularity HL*);
 - g) Z zanikiem limfocytów - ICD-10: C81.3 (LDHL – *lymphocyte depleted HL*);
 - h) Bogaty w limfocyty - ICD-10: C81.4 (LRCHL – *lymphocyte rich, classic HL*)
4. Nieklasyczny HL – guzkowy z przewagą limfocytów - ICD-10: C81.0 (NLPHL – *nodular lymphocyte-predominant HL*).

Układowy anaplastyczny chłoniak z dużych komórek

Układowy anaplastyczny chłoniak z dużych komórek (*systemic anaplastic large cell lymphoma* – ALCL) należy do chłoniaków niezziarnicznych T-komórkowych i z komórek NK (ICD10: C84¹⁰), grupy chorób nowotworowych z charakterystycznym klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadium zróżnicowania komórek prawidłowych.

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

4. ALCL ALK-dodatni (marker dodatni ALK+) (ICD10: C84.6)
5. ALCL ALK-ujemny (marker ujemny ALK-) (ICD10: C84.7)
6. C-ALCL (skórna postać chłoniaka) (ICD10: C84.83)

Szacuje się, że ok 60% ALCL stanowią ALK+, które cechują się lepszą wyleczalnością niż ALK-.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie zarówno z polskimi jak i zagranicznymi wytycznymi praktyki klinicznej dotyczącymi postępowania w leczeniu chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem Hodgkina lub układowym anaplastycznym chłoniakiem z dużych komórek, nie ma obecnie ustalanego protokołu postępowania u pacjentów z oporną/nawrotową postacią choroby. Wytyczne wskazują, że wybór formy leczenia u tych pacjentów uzależniony jest od wcześniejszego leczenia i cech nawrotu.

Ze względu na zalecane w rekomendacjach klinicznych zindywidualizowane podejście do wyboru I i kolejnych linii leczenia u pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem Hodgkina i chłoniakiem

anaplastycznym, problematyczne jest precyzyjne określenie technologii opcjonalnych dla brentuksymabu vedotin. Ponadto, brak jest wytycznych praktyki klinicznych skierowanych do populacji pacjentów poniżej 18 r.ż.

Opierając się na wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, jako technologie opcjonalne dla brentuksymabu vedotin można wskazać rekomendowane schematy chemioterapii w leczeniu opornych postaci chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego.

Wyniki analizy klinicznej

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję, odnaleziono 2 publikacje, które spełniały pierwotnie zdefiniowane kryteria włączenia do przeglądu:

Mikles 2014 - opis przypadku opublikowany w *Jurnal of Pediatric Hematology/Oncology* w 2014 r. Opis dotyczy 3-letniego chłopca z nawrotowym sALCL. Pacjent początkowo leczony był metotreksatem zgodnie z badaniem EICHNL (*European Inter-group cooperation on childhood and adolescent Non Hodgkin*). Następnie poddany został m.in. terapii ICE (ifosfamidem, karboplatiną, etopozydem), auto-HSCT, fludarabiną, bosulfanem, globuliną antytymocytarną oraz allo-HSCT. W wyniku nawrotów i choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD), zdecydowano się rozpocząć leczenie brentuksymabem vedotin w cotygodniowej dawce 1.2 mg/kg. Po drugiej dawce BV rozpoznano u pacjenta polineuropatię ruchową II stopnia. Normalizacja parametrów i polepszenie stanu zdrowia trwało miesiąc. Po tym czasie zdecydowano się na kontynuowanie leczenia BV ale przy zmniejszonej dawce 1 mg/kg. Po 3 cotygodniowych dawkach pacjent osiągnął całkowitą remisję (CR), która w momencie powstawania raportu trwała 15 miesięcy.

Przegląd systematyczny Cochrane 2016, którego wyniki wskazują na ograniczenia dostępnych dowodów naukowych w zakresie stosowania brentuksymabu vedotin w leczeniu chłoniaków CD30+ u pacjentów <18 r.ż.. Autorzy nie odnaleźli badań RCT i kontrolowanych badań klinicznych porównujących terapię brentuksymabem vedotin z terapią konwencjonalną w leczeniu dzieci z chłoniakami różnego typu (w tym HL i ALCL). Wyszukiwania przeprowadzonego przez Cochrane nie zawężano ze względu na stopień zaawansowania choroby, wcześniejsze leczenie i schemat dawkowania. Strategię wyszukiwania do przeglądu Cochrane przeprowadzono w 2014 r.,

Wyniki przeglądu Cochrane 2016 potwierdzają niską wiarygodność dostępnych danych klinicznych naukowych w przedmiotowym zleceniu. W wyszukiwaniu przeprowadzonym przez Agencję nie odnaleziono, poza wspomnianym wyżej opisem przypadku 3-letniego pacjenta, badań klinicznych o wyższej wiarygodności (z grupą kontrolną lub jednoramiennych), w których populację główną stanowiliby pacjenci poniżej 18 r.ż z HL i ALCL leczeni brentuksymabem vedotin w dawce 1,2 mg/kg m.c. co 7 lub 14 dni.

Wobec ograniczonej jakości odnalezionych danych klinicznych, kryteria włączenia do przeglądu rozszerzono do badań z populacją mieszaną (do których włączano zarówno pacjentów dorosłych jak oraz młodzież i dzieci), jeżeli w publikacji wyodrębniono schemat dawkowania zgodny z wnioskiem (1,2 mg/kg m.c.) dla pacjentów poniżej 18 r.ż., nawet jeśli wyniki i wnioski prezentowano dla populacji generalnej.

Rozszerzone kryteria włączenia w zakresie ocenianego wskazania spełniała 1 publikacja:

Moskowitz 2015, nierandomizowane, jednoramienne, otwarte badanie II fazy, do którego włączono 45 pacjentów ≥ 12 r.ż. (mediana wieku wyniosła 31 lat, zakres: 13-65) z nawrotowym lub opornym HL po niepowodzeniu chemioterapii. Wszyscy pacjenci otrzymywali brentuksymab w dawce 1.2 mg/kg w dniach 1, 8 i 15 w dwóch 28-dniowych cyklach. Po zakończeniu leczenia brentuksymabem vedotin pacjenci mieli wykonywane badanie PET. Pacjenci, u których uzyskano ujemny wynik PET kierowani byli do zabiegu HDT/ASCT, natomiast pacjenci ze stwierdzonymi nieprawidłowościami w badaniu PET otrzymywali chemioterapie. Po zastosowaniu brentuksymabu vedotin 27% pacjentów uzyskało negatywny wynik PET..

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

Bezpieczeństwo- podsumowanie profilu bezpieczeństwa (na podstawie ChPL)

Profil bezpieczeństwa produktu ADCETRIS oparty jest na danych dostępnych z badań klinicznych, Programu Indywidualnego Leczenia Pacjentów (ang. *Named Patient Program*, NPP) oraz danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

U pacjentów leczonych tym produktem leczniczym bardzo często występowały ciężkie zakażenia i zakażenia oportunistyczne. Najczęściej zgłaszane zakażenia oportunistyczne zgłaszane w grupie pacjentów uczestniczących w badaniach 2 i 3 fazy obejmowały półpasiec i zakażenia wirusem opryszczki.

Poważne działania niepożądane zgłaszane w populacji pacjentów uczestniczących w kluczowych badaniach 2 i 3 fazy obejmowały: zapalenie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej, ból głowy, neutropenię, trombocytopenię, zaparcia, biegunkę, wymioty, nudności, gorączkę, obwodową neuropatię ruchową, obwodową neuropatię czuciową, hiperglikemię, polineuropatię demielinizacyjną, zespół rozpadu guza i zespół Stevens-Johnsona.

Do najczęściej występujących ($\geq 20\%$) działań niepożądanych zgłaszanych w populacji pacjentów uczestniczących w kluczowych badaniach 2 i 3 fazy należały: obwodowa neuropatia czuciowa, zmęczenie, nudności, biegunka, zakażenia górnych dróg oddechowych, neutropenia i kaszel. Ponadto w populacji pacjentów uczestniczących w badaniach 2 fazy działania niepożądane występujące z częstością $\geq 20\%$ obejmowały także wymioty i gorączkę, zaś w populacji pacjentów uczestniczących w badaniach 3 fazy obwodową neuropatię ruchową.

Finansowanie ze środków publicznych

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.71), produkt **Adcetris (Brentuximabum vedotinum)** stosowany jest w ramach programu lekowego „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)” (załącznik B. 77 Obwieszczenia Ministra Zdrowia).

Wydatki płatnika publicznego związane z refundacją brentuximabu w ramach programu lekowego „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)” oszacowano na podstawie danych DGL, w okresie styczeń – marzec 2017 r. na 5 020 660,31 PLN (zrefundowano 330,65 opakowań leku).

Na podstawie oszacowań Agencji można założyć, że proponowana zmiana przyczyni się do obniżenia kosztu pojedynczej dawki leku – obniżenie kosztu na 1 cykl o 185,75 PLN na każdy kilogram masy ciała.

Również w przypadku uwzględnienia 16 cykli leczenia można spodziewać się obniżenia kosztów - obniżenie kosztu o 2 971,97 PLN na każdy kilogram masy ciała. Należy jednak zwrócić uwagę, że obliczenia uwzględniające 16 cykli leczenia odnoszą się do różnych horyzontów czasowych, w zależności od częstości dawkowania – horyzont czasowy wynosi dla dawkowania co 21, 14 i 7 dni odpowiednio 315 dni, 210 dni i 105 dni.

W przypadku rozważania rocznego stosowania leku (liczba uwzględnionych dawek dla podania co 21, 14 i 7 dni to odpowiednio 18, 27 i 53 dawki) zmiana z dawki 1,8 mg / kg m.c., co 21 dni na dawkę 1,2 mg / kg m.c., co 14 dni nie wiąże się ze zmianą kosztów brentuximabu (zmniejszenie pojedynczej dawki jest kompensowane zwiększoną częstotliwością podawania leku). W przypadku zmiany z dawki 1,8 mg / kg m.c., co 21 dni na dawkę 1,2 mg / kg m.c., co 7 dni należy spodziewać się wzrostu wydatków płatnika publicznego – wzrost kosztu stosowania brentuximabu w rocznym horyzoncie czasowym o 9 658,90 PLN na każdy kilogram masy ciała (wzrost o 724 417,20 PLN w przypadku pacjenta o masie ciała równej 75 kg). Dodatkowo należy zauważyć, że częstsze dawkowanie leku będzie wiązało się ze wzrostem kosztów podania leku.

Stanowisko ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano opinię od 2 ekspertów – prof. dr hab. Jana Styczyńskiego (Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej) oraz prof. dr hab. n. med. Jana Walewskiego (kierownika Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego, Dyrektor Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie)

10. Piśmiennictwo

Rekomendacje kliniczne	
AHS 2017	A berta Health Services. CLINICAL PRACTICE GUIDELINE LYHE-002. LYMPHOMA. Version 11,2017
BCSH 2013 HL	British Society for Haematology (Guideline on the management of primary resistant and relapsed classical Hodgkin lymphoma, 2013
DKG 2013	Deutsche Krebsgesellschaft, Hodgkin Lymphom, S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten
ESMO 2014 HL	ESMO Guidelines Working Group, Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 25 (Supplement 3): iii70–iii75, 2014doi:10.1093/annonc/mdu181, 2014
NCCN 2016 HL	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hodgkin Lymphoma. Version 3.2016
NCCN 2017 HL	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hodgkin Lymphoma. Version 1.2017
PTOK 2013 HL	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 r. - Chłoniak Hodgkina
NCCN 2016 ALCL	National Comprehensive Cancer Network [®] ; Zelenetz A.D, et al NCCN Practice Guidelines in Oncology(NCCN Guidelines [®] , Non-Hodgkin's Lymphoma, Version 3.2016
ESMO 2015 ALCL	d'Amore F., Gaulard P., Trümper L., Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 2015, 26 (Supplement 5): v108–v115
PTOK 2013 ALCL	Warzocha K, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r., Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK
BCSH 2013 ALCL	Dearden C, BCSH Guidelines for the Management of Mature T-cell and NK-cell Neoplasms: Excluding cutaneous T-cell Lymphoma Updated August 2013
Rekomendacje refundacyjne	
SMC 2014	Scottish Medicines Consortium, NHS Scotland, brentuximab vedotin (Adcetris®) 50mg powder for concentrate for solution for infusion SMC No. (989/14), 5 września 2014
AWMSG 2013	All Wales Medicines Strategy Group, Brentuximab vedotin (Adcetris®) For the treatment of adult patients with relapsed or refractory CD30+ Hodgkin lymphoma or relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma Takeda UK Ltd February 2013
HAS 2013	Haute Autorité de Santé, Transparency Committee Opinion, ADCETRIS 50 mg, powder for concentrate for solution for infusion B/1 vial (CIP: 34009 583 971 8 9) 6 marca 2013
PCORD 2013	PCORD expert review committee (pERC) final recommendation, Final Recommendation for Brentuximab Vedotin (Adcetris) for Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma pERC Meeting: September 19 , 2013; pERC Reconsideration meeting November 21,2013
NCPE2014	National Centre for Pharmacoeconomics, Cost-effectiveness of brentuximab vedotin (Adcetris®) for the treatment of adult patients with relapsed or refractory CD30 positive Hodgkin Lymphoma who have failed at least one autologous stem cell transplant, kwiecień 2014
PBAC 2014	PEBAC, BRENTUXIMAB VEDOTIN, injection, 50 mg,Adcetris®, Takeda Pharmaceuticals Australia Pty Ltd, Public Summary Document, PBAC Meeting, July 2014
PBAC 2015	PEBAC, BRENTUXIMAB VEDOTIN 50 mg injection: powder for; Adcetris®, Takeda Pharmaceuticals Australia Pty Ltd., PBAC Meeting, March 2014
CED 2015	Committee to Evaluate Drugs (CED), Recommendations and Reasons, Brentuximab for Hodgkin lymphoma, May 2015
Badania włączone do przeglądu	
Cohrane 2016	de Zwart V, Gouw SC, Meyer-Wentrup FA, Antibody therapies for lymphoma in children. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jan 19;(1):CD011181. doi:10.1002/14651858.CD011181. pub2.
Flerlage 2016	Flerlage, J. E., Metzger, M. L., Wu, J., & Panetta, J. C. 2016. Pharmacokinetics, immunogenicity, and safety of weekly dosing of brentuximab vedotin in pediatric patients with Hodgkin lymphoma. Cancer Chemother.Pharmacol., 78(6): 1217-1223
Mikles 2016	Mikles, B. 2014. Brentuximab vedotin (SGN-35) in a 3-year-old child with relapsed systemic anaplastic large cell lymphoma. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 36(2): e85-e87.
Moskowitz 2015	Moskowitz, A. J., Schoder, H., Yahalom, J., McCall, S. J., Fox, S. Y., Gerecitano, J., Grewal, R., Hamlin, P. A., Horwitz, S., Kobos, R., Kumar, A., Matasar, M., Noy, A., Palomba, M. L., Perales, M. A., Portlock, C. S., Sauter, C., Shukla, N., Steiner, P., Straus, D., Trippett, T., Younes, A., Zelenetz, A., & Moskowitz, C. H. 2015. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide,

	carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study. <i>Lancet Oncol.</i> , 16(3): 284-292.
Inne	
AOTMiT-OT-4351-39/2015	Analiza weryfikacyjna Nr: AOTMiT-OT-4351-39/2015 z dnia 16.10.2015 r. dotycząca Wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin) do stosowania w ramach programu lekowego: „Leczenie chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”
FDA	Informacja o bezpieczeństwie stosowania produktu Adcetris [https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/drugsafetypodcasts/ucm287893.htm, dostęp: 19.07.2017]
ChPL Adcteris	Charakterystyka Produktu Leczniczego Adcetris

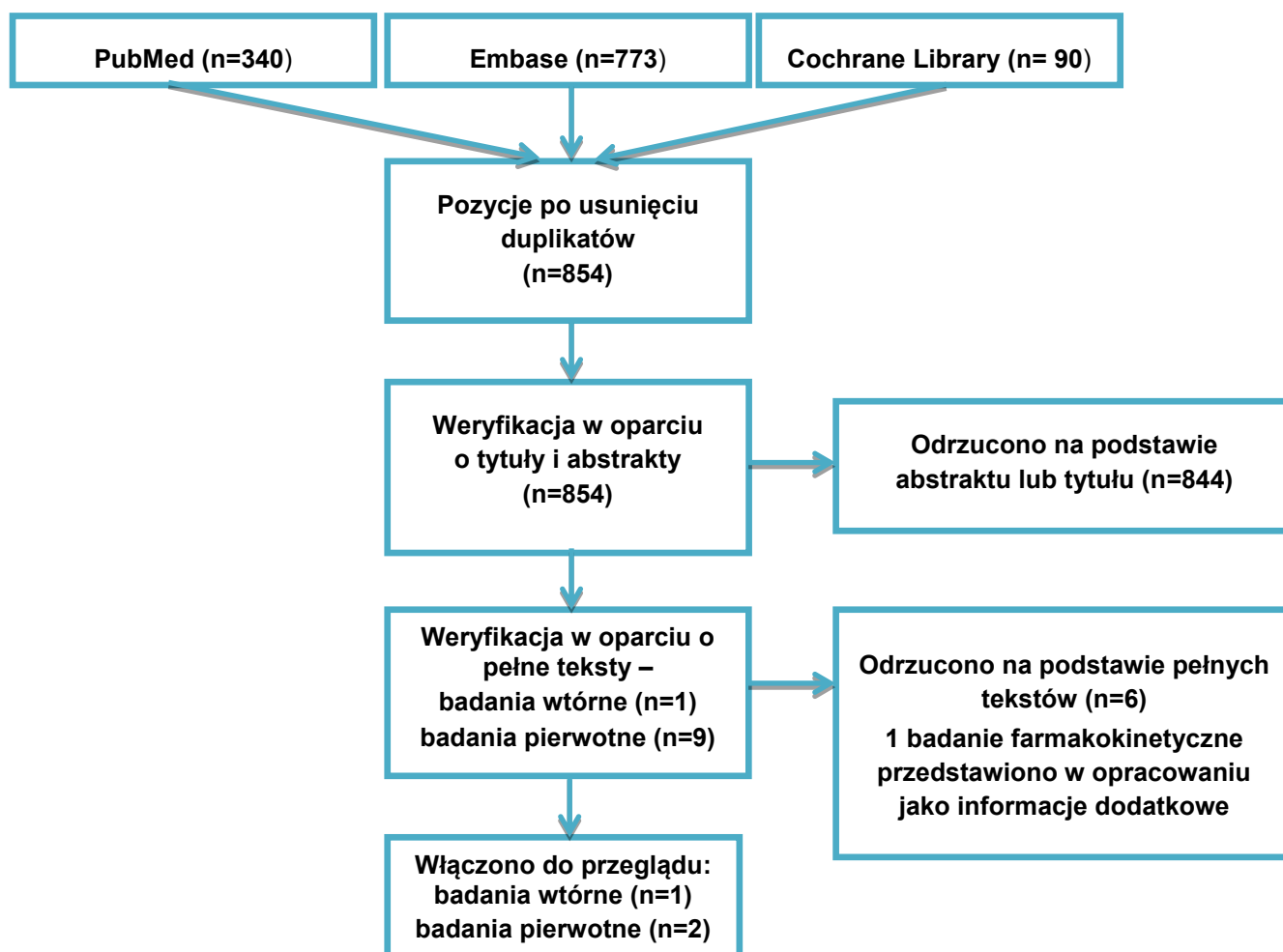
11. Załączniki

Załącznik 1. Obowiązujący opis programu lekowego „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”

Załącznik 2. Opis programu lekowego z proponowanymi zmianami w schemacie dawkowania

Załącznik 3. Strategie wyszukiwania publikacji

Załącznik 4. Diagram PRISMA



Załącznik 5. Publikacje wykluczone z wyszukiwania na podstawie pełnych tekstów

Badanie	Dane bibliograficzne	Przyczyna
Badania pierwotne		
Kumar 2016	Kumar A., Casulo C., Yahalom J., Brentuximab vedotin and AVD followed by involved-site radiotherapy in early stage, unfavorable risk Hodgkin lymphoma. <i>Blood</i> . 2016 Sep 15;128(11):1458-64.	Pacjenci w wieku 18-60 lat, nowo zdiagnozowany HL, BV podawany w połączeniu z AVD.
Ogura 2014	Ogura, M., Tobinai K., Hatake K., 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. <i>Cancer Science</i> , 105(7): 840-846.	W badaniu uczestniczyli pacjenci od 20 r.ż.
Bartlett 2014	Bartlett NL, Chen R, Fanale MA, Brice P, Gopal A, Smith SE, Advani R, Matous JV, Ramchandren R, Rosenblatt JD, Huebner D, Levine P, Grove L, Forero-Torres A. Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies. <i>J Hematol Oncol</i> . 2014 Mar 19;7:24. doi: 10.1186/1756-8722-7-24.	Brak informacji o dawkowaniu BV u pacjentów poniżej 18 r.ż
Forero-Torres 2012	Forero-Torres, A., Fanale, M., Advani, R., Bartlett, N. L., Rosenblatt, J. D., Kennedy, D. A., & Younes, A. 2012. Brentuximab vedotin in transplant-naive patients with relapsed or refractory hodgkin lymphoma: analysis of two phase I studies. <i>Oncologist</i> , 17(8): 1073-1080.	Brak informacji o dawkowaniu BV u pacjentów poniżej 18 r.ż
Fanale 2012	Fanale, M. A., Forero-Torres, A., Rosenblatt, J. D., Advani, R. H., Franklin, A. R., Kennedy, D. A., Han, T. H., Sievers, E. L., & Bartlett, N. L. 2012. A phase I weekly dosing study of brentuximab vedotin in patients with relapsed/refractory CD30-positive hematologic malignancies. <i>Clin.Cancer Res.</i> , 18(1): 248-255.	Brak informacji o dawkowaniu BV u pacjentów poniżej 18 r.ż
Chen 2015	Chen, R., Palmer, J. M., Martin, P., Tsai, N., Kim, Y., Chen, B. T., Popplewell, L., Siddiqi, T., Thomas, S. H., Mott, M., Sahebi, F., Armenian, S., Leonard, J., Nademane, A., & Forman, S. J. 2015. Results of a Multicenter Phase II Trial of Brentuximab Vedotin as Second-Line Therapy before Autologous Transplantation in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. <i>Biol.Blood Marrow Transplant.</i> , 21(12): 2136-2140.	Pacjenci stosowali dawkę BV 1,8 mg/kg mc.