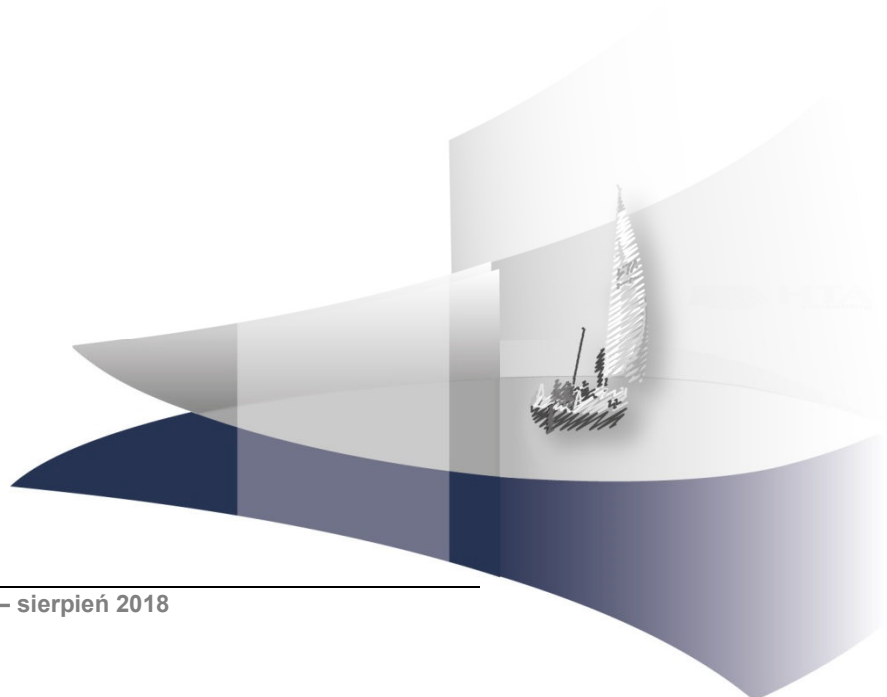


ANALIZA KLINICZNA

**BRENTUKSYMAB VEDOTIN (ADCETRIS®) W TERAPII
SKÓRNEGO CHŁONIAKA T-KOMÓRKOWEGO (ZIARNINIAKA
GRZYBIASTEGO I PIERWOTNEGO SKÓRNEGO CHŁONIAKA
ANAPLASTYCZNEGO Z DUŻYCH KOMÓREK T)
Z OBECNOŚCIĄ EKSPRESJI CD30**

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3

31-038 Kraków

Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;

Faks: +48 (0) 12 395-38-32

www.hta.pl

Projekt zakończono: 24 sierpnia 2018 roku

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Takeda Polska (od 01.02.2019 Takeda Pharma)

Ul. Prosta 68

00-838 Warszawa

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	5
• STRESZCZENIE	8
1. WSTĘP.....	11
1.1. Cel analizy klinicznej.....	11
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	11
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	13
2.1. Plan i schemat analizy klinicznej.....	13
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	13
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	14
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	14
2.3.2. Przeszukanie elektronicznej bazy informacji medycznej.....	15
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	16
2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych.....	16
2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	17
2.5. Analiza wyników.....	17
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	18
3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	18
3.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej	19
4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	23
4.1. Odpowiedź na leczenie	23
4.1.1. Analiza w podgrupach.....	25
4.2. Redukcja wskaźnika mSWAT	26
4.3. Przeżycie wolne od progresji choroby i przeżycie wolne od zdarzeń.....	27
4.3.1. Analiza w podgrupach.....	29
4.4. Jakość życia.....	30
4.5. Zaprzeszczenie terapii.....	31
4.6. Zdarzenia niepożądane.....	32
5. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	36
6. WNIOSKI KOŃCOWE	38

7. OGRANICZENIA	40
8. DYSKUSJA	41
9. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE	44
10. BIBLIOGRAFIA	45
11. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW	48
ANEKS A. WYNIKI PRZESZUKAŃ	50
A.1. Strategia wyszukiwania badań	50
A.2. Badania wykluczone z analizy klinicznej	53
ANEKS B. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ PIERWOTNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	61
ANEKS C. SZCZEGÓŁOWE WYNIKI BADAŃ	68
C.1. Ekspozycja na leczenie	68
C.2. Zaprzestanie terapii	68
C.3. Odpowiedź na leczenie	69
C.3.1. Analiza w podgrupach odnośnie do poziomu ekspresji CD30	69
C.3.2. Wyniki w podziale na BX i MTX	70
C.3.3. Wyniki w podziale na stadium zaawansowania MF	71
C.3.4. Wyniki w podziale na stadium zaawansowania pcALCL	74
C.4. Zdarzenia niepożądane	76
C.5. Przeżycie całkowite	77
ANEKS D. FORMULARZ DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ RCT (NARZĘDZIE COCHRANE)	79

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie(a) niepożądane (<i>Adverse event(s)</i>)
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
bd	Brak danych
BX	Beksaroten (<i>Bexarotene</i>)
BV	Brentuksymab vedotin (<i>Brentuximab vedotin</i>)
CD30+	Obecność ekspresji antygenu CD30
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (<i>Complete response</i>)
CTCAE	Kryteria oceny zdarzeń niepożądanych (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CTCL	Skórny chłoniak z komórek T (<i>Cutaneous T-cell lymphoma</i>)
CTH	Chemioterapia
DoR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (<i>Duration of response</i>)
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EFS	Czas wolny od zdarzeń (<i>Event-free survival</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>)
EORTC	Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka (<i>European Society of Research and Treatment of Cancer</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologiczne (<i>European Society for Medical Oncology</i>)
FACT-G	Kwestionariusz oceny jakości życia w chorobach onkologicznych FACT-G

(Functional Assessment of Cancer Therapy-General)

FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
ISCL	Międzynarodowe Stowarzyszenie ds. Chłoniaków Skóry (<i>International Society for Cutaneous Lymphoma</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>)
MD	Średnia różnic (<i>Mean difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention to Treat Analysis</i>)
mSWAT	Zmodyfikowane kryteria oceny stanu pacjenta (<i>Modified Severity Weighted Assessment Tool</i>)
MF	Ziarniniak grzybiasty (<i>Mycosis fungoides</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (<i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i>)
MTX	Metotreksat (<i>Methotrexate</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
ND	Nie dotyczy
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (<i>Number Needed To Treat</i>)
ORR	Odsetek obiektywnych odpowiedzi (<i>Overall response rate</i>)
ORR4	Odsetek długotrwałych, obiektywnych odpowiedzi trwających co najmniej 4 miesiące (<i>Objective global response lasting \geq 4 months</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
p	Poziom istotności statystycznej (wartość p)
pcALCL	Pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T (<i>Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma</i>)

PD	Progresja choroby (<i>Progressive disease</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression free survival</i>)
PICO	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (<i>Partial response</i>)
QOL	Jakość życia (<i>Quality Of Life</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
RTX	Radioterapia
TNMB	Klasyfikacja zmian skórnych, węzłowych, narządowych i we krwi obwodowej (<i>Tumor-Nodes-Metastasis-Blood</i>)
TTNT	Czas do następnego leczenia (<i>Time to next treatment</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard deviation</i>)
SDi	Stabilna choroba (<i>Stable disease</i>)
Skindex-29	Kwestionariusz oceny jakości życia chorób dermatologicznych Skindex-29
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

■ STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu Adcetris® stosowanego u dorosłych pacjentów z pierwotnym chłoniakiem skóry z komórek T z obecnością ekspresji antygenu CD30 (ziarniniak grzybiasty lub pierwotny skórnym chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T), po wcześniejszym leczeniu systemowym.

■ Metodyka

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA [1, 2]. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) w celu identyfikacji badań randomizowanych porównujących bezpośrednio BV względem komparatorów (źródła o najwyższej wiarygodności). Poszukiwano również przeglądów systematycznych dotyczących efektywności BV.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 3 526 pozycji literaturowych (w tym powtarzające się tytuły). Weryfikacji poddano także strony towarzystw naukowych i producentów leków oraz rejestry badań w toku. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 1 badanie randomizowane III fazy ALCANZA) oceniające BV względem terapii systemowej, w ramach której w zależności od decyzji lekarza stosowano monoterapię metotreksatem (MTX) lub beksarotenem (BX). Badanie ALCANZA obejmowało pacjentów z dwoma podtypami CTCL – ziarniniakiem grzybiastym (MF) i pierwotnym skórnym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek T (pcALCL). ALCANZA jest badaniem o wysokiej wiarygodności, obejmującym dużą, szczególnie w kontekście statusu choroby rzadkiej, liczbę pacjentów (131 chorych), w ramach którego porównano BV z aktualnie stosowanym, standardowym leczeniem tej jednostki chorobowej (BX/MTX). Badanie miało charakter wieloośrodkowej próby klinicznej przeprowadzonej w 52 ośrodkach, w tym w Polsce.

■ Wyniki analizy skuteczności

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był ORR4, pozwalający na odzwierciedlenie nie tylko uzyskania, ale również utrzymania korzyści klinicznych w dłuższym horyzoncie czasu. Za wyborem tego punktu przemawia specyfika CTCL, związana z jej nawrotowością i częstym występowaniem krótkotrwałych, jednak nieistotnych klinicznie odpowiedzi na leczenie. Możliwość zobrazowania choroby na jej różnych poziomach (tj. ujęcie także kwestii niezwiązanych ze skórą) oraz czasu utrzymania odpowiedzi korzystnie odróżnia ORR4 od najczęściej dotąd wykorzystywanego punktu, ORR.

W ramach badania ALCANZA wykazano, że BV w porównaniu z BX/MTX zwiększa odsetek pacjentów z długotrwałą obiektywną odpowiedzią na leczenie trwającą co najmniej 4. mies. (ORR4), zarówno w ocenie niezależnej komisji (RR = 4,50 [2,27; 8,91]), jak i w ocenie badacza (RR = 7,80 [3,29; 18,51]). Ponadto wykazano

przewagę BV nad BX/MTX w zakresie zwiększenia odsetka pacjentów uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie niezależnej komisji (RR = 3,31 [1,98; 5,53] oraz skórną obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR odpowiedź skórna) w ocenie badacza (RR = 2,47 [1,65; 3,71]).

Stosowanie BV w porównaniu z BX/MTX wiązało się także z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji (PFS) w ocenie niezależnej komisji wg kryteriów EMA (HR = 0,270 [0,169; 0,430] i FDA (HR = 0,181 [0,101; 0,324]), a także w ocenie badacza (HR = 0,373 [0,245; 0,569]). Istotna statystycznie przewaga BV nad BX/MTX widoczna była także w ramach analizy czasu wolnego od zdarzeń (EFS) w ocenie niezależnej komisji (HR = 0,285 [0,189; 0,429]) oraz wydłużenia czasu do następnego leczenia (TTNT) w ocenie badacza (HR = 0,335 [0,218; 0,515]).

Przeprowadzona analiza w podgrupach wykazała, że przewaga BV nad BX/MTX w zakresie ORR4 i PFS dotyczyła wszystkich zdefiniowanych subpopulacji, w tym również pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym (MF) i pierwotnym skórnym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek T (pcALCL), a także pacjentów leczonych BX i MTX. Oznacza, że korzyści z terapii BV dotyczą całej analizowanej populacji niezależnie od obecności (lub braku) testowanych charakterystyk i wyboru terapii przez lekarza.

■ Wyniki analizy jakości życia

Wykazano istotną klinicznie przewagę BV nad BX/MTX odnośnie do oceny stanu zdrowia w zakresie objawów w ramach skali Skindex-29 (MD = -18,9 [-26,6; -11,2]). Różnicę względem grupy kontrolnej oszacowano na -18,9 pkt, przy minimalnej istotnej klinicznie różnicy wynoszącej 12,3 pkt. Także w pozostałych domenach kwestionariusza Skindex-29 obserwowano znaczną, numeryczną przewagę BV nad BX/MTX.

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa BV jest znany i opisany w ramach Charakterystyki Produktu Leczniczego Adcetris® [40]. W toku badania ALCANZA nie wystąpiły nowe lub niespodziewane zdarzenia niepożądane, które odbiegałyby od tych poznanych już w ramach wcześniejszych badań klinicznych. W grupie BV ryzyko niektórych zdarzeń niepożądanych było wyższe niż w ramieniu kontrolnym BX/MTX, przy czym około trzykrotnie dłuższy był również czas ekspozycji na leczenie (mediana okresu leczenia: 8,8 mies. vs 2,5/3,7 mies.). W badaniu ALCANZA u pacjentów leczonych BV najczęściej raportowano neuropatię obwodową, przy czym miała ona głównie łagodne nasilenie (stopień 1. lub 2.), a u 82% pacjentów ustępowała całkowicie lub zmniejszała się o przynajmniej 1 stopień nasilenia. Pozostałe najczęściej zgłaszane zdarzenia miały charakter niespecyficznego (nudności, biegunka i zmęczenie).

■ Wnioski końcowe

Terapia BV stosowana u uprzednio leczonych pacjentów z CTCL oraz obecnością ekspresji antygenu CD30+ cechuje się bardzo wysoką skutecznością. Mimo, że CTCL jest chorobą rzadką, to skuteczność i bezpieczeństwo BV oceniono w ramach dużego (>100 pacjentów) badania z randomizacją, cechującego się wysoką wiarygodnością, przeprowadzonego m.in. w Polsce. BV wykazuje zdecydowanie silniejsze działanie przeciwnowotworowe niż aktualnie dostępne terapie (BX/MTX), czego wyrazem jest zwiększenie odsetka długotrwałych odpowiedzi na leczenie, a także wydłużenie przeżycia wolnego od progresji i czasu do następnego leczenia, co w konsekwencji wpływa na istotną klinicznie poprawę jakości życia pacjentów. Terapia BV pozwala na uzyskanie długo utrzymujących się odpowiedzi na leczenie (ORR4), co ma szczególne znaczenie w przypadku CTCL, choroby o bardzo silnej specyfice nawrotowej.

Podsumowując, w grupie pacjentów z rzadkim nowotworem złośliwym układu chłonnego, jakim jest CTCL CD30+, BV stanowi rozwiązanie aktualnego braku dostępu do skutecznej terapii, pozwalającej na uzyskanie długotrwałych odpowiedzi na leczenie.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Adcetris® (BV, brentuksymab vedotin) w terapii dorosłych pacjentów z potwierdzonym histopatologicznie i/lub molekularnie skórnym chłoniakiem T-komórkowym (CTCL, tj. ziarniniakiem grzybiastym (MF) lub pierwotnie skórnym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (pcALCL)) z obecnością ekspresji antygenu CD30, uprzednio leczonych przynajmniej jedną terapią systemową.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [1, 2].

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań; Tabela 1). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej. Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych, a także uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [3].

Tabela 1.
Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy

Obszar	MF	pcALCL
	Dorośli pacjenci z potwierdzonym histopatologicznie i/lub molekularnie skórnym chłoniakiem T-komórkowym:	
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> ziarniniak grzybiasty (MF) z obecnością ekspresji antygenu CD30 (CD30+) potwierdzoną immunohistochemicznie w przynajmniej jednej z pobranych biopsji zmian, w stadium \geqIB według stopnia zaawansowania TNMB 	<ul style="list-style-type: none"> pierwotnie skórnym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek T (pcALCL) z obecnością ekspresji antygenu CD30 (CD30+) potwierdzoną immunohistochemicznie w jednej biopsji zmian
	Dodatkowe kryteria (konieczność spełnienia jednego z poniższych):	
	<ul style="list-style-type: none"> progresja choroby w trakcie wcześniejszego leczenia systemowego, potwierdzona w trakcie co najmniej dwóch kolejnych wizyt lekarskich lub nieakceptowalna (w stopniu 3 lub 4 wg klasyfikacji WHO) oraz nawracająca pomimo modyfikacji dawki lub toksyczność wcześniejszego leczenia systemowego, lub nawrót choroby po okresie remisji wywołanej wcześniejszym leczeniem systemowym. 	
Interwencja	Brentuksymab vedotin (BV) w monoterapii zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania.	

Obszar	MF	pcALCL
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • Główny: Beksaroten w postaci doustnej zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania lub zgodnie z alternatywnym schematem dawkowania zaproponowanym w programie lekowym B.66. „Leczenie beksarotenem ziarniniaka grzybiastego lub zespołu Sézary’ego (ICD-10 : C84.0, C84.1)” [4]. • Dodatkowy: Metotreksat w postaci doustnej zgodnie z zalecanymi schematami dawkowania. 	<ul style="list-style-type: none"> • Metotreksat w postaci doustnej zgodnie z zalecanymi schematami dawkowania.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Długotrwała odpowiedź na leczenie (ORR4), • odpowiedź na leczenie (ORR, CR), • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), • czas do następnej terapii (TTNT), • przeżycie wolne od progresji (PFS), • przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), • redukcja nasilenia choroby wg mSWAT, • jakość życia, • bezpieczeństwo terapii, • przeżycie całkowite (OS). 	
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Badania randomizowane, • badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej), • przeglądy systematyczne. 	

2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

2.1. Plan i schemat analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wynik badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań do analizy,
- opracowanie / weryfikacja strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej / aktualizacja przeszukań źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja badań w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- ocena homogeniczności badań,
- opracowanie wyników badań,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych, a dodatkowo niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 2). Poszukiwano badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jako źródeł danych o najwyższej wiarygodności.

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci z CTCL z obecnością ekspresji antygenu CD30: <ul style="list-style-type: none"> ○ MF, ○ pcALCL po wcześniejszym leczeniu systemowym. <p>Poszukiwano prac obejmujących populację zgodną z PICO (Tabela 1), a w przypadku ich braku poszukiwano prac obejmujących populację i subpopulację możliwie jak najbardziej zbliżone do populacji docelowej.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Uprzednio nieleczony systemowo CTCL, • inne podtypy CTCL, • postać pierwotnie układowa chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek T (ALCL)
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • Brentuksymab vedotin w monoterapii zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania. 	<ul style="list-style-type: none"> • x

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • W populacji z MF: <ul style="list-style-type: none"> ○ komparator główny: beksaroten w postaci doustnej, ○ komparator dodatkowy: metotreksat w postaci doustnej. • W populacji z pcALCL: <ul style="list-style-type: none"> ○ metotreksat w postaci doustnej. 	• x
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Długotrwała odpowiedź na leczenie, • odpowiedź na leczenie, • czas trwania odpowiedzi na leczenie, • czas do następnej terapii, • przeżycie wolne od progresji, • przeżycie wolne od zdarzeń, • redukcja nasilenia choroby wg mSWAT, • jakość życia, • bezpieczeństwo terapii. 	• x
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Badania randomizowane, • badania obserwacyjne dotyczące efektywności rzeczywistej: <ul style="list-style-type: none"> ○ prospektywne, ○ retrospektywne z konsekwentnym włączaniem pacjentów, • przeglądy systematyczne wg kryteriów Cook'a. 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne, • opisy pojedynczych przypadków, • opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, raporty z badań klinicznych, a także doniesienia konferencyjne. 	• x

2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany w ramach analizy problemu decyzyjnego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do/z przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

2.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających ocenianej interwencji, które następnie połączono operatorami logicznymi. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak i do bezpieczeństwa, w tym także do:

- rzadkich zdarzeń niepożądanych,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych,
- efektywności eksperymentalnej.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków (████████), którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania finalnej wersji

strategii wyszukiwania. Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba [REDAKTOWANE]. Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka [REDAKTOWANE].

Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie A.1.

2.3.2. Przeszukanie elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1]. Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- PubMed (w tym MEDLINE),
- EMBASE,
- CENTRAL (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials*),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, *EU Clinical Trials Register*, <https://www.takedaclinicaltrials.com>, <http://www.seattlegenetics.com>, <https://www.eisai.com/index.html>),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką onkologiczną oraz dermatologiczną (*American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, *The American Society of Hematology (ASH)*, Amerykańska Akademia Dermatologii (AAD), *The European Society for Medical Oncology (ESMO)*, Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka (EORTC), Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), Polska Unia Onkologii (PUO), Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD), Polska Grupa Badawcza Chłoniaków (PLRG)),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono 24 kwietnia 2018 roku. Przeprowadzone 31 lipca 2018 roku oraz 23 sierpnia 2018 roku przeszukania aktualizacyjne nie wskazały nowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy. Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie A.1.

2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków [REDACTED]. Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego, niezależnego analityka [REDACTED]. Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia zaproponowanego przez The Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego, które obejmuje ocenę 7 kluczowych obszarów:

- generacji kodu przydziału losowego w procesie randomizacji (błąd selekcji),
- ukrycia kodu alokacji (błąd selekcji),
- zaślepienia uczestników i personelu (błąd wykonania),
- zaślepienia osób oceniających wyniki (błąd detekcji),
- analizy niepełnych wyników (błąd utraty),
- selektywnego raportowania wyników (błąd raportowania),
- innych obszarów.

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji z uwzględnieniem aktualnego problemu zdrowotnego i przyjmuje jedną z trzech wartości: niskie ryzyko, wysokie ryzyko oraz niejasne ryzyko. Formularz zawierający zapisy dla poszczególnych domen zaprezentowano w Aneksie (Aneks D). Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, stopień sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), podtyp CTCL, stopień zaawansowania klinicznego CTCL wg klasyfikacji ISCL/EORTC (TNMB), poziom ekspresji antygenu CD30, wcześniejsze leczenie CTCL),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (droga podania, schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez jednego analityka (KS). Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez dwóch analityków [REDACTED]

2.5. Analiza wyników

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego analityka [REDACTED]. Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez innego analityka [REDACTED]

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie.

Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu prezentowano w postaci hazardów względnych (HR, *hazard ratio*).

Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej i odchylenia standardowego/przedziału ufności (SD/95%CI) oraz różnicy średnich (MD, *mean difference*).

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności (CI), prezentując je wraz z dwoma miejscami po przecinku.

Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$).

Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2010 i Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

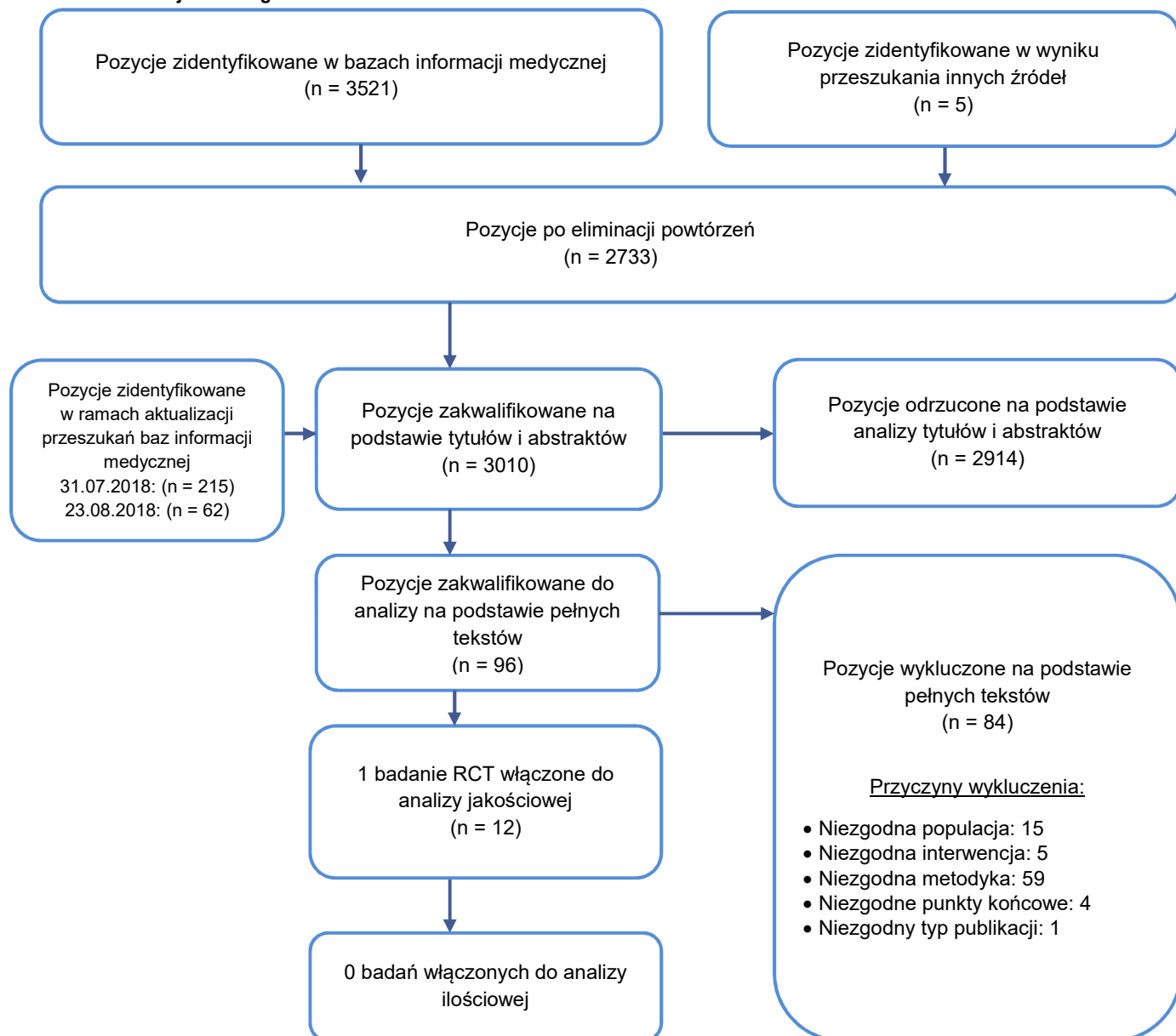
W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 3526 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów na podstawie tytułów i abstraktów przeprowadzono selekcję 2733 publikacji pochodzących z podstawowego przeszukania baz informacji medycznej oraz 277 pozycji zidentyfikowanych w ramach jego aktualizacji (łącznie 2948 pozycji), kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 96 pozycji bibliograficznych. Ostatecznie do analizy klinicznej zakwalifikowano 1 badanie z randomizacją (ALCANZA) porównujące BV z terapią standardową obejmującą BX lub MTX w populacji z CTCL (MF i pcALCL), które opisano w 12 publikacjach (Rysunek 1, Tabela 3).

W ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono badań raportujących wyniki dotyczące efektywności praktycznej BV. Porównanie efektywności praktycznej BV z komparatorami nie jest zatem możliwe. Nie odnaleziono także przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, porównujących BV z BX/MTX w populacji pacjentów z CTCL (MF i pcALCL).

Tabela 3.
Publikacje dla BV włączone do analizy klinicznej

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Badania randomizowane			
1.	Kim 2017a	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[5]
2.	Kim 2017b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[6]
3.	Kim 2017c	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[7]
4.	Horowitz 2017a	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[8]
5.	Horowitz 2017b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[9]
6.	Prince 2017a	Publ kacja pełnotekstowa	[10]
7.	Prince 2017b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[11]
8.	NCT01578499	Raport z clinicaltrials.gov	[12]
9.	Raport EMA oceniający lek Adcetris		[13]
10.	Raport EMA dotyczący podtrzymania statusu leku sierocego dla Adcetris		[14]
11.	Charakterystyka produktu leczniczego Adcetris opubl kowana przez FDA		[15]
12.	Protokół do badania ALCANZA udostępniony na stronie producenta leku		[16]

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA



3.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Celem badania ALCANZA była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania BV w porównaniu ze standardową terapią wybraną przez lekarza (BX lub MTX) u uprzednio leczonych pacjentów z CTCL – MF lub pcALCL – z obecnością ekspresji antygenu CD30.

Badanie stanowiło wieloośrodkową, otwartą próbę kliniczną w układzie grup równoległych, w ramach której zastosowano randomizację ze stratyfikacją odnośnie do podtypu CTCL (MF vs pcALCL). Badanie przeprowadzono w 52 ośrodkach w 13 krajach, w tym w Polsce. W badaniu uczestniczyli dorośli pacjenci z CTCL z obecnością ekspresji antygenu CD30, którzy uprzednio przebyli:

- ≥ 1 linię terapii systemowej w przypadku pacjentów z MF,
- ≥ 1 linię terapii systemowej lub radioterapię w przypadku pacjentów z pcALCL.

Badanie obejmowało pacjentów z chorobą rzadką, jaką jest CTCL (MF i pcALCL), mimo to objęło dużą liczbę chorych. Do badania włączono 131 pacjentów (Rysunek 2, Rysunek 3), w tym:

- 66 pacjentów do grupy badanej leczonej BV dożylnie w dawce 1,8 mg/kg raz na 3 tygodnie,
- 65 pacjentów do grupy kontrolnej obejmującej standardową terapię zgodną z decyzją lekarza:
 - BX doustnie w dawce 300 mg/m² raz dziennie,
 - MTX doustnie w dawce 5–50 mg raz na tydzień.

Leczenie kontynuowano do momentu osiągnięcia maksymalnego czasu leczenia (48 tygodni) albo do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności terapii.

W badaniu uczestniczyli pacjenci z dwoma podtypami CTCL:

- MF (75% w grupie BV i 77% w grupie BX/MTX),
- pcALCL (25% w grupie BV i 23% w grupie BX/MTX).

Pacjenci uczestniczący w badaniu mieli od 48 do 70 lat (mediana wieku 62 lat w grupie badanej oraz 59 lat w grupie kontrolnej), z nieznaczną przewagą mężczyzn (52% w grupie BV i 58% w grupie BX/MTX). Poziom ekspresji CD30 był porównywalny między grupami (33% vs 31%), podobnie jak stopień sprawności pacjentów w skali ECOG, który u większości wynosił 0–1 (95% vs 97%). Wszyscy pacjenci byli wcześniej leczeni systemowo, mediana liczby wcześniejszych terapii systemowych wynosiła 2, a uprzednio stosowane terapie obejmowały m.in. chemioterapię i immunoterapię (w tym IFN- α).

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania ALCANZA była długotrwała odpowiedź na leczenie, zdefiniowana jako obiektywna ogólna odpowiedź trwająca (od pierwszego do ostatniego pomiaru, w którym uzyskano odpowiedź trwającą co najmniej 4 miesiące (ORR4). Ten punkt końcowy pozwalał uchwycić czas trwania odpowiedzi na leczenie badanym produktem leczniczym, na który w minimalnym stopniu wpływają inne terapie. Ponadto ORR4 łączy w sobie dwa klinicznie istotne aspekty oceny skuteczności leczenia – odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź oraz bardzo istotny w przebiegu CTCL – czas trwania tej odpowiedzi. Leki stosowane dotychczas w terapii CTCL pozwalają na uzyskanie odpowiedzi na leczenie (ORR, standardowy punkt końcowy stosowany dotąd w tej jednostce chorobowej), co jednak ze względu na dość szybką jej utratę nie przekłada się to na rzeczywistą korzyść terapeutyczną. ORR4, w przeciwieństwie do ORR, pozwala ocenić nie tylko sam fakt uzyskania, ale i utrzymania odpowiedzi na leczenie. Parametr ten ma ponadto kluczowe znaczenie w ocenie terapii chłoniaków skórnych, w których interpretacja przeżycia wolnego od progresji (PFS) jest utrudniona z uwagi na fakt, że objawowi pacjenci z CTCL często otrzymują kolejne terapie przed spełnieniem kryteriów protokołu dla progresji choroby. Natomiast ocena odpowiedzi na leczenie (ORR4) umożliwia na zaprezentowanie odpowiedzi niezmodyfikowanej przez kolejno podejmowane terapie.

Pierwszorzędowny punkt końcowy ORR4 w badaniu ALCANZA oceniany był przez niezależną komisję badawczą, złożoną z trzech niezależnych ekspertów (dermatologa, radiologa, patologa / patomorfologa), dokonującą analizy otrzymanych materiałów / próbek (zdjęć skóry, ocena mSWAT

/ wyników radiologicznych węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych / próbek krwi w celu wykrycia komórek Sézary'ego). Ostateczny wynik stanowił sumę wymienionych składowych.

W badaniu ALCANZA analizowano również odpowiedź na leczenie oraz czas jej trwania, skórną odpowiedź wg kryteriów mSWAT, przeżycie wolne od progresji, czas wolny od zdarzeń, czas do następnego leczenia, a także bezpieczeństwo terapii i jakość życia pacjentów.

Analizę skuteczności terapii przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia, z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów z obecnością ekspresji CD30 (populacja mITT). Bezpieczeństwo również oceniano zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), jednak uwzględniając pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku (Rysunek 2).

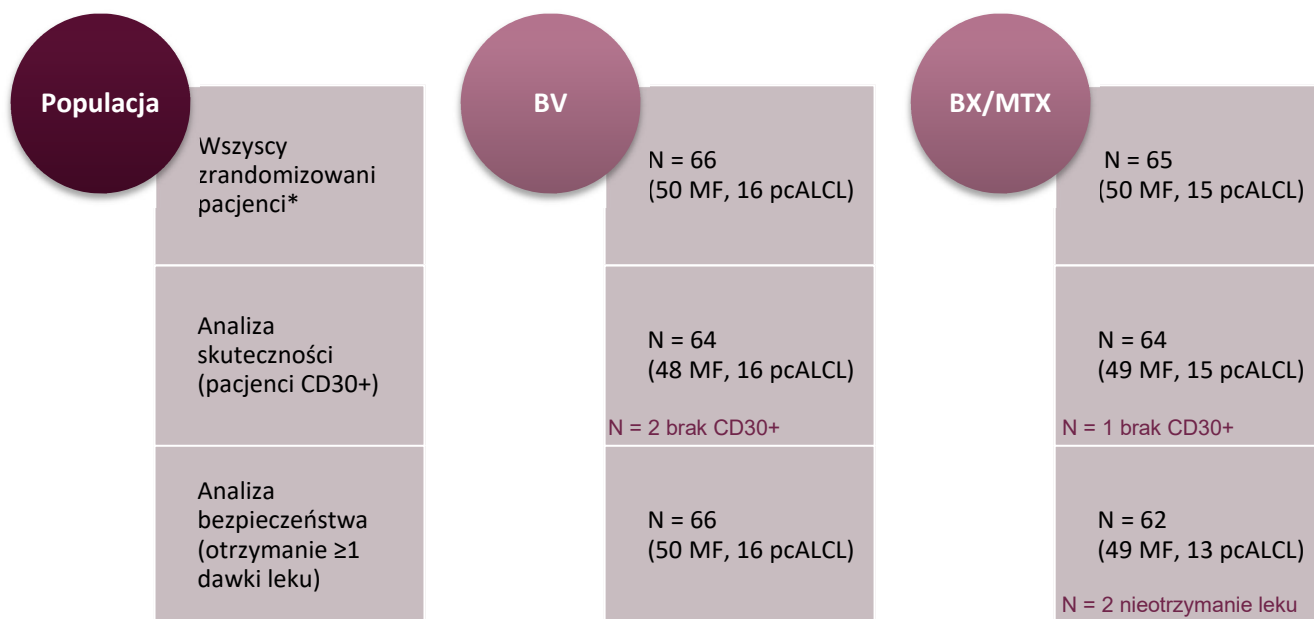
Ryzyko błędu systematycznego w badaniu ALCANZA oceniono jako niskie we wszystkich obszarach. Ryzyko błędu wykonania zaklasyfikowano jako niskie z uwagi na fakt, że w przypadku CTCL brak zaślepienia pacjentów oraz personelu nie wpływa na uzyskiwane wyniki. Ryzyko błędu detekcji uznano również za niskie ze względu na fakt, że większość punktów końcowych badania (w tym pierwszorzędowy punkt końcowy ORR4, i PFS) poddanych zostało ocenie niezależnej komisji, w ramach której trzech niezależnych ekspertów (dermatolog, radiolog, patolog / patomorfolog) dokonywało oceny na podstawie otrzymanych materiałów / próbek.

Wyniki badania zostały zaprezentowane w ramach pełnotekstowej publikacji Prince 2017 dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 22,9 mies., jak również w formie doniesienia konferencyjnego Horowitz 2017 zawierającego wyniki dla dłuższego okresu obserwacji wynoszącego 33,9 mies.

Sponsorem badania była firma Takeda Pharmaceutical Company Ltd., Seattle Genetics Inc. oraz Millennium Pharmaceuticals Inc.

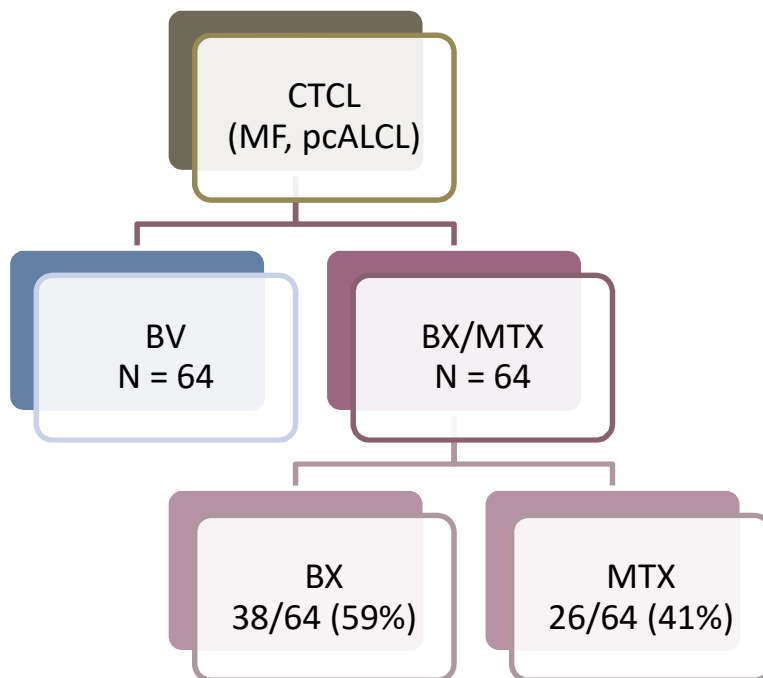
Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badania ALCANZA przedstawiono w Aneksie (Aneks B).

Rysunek 2.
Populacje pacjentów oceniane w badaniu ALCANZA w ramach analiz skuteczności i bezpieczeństwa



* Kryterium włączenia do analizy była konieczność obecności ekspresji CD30. Po randomizacji stwierdzono brak tej ekspresji u 3 pacjentów.

Rysunek 3.
Liczba pacjentów leczonych BV oraz BX i MTX w ramieniu kontrolnym badania ALCANZA (z perspektywy analizy skuteczności)



4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

4.1. Odpowiedź na leczenie

Ponad 7-krotnie wyższy odsetek pacjentów leczonych BV w porównaniu z BX/MTX uzyskał pierwszorzędowny punkt końcowy badania ALCANZA – długotrwałą odpowiedź na leczenie (ORR4 w ocenie badacza odpowiednio 61% vs 8%). BV w porównaniu z BX/MTX istotnie statystycznie zwiększył prawdopodobieństwo uzyskania oraz – co ważne – utrzymania odpowiedzi na leczenie, co ma duże znaczenie w przypadku chłoniaków skórnych o powolnym przebiegu, jakimi są MF i pcALCL (Tabela 4, Tabela 5). Podkreślenia wymagają też bardzo niskie wartości NNT dla ORR4 analizowane zarówno w krótszym okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 22,9 mies. (NNT = 3 [2; 4]), jak i w dłuższym horyzoncie czasowym, dla mediany równej 33,9 mies. (NNT = 2 [2; 3]). Ponadto wykazano statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami BV i BX/MTX odnośnie odsetka pacjentów z CTCL uzyskujących odpowiedź na leczenie, w tym także skórną odpowiedź na leczenie (Tabela 4, Tabela 6). Stosowanie BV w porównaniu do BX/MTX wiązało się również z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do następnego leczenia. W grupie pacjentów stosujących BV mediana TTNT była ponad 2-krotnie dłuższa niż mediana u pacjentów stosujących BX/MTX (Tabela 7). Ocena czasu trwania odpowiedzi na leczenie jest natomiast utrudniona przez znaczne różnice w liczebnościach pacjentów poddanych analizie (Tabela 7).

Tabela 4.
Odpowiedź na leczenie dla porównania BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL)

Punkt końcowy	BV	BX/MTX	BV vs BX/MTX		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	Wartość p
Mediana okresu obserwacji: 22,9 mies. – ocena niezależnej komisji					
Obiektywna odpowiedź na leczenie trwająca ≥4 mies. (ORR4)	36/64 (56%) ^a	8/64 (13%) ^b	4,50 [2,27; 8,91]	3 [2; 4]	<0,0001
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	43/64 (67%)	13/64 (20%)	3,31 [1,98; 5,53]	3 [2; 4]	<0,0001
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	10/64 (16%)	1/64 (2%)	10,00 [1,32; 75,85]	8 [5; 22]	0,0046
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	33/64 (52%) ^c	12/64 (19%) ^c	2,75 [1,57; 4,83]	4 [3; 6]	bd
Stabilna choroba (SDi)*	10/64 (16%)	18/64 (28%)	0,56 [0,28; 1,11]	RD = -0,13 [-0,27; 0,02]	bd
Progresja choroby (PD)*	5/64 (8%)	22/64 (34%)	0,23 [0,09; 0,56]	4 [3; 8]	bd
Mediana okresu obserwacji: 33,9 mies. – ocena badacza**					
Obiektywna odpowiedź na leczenie trwająca ≥4 mies. (ORR4)	39/64 (61%)	5/64 (8%)	7,80 [3,29; 18,51]	2 [2; 3]	<0,001
Całkowita odpowiedź na leczenie (ORR)	12/64 (19%)	0/64 (0%)	25,00 [1,51; 413,47]	6 [4; 12]	<0,001

*Dane pochodzą z raportu EMA 2017 dla produktu leczniczego Adcetris. **Dane pochodzą z publikacji Horwitz 2017a.

a) 1 pacjent z MF w grupie BV osiągnął PR po 1., 2. oraz 3. cyklu leczenia i zaprzestał terapii z powodu AE. Około 4,3 mies. później pacjent ten otrzymał CTH (GEM) przed wizytą zamykającą leczenie BV. Ca kowity DoR dla tego pacjenta, w tym po otrzymaniu GEM, wyniósł 4,8 mies.

b) 1 pacjent z pALCL w grupie BX, który osiągnął PR po 2. cyklu leczenia i utrzymał ją w 5. cyklu leczenia wycofał zgodę na leczenie. Pacjent otrzymał kolejną terapię (MTX) w około 3,5 mies. okresie trwania odpowiedzi na BX, ale przed wizytą zamykającą leczenie BX. Całkowity DoR dla tego pacjenta, w tym po otrzymaniu MTX, wyniósł 4,4 mies.

c) Obliczenia własne.

Tabela 5.

Odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji dla porównania BV vs BX/MTX w terapii MF CD30+ oraz pALCL CD30+

Punkt końcowy	BV	BX/MTX	BV vs BX/MTX	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
MF				
Objektywna odpowiedź na leczenie trwająca ≥4 mies. (ORR4)	24/48 (50%)	5/49 (10%)	4,90 [2,04; 11,78]	3 [2; 5]
Objektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	31/48 (65%)	8/49 (16%)	3,96 [2,03; 7,71]	3 [2; 4]
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	5/48 (10%)	0/49 (0%)	11,22 [0,64; 197,60]	10 [6; 87]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	26/48 (54%) ^a	8/49 (16%) ^a	3,32 [1,67; 6,58]	3 [2; 5]
pALCL				
Objektywna odpowiedź na leczenie trwająca ≥4 mies. (ORR4)	12/16 (75%)	3/15 (20%)	3,75 [1,31; 10,73]	2 [2; 4]
Objektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	12/16 (75%)	5/15 (33%)	2,25 [1,04; 4,86]	3 [2; 11]
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	5/16 (31%)	1/15 (7%)	4,69 [0,62; 35,63]	RD = 0,25 [-0,01; 0,51]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	7/16 (44%) ^a	4/15 (27%) ^a	1,64 [0,60; 4,49]	RD = 0,17 [-0,16; 0,50]

Mediana okresu obserwacji: 22,9 mies.

a) Obliczenia własne.

Tabela 6.

Skórna odpowiedź na leczenie wg kryteriów mSWAT w ocenie badacza dla porównania BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pALCL)*

Punkt końcowy	BV	BX/MTX	BV vs BX/MTX		Wartość p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Całkowita skórna odpowiedź na leczenie (ORR odpowiedź skórna)	47/64 (73%)	19/64 (30%)	2,47 [1,65; 3,71]	3 [2; 4]	bd
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR odpowiedź skórna)	17/64 (27%)	1/64 (2%)	17,00 [2,33; 123,97]	4 [3; 8]	bd
Częściowa skórna odpowiedź na leczenie (PR odpowiedź skórna)	30/64 (47%)	18/64 (28%)	1,67 [1,04; 2,67]	6 [3; 44]	bd
Stabilna choroba (SDi) – odpowiedź skórna ^a	12/64 (19%)	32/64 (50%)	0,38 [0,21; 0,66]	4 [3; 7]	bd
Progresja choroby (PD) – odpowiedź skórna	2/64 (3%)	7/64 (11%)	0,29 [0,06; 1,32]	RD = -0,08 [-0,17; 0,01]	bd

*Dane pochodzą z raportu EMA 2017 dla produktu leczniczego Adcetris. Mediana okresu obserwacji: 22,9 mies.

a) Traktowano jako negatywny punkt końcowy.

Tabela 7.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie i czas do następnej terapii dla porównania BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL)

Mediana okresu obserwacji	Punkt końcowy	BV		BX/MTX		BV vs BX/MTX	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
Ocena niezależnej komisji							
22,9 mies.	DoR ^a	43	15,1 mies. [9,7; 25,5]	13	18,3 mies. [3,5; 18,4]	bd	bd
	DoR (skórna) ^b	47	20,6 mies. [14,1; 25,7]	19	18,3 mies. [3,5; 18,9]	bd	bd
Ocena badacza							
22,9 mies.*	TTNT	bd	14,3 mies. [12,5; 20,4]	bd	5,5 mies. [3,6; 7,2]	0,236 [0,145; 0,383]	<0,001
33,9 mies.**	TTNT	64	14,2 mies. [bd]	64	6,1 mies. [bd]	0,335 [0,218; 0,515]	<0,001

DoR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); DoR (skórna) – czas trwania odpowiedzi na leczenie – odpowiedź skórna (ang. *duration of skin response*); TTNT – czas do następnego leczenia (ang. *time to next treatment*)

*Dane pochodzą z raportu EMA 2017 (OrphanReport) oraz EMA 2017 dla produktu leczniczego Adcetris.

**Dane pochodzą z publikacji Horwitz 2017a.

a) Wśród pacjentów z odpowiedzią na leczenie.

b) Wśród pacjentów z odpowiedzią skórną na leczenie.

4.1.1. Analiza w podgrupach

W ramach badania ALCANZA dla głównego punktu końcowego (ORR4) przeprowadzono analizę w podgrupach wyodrębnionych ze względu na podtyp CTCL i stosowane terapie w ramieniu BX/MTX, a więc w subpopulacjach odpowiadających populacji docelowej.

W wyniku przeprowadzonych analiz nie stwierdzono interakcji pomiędzy podgrupami, co oznacza, że przewaga BV nad BX/MTX dotyczy całej analizowanej populacji niezależnie od obecności (lub braku) testowanych charakterystyk (Rysunek 4, Tabela 8).

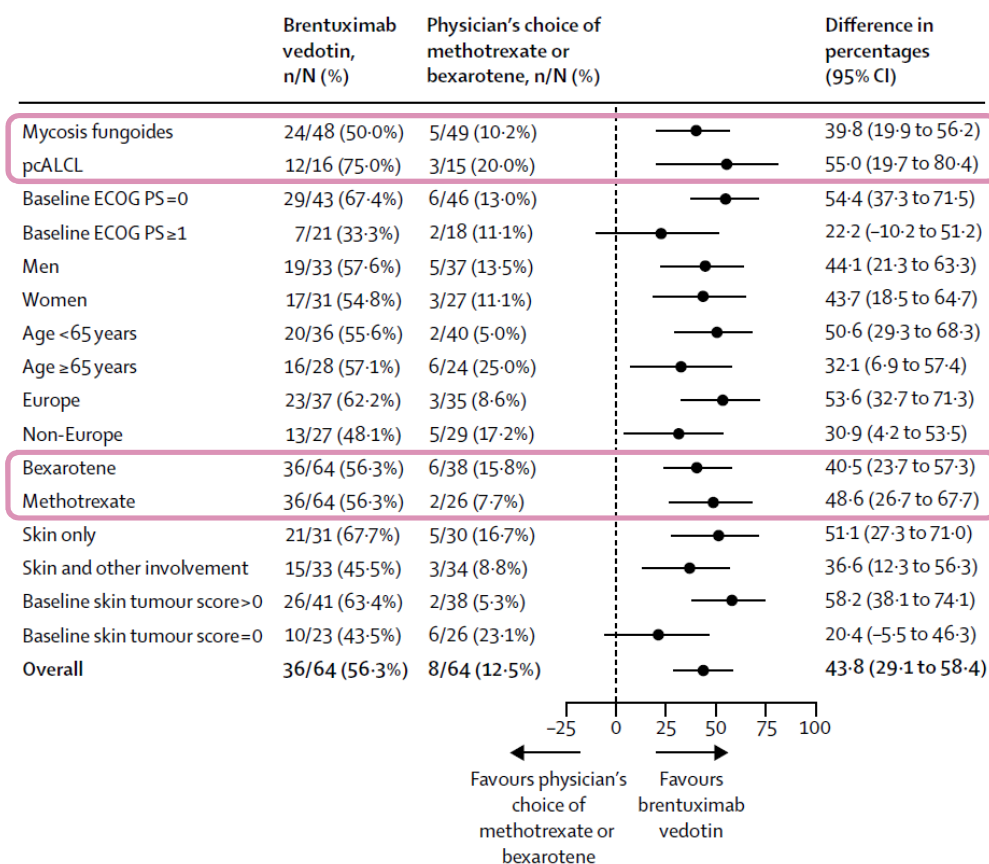
Tabela 8.
Analiza w podgrupach dla ORR4 w ocenie niezależnej komisji dla porównania BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ w zależności od rodzaju CTCL (MF vs pcALCL) oraz od zastosowanej terapii (MTX vs BX)

Podgrupa	BV vs BX/MTX			
	Różnica w odsetkach (%) [95% CI]	Wartość p dla interakcji	RR [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Ogółem	43,8 [29,1; 58,4]	x	4,50 [2,27; 8,91]	x
Podtyp CTCL	MF	0,324	4,90 [2,04; 11,78]	0,702
	pcALCL		3,75 [1,31; 10,73]	
Stosowana terapia	BX	0,533	3,56 [1,66; 7,66]	0,549
	MTX		7,31 [1,90; 28,18]	

Mediana okresu obserwacji: 22,9 mies.

Rysunek 4.

Analiza w podgrupach dla ORR4 w ocenie niezależnej komisji dla porównania BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL)



4.2. Redukcja wskaźnika mSWAT

Stosowanie BV w porównaniu z BX/MTX wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem nasilenia choroby ocenianym wg kryteriów mSWAT. W grupie BV w porównaniu z grupą kontrolną ponad 9-krotnie wyższy był odsetek pacjentów z redukcją wskaźnika mSWAT o 100% oraz około 2-krotnie wyższy odsetek pacjentów z redukcją wskaźnika mSWAT o ≥50% (Tabela 9, Rysunek 5).

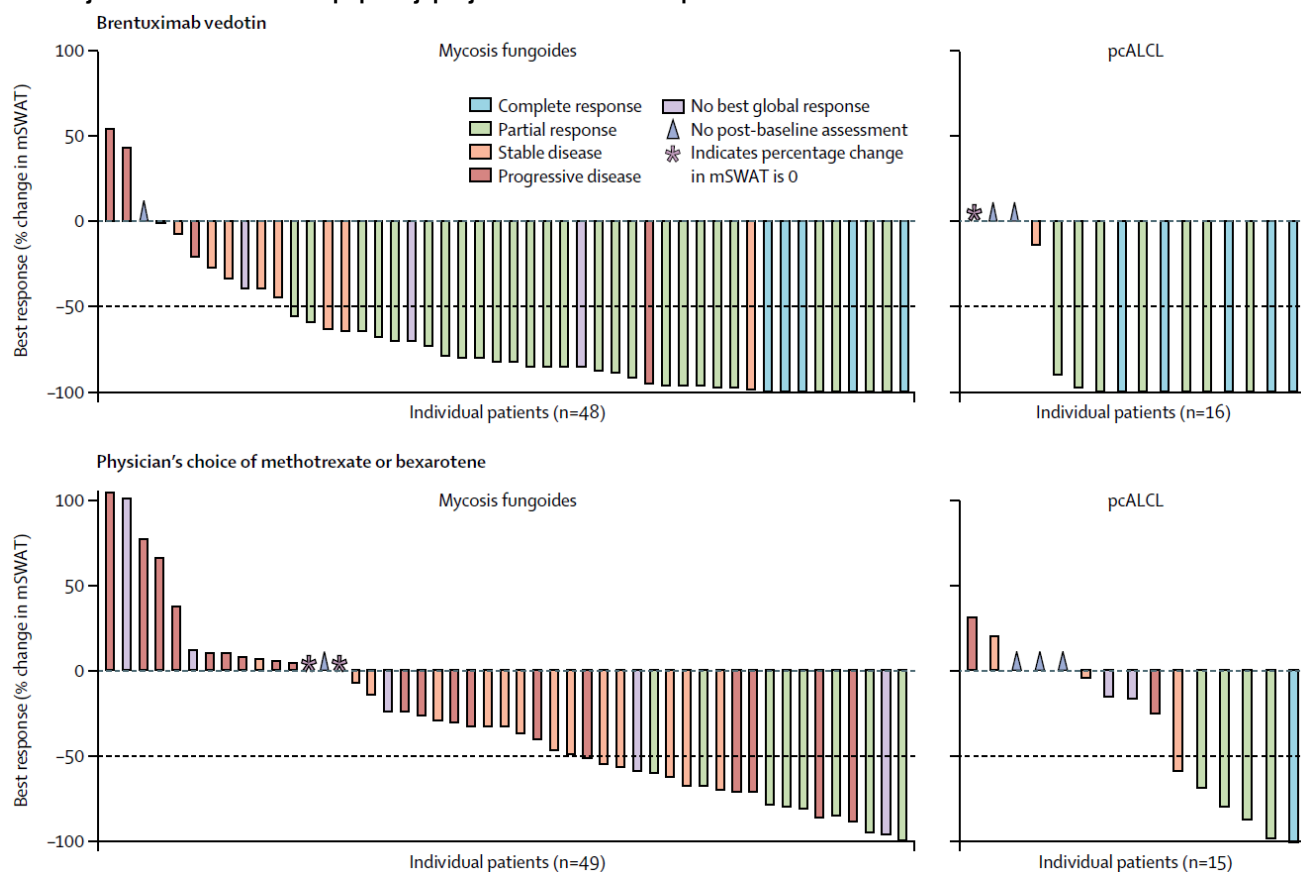
Tabela 9.

Redukcja wskaźnika mSWAT w ocenie niezależnej komisji dla porównania BV vs BX/MTX w terapii MF CD30+ i pcALCL CD30+

Punkt końcowy	BV	BX/MTX	BV vs BX/MTX	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]
MF				
Redukcja wskaźnika mSWAT o 100%	9/48 (19%)	1/49 (2%)	9,19 [1,21; 69,76]	6 [4; 21]
Redukcja wskaźnika mSWAT o ≥50%	37/48 (77%)	20/49 (41%)	1,89 [1,30; 2,74]	3 [2; 6]
pcALCL				
Redukcja wskaźnika mSWAT o 100%	10/16 (63%)	1/15 (7%)	9,38 [1,36; 64,66]	2 [2; 4]
Redukcja wskaźnika mSWAT o ≥50%	12/16 (75%)	6/15 (40%)	1,88 [0,95; 3,71]	3 [2; 43]

Mediana okresu obserwacji: 22,9 mies.

Rysunek 5.
Redukcja wskaźnika mSWAT w populacji pacjentów z MF CD30+ i pcALCL CD30+



4.3. Przeżycie wolne od progresji choroby i przeżycie wolne od zdarzeń

Stosowanie BV w porównaniu do BX/MTX powodowało istotne statystycznie wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby (PFS) w ocenie badacza oraz niezależnej komisji. W grupie pacjentów stosujących BV mediana PFS w ocenie badacza była ponad 4-krotnie dłuższa, a w ocenie niezależnej komisji prawie 5-krotnie dłuższa, niż u pacjentów stosujących BX/MTX (Tabela 10, Tabela 11).

W grupie pacjentów leczonych BV w 6. mies. i 12. mies. od randomizacji estymowany odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby był 3–4 razy wyższy niż w grupie BX/MTX. W 24. miesiącu od randomizacji odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby wynosił około 30% w grupie BV, podczas gdy w grupie kontrolnej nie było już żadnego pacjenta, którego można było poddać takiej analizie (Tabela 12).

Stosowanie BV w porównaniu do BX/MTX przyczyniło się również do znamiennego statystycznie wydłużenia czasu wolnego od zdarzeń (EFS) w ocenie niezależnej komisji, tj.: progresji choroby, wczesnego zaprzestania terapii z jakiegokolwiek powodu (innego niż ukończenie maksymalnej liczby cykli leczenia), rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu (Tabela 13, Tabela 14).

Tabela 10.
Przeżycie wolne od progresji dla porównania BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL)

Kryteria	Mediana okresu obserwacji	BV		BX/MTX		BV vs BX/MTX	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
Ocena niezależnej komisji							
EMA ^a	22,9 mies.	64	16,7 mies. [14,9; 22,8]*	64	3,5 mies. [2,4; 4,6]*	0,270 [0,169; 0,430]	<0,0001
FDA ^b		64	17,2 mies. [bd]	64	3,5 mies. [bd]	0,181 [0,101; 0,324]	<0,0001
Ocena badacza							
EMA ^a	19 mies.**	64	15,7 mies. [11,7; 17,2]	64	3,6 mies. [2,5; 4,5]	0,318 [0,205; 0,495]	<0,001
EMA ^a	33,9 mies.***	64	15,8 mies. [bd]	64	3,6 mies. [bd]	0,373 [0,245; 0,569]	<0,001

*Dane dla [95% CI] pochodzą z raportu EMA 2017 dla produktu leczniczego Adcetris. Mediana okresu obserwacji: 17,5 mies. (BV: 19,0 mies. vs BX/MTX: 14,5 mies.).

**Dane pochodzą z raportu EMA 2017 dla produktu leczniczego Adcetris. Mediana okresu obserwacji: 19,0 mies. (BV: 20,6 mies. vs BX/MTX: 17,1 mies.).

***Dane pochodzą z publikacji Horwitz 2017a.

a) Według kryteriów EMA w ocenie PFS uwzględniano wszystkie zdarzenia pomimo ≥ 2 opuszczonych wizyt lub rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej.

b) Według kryteriów FDA w ocenie PFS uwzględniano kryterium wrażliwości, które cenzurowało pacjentów w momencie ostatniej wizyty przed opuszczoną wizytą lub przed rozpoczęciem kolejnej terapii przeciwnowotworowej.

Tabela 11.
Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji wg kryteriów EMA^a dla porównania BV vs BX/MTX w MF CD30+ i pcALCL

Podtyp CTCL	BV		BX/MTX		BV vs BX/MTX	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
MF	48	15,9 mies. [bd]	49	3,5 mies. [bd]	0,273 [0,164; 0,455]	bd
pcALCL	16	27,5 mies. [bd]	15	5,3 mies. [bd]	0,252 [0,081; 0,790]	bd

Mediana okresu obserwacji: 22,9 mies.

a) Według kryteriów EMA w ocenie PFS uwzględniano wszystkie zdarzenia pomimo ≥ 2 opuszczonych wizyt lub rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej.

Tabela 12.
Estymowanie odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji dla porównania BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL)

Czas od randomizacji	BV		BX/MTX	
	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
Ocena niezależnej komisji*				
6 mies.	48	82% [70; 90]	13	26% [15; 38]
12 mies.	29	68% [54; 78]	7	16% [8; 27]
18 mies.	13	40% [26; 55]	4	16% [8; 27]
24 mies.	7	33% [19; 48]	0	NE [NE]
Ocena badacza**				
6 mies.	48	79% [66; 87]	15	29% [18; 42]
12 mies.	30	63% [50; 74]	7	15% [7; 26]
18 mies.	12	32% [19; 46]	4	15% [7; 26]
24 mies.	6	28% [16; 42]	0	NE [NE]

NE – nieoznaczalne (ang. *not estimable*); *Dane pochodzą z raportu EMA 2017 dla produktu leczniczego Adcetris. Mediana okresu obserwacji: 17,5 mies. (BV: 19,0 mies. vs BX/MTX: 14,5 mies.); **Dane pochodzą z raportu EMA 2017 dla produktu leczniczego Adcetris. Mediana okresu obserwacji: 19,0 mies. (BV: 20,6 mies. vs BX/MTX: 17,1 mies.).

Tabela 13.
Czas wolny od zdarzeń w ocenie niezależnej komisji dla porównania BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL)

Mediana okresu obserwacji	BV		BX/MTX		BV vs BX/MTX	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
22,9 mies.	64	9,4 mies. [5,9; 11,7]*	64	2,3 mies. [1,7; 3,5]*	0,285 [0,189; 0,429]	<0,0001

EFS – czas wolny od zdarzeń (ang. *event-free survival*), definiowany jako czas od randomizacji do momentu wystąpienia niepowodzenia leczenia w ocenie niezależnej komisji: progresji choroby, wczesnego zaprzestania terapii z jakiegokolwiek powodu (innego niż ukończenie maksymalnej liczby cykli leczenia), rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu z jakiegokolwiek powodu, w zależności od tego które zdarzenie wystąpiło jako pierwsze

*Dane dla [95% CI] pochodzą z raportu EMA 2017 dla produktu leczniczego Adcetris. Mediana okresu obserwacji: 26,1 mies. (BV: 17,5 mies. vs BX/MTX: NE).

Tabela 14.
Estymowanie odsetki pacjentów z czasem wolnym od zdarzeń dla porównania BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL)*

Czas od randomizacji	BV		BX/MTX	
	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
6 mies.	40	63% [50; 73]	10	16% [8; 26]
12 mies.	17	35% [23; 47]	3	5% [1; 12]
18 mies.	3	10% [3; 21]	1	2% [<1; 10]

*Dane pochodzą z raportu EMA 2017 dla produktu leczniczego Adcetris. Mediana okresu obserwacji: 26,1 mies. (BV: 17,5 mies. vs BX/MTX: NE).

4.3.1. Analiza w podgrupach

W ramach badania ALCANZA dla PFS przeprowadzono analizę w podgrupach wyodrębnionych ze względu na podtyp CTCL i stosowane terapie w ramieniu BX/MTX, a więc w subpopulacjach odpowiadających populacji docelowej.

W wyniku przeprowadzonych analiz nie stwierdzono interakcji pomiędzy podgrupami, co oznacza, że przewaga BV nad BX/MTX dotyczy całej analizowanej populacji niezależnie od obecności (lub braku) testowanych charakterystyk (Tabela 15, Rysunek 6).

Tabela 15.
Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) w ocenie niezależnej komisji wg kryteriów EMA^a dla porównania BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL)

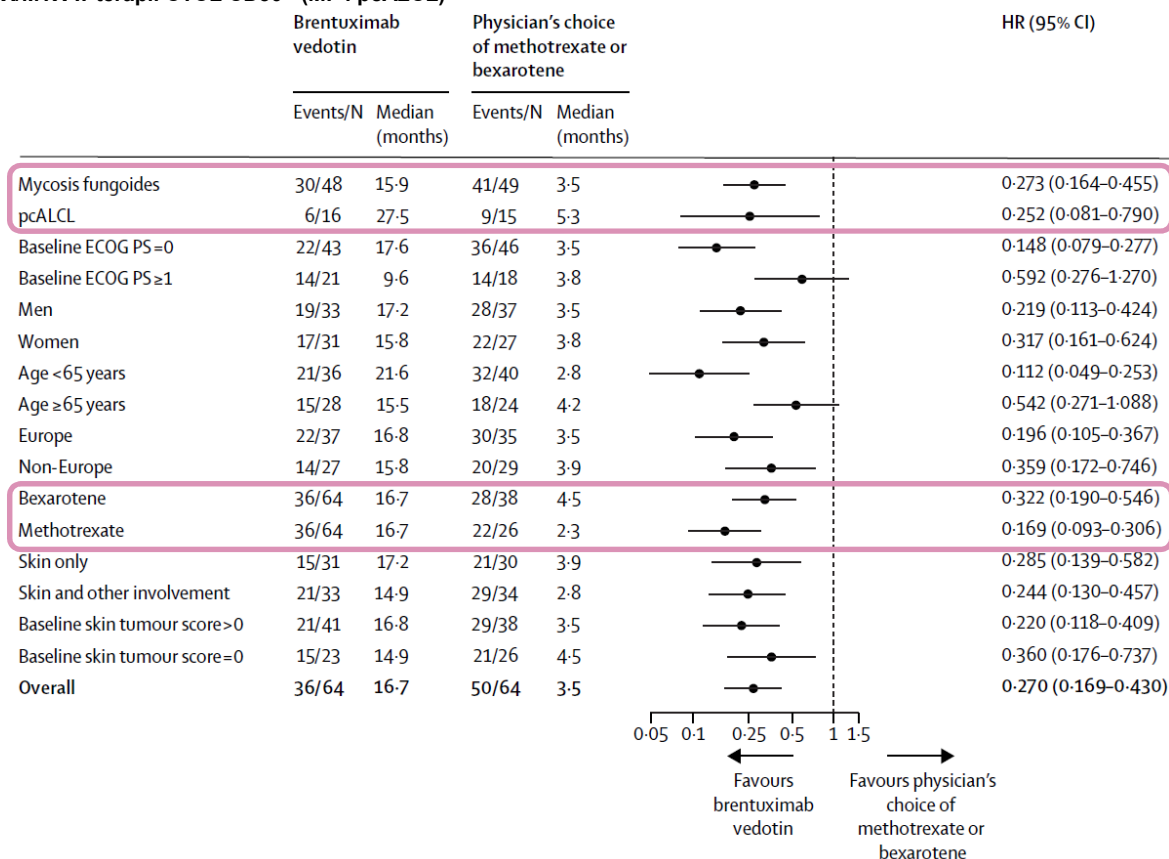
Podgrupa	BV vs BX/MTX	
	HR [95%CI]	Wartość p dla interakcji
Ogółem	0,270 [0,169; 0,430]	x
Podtyp CTCL	0,273 [0,164; 0,455]	0,900
	0,252 [0,081; 0,790]	
Stosowana terapia	0,322 [0,190; 0,546]	0,112
	0,169 [0,093; 0,306]	

Mediana okresu obserwacji: 22,9 mies.

a) Według kryteriów EMA w ocenie PFS uwzględniano wszystkie zdarzenia pomimo ≥ 2 opuszczonych wizyt lub rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej.

Rysunek 6.

Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) w ocenie niezależnej komisji dla porównania BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL)



a) Według kryteriów EMA w ocenie PFS uwzględniano wszystkie zdarzenia pomimo ≥2 opuszczonych wizyt lub rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej.

4.4. Jakość życia

Ocenę jakości życia pacjentów przeprowadzono w oparciu o kwestionariusz Skindex-29, który jest kwestionariuszem zwalidowanym, charakterystycznym dla oceny jakości życia pacjentów ze schorzeniami skórnymi.

Na podstawie wyników dla całego kwestionariusza Skindex-29 jak i jego podskali obejmującej ocenę objawów choroby stwierdzono w porównaniu do BX/MTX istotny statystycznie wpływ BV na poprawę jakości życia pacjentów z CTCL (Tabela 16). Co więcej, u pacjentów leczonych BV w porównaniu z BX/MTX, oprócz ww. istotnej statystycznie poprawy, wystąpiła także istotna klinicznie poprawa oceny stanu zdrowia w zakresie objawów. Różnicę względem grupy kontrolnej oszacowano na -18,9 pkt, przy minimalnej istotnej klinicznie różnicy wynoszącej 12,3 pkt (Tabela 16). W przypadku pozostałych domen (emocji i funkcjonowania) również raportowano kilkakrotnie wyższą numeryczną poprawę w jakości życia pacjentów leczonych BV w porównaniu z BX/MTX, jednak ze względu na brak niektórych danych (liczebność pacjentów w grupach) nie przeprowadzono analizy statystycznej.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w jakości życia ocenianej z użyciem kwestionariusza FACT-G (Tabela 17).

Tabela 16.
Średnia maksymalna zmiana względem wartości początkowej wyników kwestionariusza Skindex-29 w skalach oceny jakości życia dla porównania BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL)

Skala	BV		BX/MTX		BV vs BX/MTX	
	N	Maksymalna średnia zmiana (SD)	N	Maksymalna średnia zmiana (SD)	MD [95% CI]	Wartość p
Mediana okresu obserwacji: 22,9 mies.						
Skala objawowa	58*	-27,96 (26,877)	54*	-8,62 (17,013)	-18,9 [-26,6; -11,2]^a	<0,0001
Skala emocji	bd	-14,43 (20,901)	bd	-1,84 (18,555)	-12,59 [ND] ^b	bd
Skala funkcjonowania	bd	-11,10 (25,312)	bd	-1,22 (22,448)	-9,88 [ND] ^p	bd
Wynik ogólny*	44	-14,84 (22,681)	37	-0,96 (18,973)	-13,88 [-22,95; -4,81]^b	bd
Mediana okresu obserwacji: 33,9 mies.**						
Skala objawowa	bd	-28,08 (bd)	bd	-8,62 (bd)	-19,46 [ND] ^b	<0,001

MD – średnia różnic (ang. *mean difference*); ND – nie dotyczy; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

Mediana okresu obserwacji: 22,9 mies.

*Dane pochodzą z raportu clinicaltrials.gov dla badania ALCANZA (NCT01578499).

**Dane pochodzą z publikacji Horwitz 2017a.

a) Wartość z publikacji. MD = -18,9 przekracza minimalną różnicę istotną klinicznie (MID, ang. *minimal clinically important difference*), której wartość dla skali objawowej została oszacowana jako zakres 9,0–12,3.

b) Obliczenia własne, brak możliwości przeprowadzenia pełnej analizy statystycznej ze względu na brak danych odnośnie do N w grupie badanej i kontrolnej.

Tabela 17.
Średnia zmiana względem wartości początkowej wyników kwestionariusza FACT-G w ogólnej ocenie jakości życia dla porównania BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL)*

Skala	BV		BX/MTX		BV vs BX/MTX	
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	Wartość p
FACT-G wynik ogólny*	45	0,15 (16,388)	37	-2,29 (17,171)	2,44 [-4,88; 9,76] ^a	bd

MD – średnia różnic (ang. *mean difference*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

*Dane dla średnich pochodzą z publikacji Prince 2017b, natomiast dane dotyczące liczebności pacjentów oraz SD z raportu clinicaltrials.gov dla badania ALCANZA (NCT01578499). Mediana okresu obserwacji: 22,9 mies.

a) Obliczenia własne.

4.5. Zaprzestanie terapii

W grupie BV istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie BX/MTX było ryzyko zaprzestania terapii bez względu na przyczynę, a także z powodu progresji choroby (Tabela 31). Pacjenci z grupy BV znamienne statystycznie częściej zaprzestawali leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z grupą pacjentów leczonych BX/MTX (Tabela 31), przy czym ekspozycja na leczenie w grupie BV była prawie 3-krotnie dłuższa od ekspozycji na leczenie w grupie BX/MTX (mediana okresu leczenia 8,8 mies. vs 2,5/3,7 mies.).

Tabela 18.
Zaprzestanie terapii dla porównania BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL)

Przyczyna zaprzestania terapii	BV	BX/MTX	BV vs BX/MTX	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
Ogółem	40/66 (61%)	60/65 (92%)	0,66 [0,53; 0,81]	NNT = 4 [3; 6]
Zdarzenia niepożądane	17/66 (26%) ^a	5/65 (8%)	3,35 [1,31; 8,54]	NNH = 5 [3; 17]
Progresja choroby	13/66 (20%)	40/65 (62%)	0,32 [0,19; 0,54]	NNT = 3 [2; 4]

Mediana okresu obserwacji: 22,9 mies. Mediana ekspozycji na leczenie BV vs BX/MTX: 8,8 mies. vs 2,5/3,7 mies.

a) W publikacji głównej podano wartość 16/66 (24%), z kolei w suplemencie skąd zaczerpnięto dane na temat wszystkich pozostałych przyczyn zaprzestania terapii podano wartość 17/66 (26%). Ponadto w tabeli w suplemencie (str. 19) także podano wartość 16.

4.6. Zdarzenia niepożądane

Przy analizie i interpretacji danych odnośnie do bezpieczeństwa ocenianych terapii należy uwzględnić fakt, że ekspozycja na leczenie w grupie BV była prawie 3-krotnie dłuższa od ekspozycji na leczenie w grupie BX/MTX (mediana okresu leczenia 8,8 mies. vs 2,5/3,7 mies.).

Profil bezpieczeństwa BV jest znany i opisany w ramach Charakterystyki Produktu Leczniczego Adcetris® [40]. W toku badania ALCANZA nie wystąpiły nowe lub niespodziewane zdarzenia niepożądane, które odbiegałyby od tych poznanych już w ramach wcześniejszych badań klinicznych.

Pomimo znacznie dłuższego czasu trwania terapii BV w porównaniu z BX/MTX nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do ryzyka wystąpienia AE ogółem, AE ≥ 3 . stopnia, w tym tych związanych z leczeniem, SAE ogółem, w tym tych związanych z leczeniem, zgonów ogółem i w trakcie trwania leczenia (Tabela 19).

W grupie BV w porównaniu z BX/MTX istotnie statystycznie wyższe było natomiast ryzyko wystąpienia AE związanych z leczeniem, AE prowadzących do zaprzestania terapii (Tabela 19), neuropatii obwodowej (ogółem oraz 1–3. stopnia, Tabela 20). obwodowej neuropatii czuciowej, nudności, biegunki, wymiotów, łysienia (Tabela 21).

Neuropatia obwodowa to znana toksyczność BV, która wystąpiła wśród 67% pacjentów leczonych BV (w tym neuropatia obwodowa 3. stopnia u mniej niż 10% pacjentów. Nie stwierdzono przypadków neuropatii obwodowej 4 stopnia). W momencie ostatniej oceny (mediana okresu obserwacji 22,9 mies.) u większości (82%) pacjentów leczonych BV ze stwierdzoną neuropatią obwodową zaobserwowano jej ustąpienie lub poprawę o ≥ 1 . stopień.

W grupie BV w porównaniu z BX/MTX istotnie statystycznie niższe było ryzyko wystąpienia hipertirglicydemii (ogółem oraz 3. Stopnia, Tabela 20, Tabela 21).

Tabela 19.
Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL)

Punkt końcowy	BV	BX/MTX	BV vs BX/MTX	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
AE ogółem	63/66 (95%)	56/62 (90%)	1,06 [0,96; 1,16]	0,05 [-0,04; 0,14]
AE ≥3. stopnia	27/66 (41%)	29/62 (47%)	0,87 [0,59; 1,30]	-0,06 [-0,23; 0,11]
AE związane z leczeniem (ang. <i>drug-related AE</i>)	57/66 (86%)	44/62 (71%)	1,22 [1,01; 1,47]	NNH = 6 [3; 72]
AE ≥3. stopnia związane z leczeniem (ang. <i>drug-related grade ≥3 AE</i>)	19/66 (29%)	18/62 (29%)	0,99 [0,58; 1,71]	-0,002 [-0,16; 0,15]
SAE ogółem	19/66 (29%)	18/62 (29%)	0,99 [0,58; 1,71]	-0,002 [-0,16; 0,15]
SAE związane z leczeniem (ang. <i>drug-related SAE</i>)	9/66 (14%)	3/62 (5%)	2,82 [0,80; 9,93]	0,09 [-0,01; 0,19]
AE prowadzące do zaprzestania terapii (ang. <i>AE resulting in study drug discontinuation</i>)	16/66 (24%) ^a	5/62 (8%) ^a	3,01 [1,17; 7,71]	NNH = 6 [3; 26]
Zgon ogółem	16/66 (24%)	14/62 (23%)	1,07 [0,57; 2,01]	0,02 [-0,13; 0,16]
Zgon w trakcie leczenia (ang. <i>on-treatment deaths</i>)	4/66 (6%) ^b	0/62 (0%)	8,46 [0,46; 154,02]	0,06 [-0,004; 0,13]

Mediana okresu obserwacji: 22,9 mies. Mediana ekspozycji na leczenie BV vs BX/MTX: 8,8 mies. vs 2,5/3,7 mies.

a) W tym 9 pacjentów w grupie BV i 0 pacjentów w grupie BX/MTX zaprzestało terapii z powodu obwodowej neuropatii.

b) Zgony związane z leczeniem (ang. *on-treatment deaths*) definiowane jako zgony, które występują w ciągu 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki badanego leku. Przyczyny zgonów u 4 pacjentów w ramieniu BV to: progresja choroby / chłoniak, posocznica, zespół dysfunkcji wielu narządów oraz zatorowość płucna. Zespół dysfunkcji wielu narządów został uznany przez badacza za związany z leczeniem BV (ang. *drug-related death*), aczkolwiek wystąpił on u pacjenta, którego włączenie stanowiło złamanie protokołu (podwyższone wyniki testów czynności wątroby w momencie rozpoczęcia badania).

Tabela 20.
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania* dla ramienia BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL)

Punkt końcowy	BV	BX/MTX	BV vs BX/MTX	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Mediana okresu obserwacji: 22,9 mies.				
Ogółem	44/66 (67%)	4/62 (6%)	10,33 [3,94; 27,07]	NNH = 1 [1; 2]
1. stopnia	17/66 (26%)	1/62 (2%)	15,97 [2,19; 116,45]	NNH = 4 [2; 7]
2. stopnia	21/66 (32%)	3/62 (5%)	6,58 [2,06; 20,95]	NNH = 3 [2; 6]
3. stopnia	6/66 (9%)	0/62 (0%)	12,22 [0,70; 212, 55]	NNH = 11 [6; 59]
4. stopnia	0/66 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Poprawa ogółem (ustąpienie lub poprawa o ≥1. stopień)^a	36/44 (82%)	bd	ND	ND
Ogółem	1/66 (2%)	11/37 (30%)	0,05 [0,01; 0,38]	NNT = 4 [3; 8]
1. stopnia	1/66 (2%)	1/37 (3%)	0,56 [0,04; 8,70]	-0,01 [-0,07; 0,05]
2. stopnia	0/66 (0%)	2/37 (5%)	0,11 [0,01; 2,30]	-0,05 [-0,14; 0,03]
3. stopnia	0/66 (0%)	5/37 (14%)	0,05 [0,003; 0,91]	NNT = 8 [5; 47]
4. stopnia	0/66 (0%)	3/37 (8%)	0,08 [0,004; 1,53]	-0,08 [-0,18; 0,02]
Mediana okresu obserwacji: 33,9 mies.**				

Punkt końcowy	BV	BX/MTX	BV vs BX/MTX	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NN/T/NNH [95% CI]
Ogółem	18/64 (28%)	bd	ND	ND
1. stopnia	15/64 (23%)	bd	ND	ND
2. stopnia	3/64 (5%)	bd	ND	ND
3. stopnia	0/64 (0%)	bd	ND	ND
4. stopnia	0/64 (0%)	bd	ND	ND
Neuropatia obwodowa				
Poprawa ogółem (ustąpienie lub poprawa o ≥1. stopień)^a	38/44 (86%)	bd	ND	ND
Całkowite ustąpienie	26/44 (59%)	bd	ND	ND
Poprawa o ≥1. stopień	12/44 (27%)	bd	ND	ND

ND – nie dotyczy; Mediana okresu obserwacji: 22,9 mies.; Mediana ekspozycji na leczenie BV vs MX/MTX: 8,8 mies. vs 2,5/3,7 mies.

*Zdarzeniami niepożądanymi specjalnego zainteresowania były: neuropatia obwodowa (znana toksyczność u pacjentów leczonych BV) oraz hipertriglicydemia (znana toksyczność u pacjentów leczonych BX).

**Dane pochodzą z publikacji Horwitz 2017a.

a) Poprawa ogółem oznacza ustąpienie (ang. *resolution*) lub poprawę o ≥1. stopień. Neuropatia obwodowa to znana toksyczność BV, która w przypadku 36/44 (82%) pacjentów ramienia BV ustąpiła lub zaobserwowano poprawę ≥1. stopnia w momencie ostatniego *follow-up* (mediana: 22,9 mies.).

Tabela 21.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent*) raportowane u ≥10% pacjentów dla porównania BV vs BX oraz MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL)

Zdarzenie niepożądane	BV	MTX	BX	BX/MTX	BV vs BX/MTX	
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NN/T/NNH [95%CI]
Obwodowa neuropatia czuciowa	30/66 (45%) ^a	1/25 (4%)	0/37 (0%)	1/62 (2%)	28,18 [3,96; 200,47]	NNH = 2 [1; 3]
Nudności	24/66 (36%)	4/25 (16%)	4/37 (11%)	8/62 (13%)	2,82 [1,37; 5,80]	NNH = 4 [2; 10]
Biegunka	19/66 (29%)	1/25 (4%)	3/37 (8%)	4/62 (6%)	4,46 [1,61; 12,39]	NNH = 4 [2; 10]
Zmęczenie	19/66 (29%)	5/25 (20%)	12/37 (32%)	17/62 (27%)	1,05 [0,60; 1,83]	0,01 [-0,14; 0,17]
Wymioty	11/66 (17%)	2/25 (8%)	1/37 (3%)	3/62 (5%)	3,44 [1,01; 11,77]	NNH = 8 [4; 72]
Łysienie	10/66 (15%)	1/25 (4%)	1/37 (3%)	2/62 (3%)	4,70 [1,07; 20,59]	NNH = 8 [4; 45]
Świąd	11/66 (17%)	2/25 (8%)	6/37 (16%)	8/62 (13%)	1,29 [0,56; 3,00]	0,04 [-0,09; 0,16]
Gorączka	11/66 (17%)	7/25 (28%)	4/37 (11%)	11/62 (18%)	0,94 [0,44; 2,01]	-0,01[-0,14; 0,12]
Zmniejszony apetyt	10/66 (15%)	1/25 (4%)	2/37 (5%)	3/62 (5%)	3,13[0,90; 10,85]	NNH = 9 [4; 682]
Astenia	7/66 (11%)	3/25 (12%)	2/37 (5%)	5/62 (8%)	1,32[0,44; 3,93]	0,03 [-0,08; 0,13]
Duszność	7/66 (11%)	0/25 (0%)	0/37 (0%)	0/62 (0%)	14,10 [0,82; 241,89]	NNH = 9 [5; 38]
Wysypka grudkowo-plamista	7/66 (11%)	1/25 (4%)	2/37 (5%)	3/62 (5%)	2,19 [0,59; 8,10]	0,06 [-0,03; 0,15]
Obrzęk obwodowy	7/66 (11%)	4/25 (16%)	2/37 (5%)	6/62 (10%)	1,10 [0,39; 3,08]	0,01 [-0,10; 0,11]
Świąd (uogólniony)	7/66 (11%)	0/25 (0%)	1/37 (3%)	1/62 (2%)	6,58 [0,83; 51,93]	NNH = 11 [5; 107]
Ból stawów	8/66 (12%)	2/25 (8%)	2/37 (5%)	4/62 (6%)	1,88 [0,60; 5,93]	0,06 [-0,04; 0,16]

Zdarzenie niepożądane	BV	MTX	BX	BX/MTX	BV vs BX/MTX	
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT/NNH [95%CI]
Ból mięśni	8/66 (12%)	0/25 (0%)	2/37 (5%)	2/62 (3%)	3,76 [0,83; 17,01]	RD = 0,09 [-0,001; 0,18]
Ból głowy	5/66 (8%)	1/25 (4%)	5/37 (14%)	6/62 (10%)	0,78 [0,25; 2,44]	-0,02 [-0,12; 0,08]
Niedokrwistość	3/66 (5%)	0/25 (0%)	6/37 (16%)	6/62 (10%)	0,47 [0,12; 1,80]	-0,05 [-0,14; 0,04]
Infekcja skóry	2/66 (3%)	3/25 (12%)	4/37 (11%)	7/62 (11%)	0,27 [0,06; 1,24]	-0,08 [-0,17; 0,01]
Hipertriglicydemia	1/66 (2%)	0/25 (0%)	11/37 (30%)	11/62 (18%)	0,05 [0,01; 0,38]	NNT = 4 [3; 8]

ND – nie dotyczy; Mediana okresu obserwacji: 22,9 mies.; Mediana ekspozycji na leczenie BV vs MX/MTX: 8,8 mies. vs 2,5/3,7 mies.

a) Ogółem, zdarzenia zgłoszone przez badaczy jako obwodowa neuropatia lub obwodowa neuropatia czuciowa (w tym zdarzenia dodatkowe do tych raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów) zgłoszone jako zdarzenia 1. stopnia wśród 17 pacjentów, 2. stopnia wśród 21 pacjentów oraz 3. stopnia wśród 6 pacjentów.

5. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania BV, BX oraz MTX opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

Brentuksymab vedotin

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania BV na stronach URPL, EMA oraz MHRA.

Agencja FDA wydała komunikat dotyczący ryzyka wystąpienia postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (PML, ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*) związanej ze stosowaniem BV (produkt leczniczy Adcetris) będącej rzadkim, ale poważnym schorzeniem mózgu prowadzącym do zgonu. Ze względu na ciężkość schorzenia wprowadzono nowe ostrzeżenia w ulotce dla pacjenta. W komunikacie tym FDA informuje również o przeciwwskazaniu do stosowania BV w skojarzeniu z bleomycyną z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia toksyczności płucnej, ostrzeżenie zostało wprowadzone również do ulotki pacjenta. Ponadto w związku z potencjalnym ryzykiem działania hepatotoksycznego terapii BV agencja FDA w 2014 roku była w trakcie oceny tego problemu, w celu określenia potrzeby podjęcia działań regulacyjnych – hepatotoksyczność została ujęta w zapisach ChPL/ulotki pacjenta [17, 18]. Wszystkie pozostałe komunikaty odnośnie zdarzeń niepożądanych monitorowanych przez agencje ds. leków zostały już odpowiednio zaadresowane w opisach ChPL.

Beksaroten

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania BX na stronach URPL, FDA oraz MHRA.

Na stronie agencji EMA odnaleziono komunikat dotyczący wystąpienia ciężkiej hipoglikemii podczas terapii BX u pacjenta stosującego pochodną sulfonilomocznika. Mogą wystąpić interakcje u pacjentów stosujących terapię składającą się z BX oraz insuliny, środków zwiększających wydzielanie insuliny lub substancji uwrażliwiających na insulinę [19]., co zostało ujęte w CHPL Targretin. EMA wydała ponadto komunikat na temat zapobiegania ciąży podczas stosowania doustnej terapii retinoidami (w tym BX) ze względu na ich teratogenne właściwości oraz na temat ryzyka wystąpienia zaburzeń neuropsychiatrycznych (depresji, depresji nasilającej lęk, zmian nastroju) w trakcie doustnej terapii BX ciężkich schorzeń skóry [20].

Metotreksat

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania MTX na stronie URPL.

Agencja FDA wydała komunikat dotyczący interakcji lekowej MTX (produkty lecznicze Methotrexate iniekcje, USP oraz Xatmep roztwór doustny) z tlenkiem azotu, która potencjalnie może powodować nasilone działanie leku na metabolizm kwasu foliowego, prowadzące do zwiększenia toksyczności (poważna mielosupresja, zapalenie jamy ustnej oraz neurotoksyczność). Ta sama agencja wydała także komunikat o błędach wynikających z nieprawidłowego dawkowania MTX – przyjmowanie produktu leczniczego jeden raz dziennie zamiast jeden raz tygodniowo (produkty lecznicze Methotrexate tabletki, USP oraz Rheumatrex tabletki). Agencja FDA jest w trakcie oceny potrzeby podjęcia działań regulacyjnych [21].

O kwestii błędnego dawkowania MTX informuje również agencja EMA. Według komunikatu EMA problem ten został zidentyfikowany wiele lat temu, jednakże pomimo podjętych działań w celu ograniczenia ryzyka przedawkowania MTX (używanie wizualnych przypomnień odnośnie do pakietów leku) ciężkie zdarzenia niepożądane, w tym zdarzenia prowadzące do zgonu nadal występują. EMA jest w trakcie prac nad identyfikacją powodów przedawkowania MTX oraz ustalenia czy istnieje potrzeba wdrożenia nowych środków zapobiegających przedawkowaniu MTX [22].

Brytyjska agencja MHRA wydała alert dotyczący zwiększonego ryzyka wystąpienia PML związanej ze stosowaniem natalizumabu, u pacjentów uprzednio leczonych terapią immunosupresyjną, w tym MTX [23].

6. WNIOSKI KOŃCOWE

Pierwotny skórnny chłoniak z komórek T z obecnością ekspresji antygenu CD30 (CTCL), w tym jego dwa podtypy tj. ziarniniak grzybiasty (MF CD30+) oraz pierwotny skórnny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T (pcALCL), to rzadki nowotwór złośliwy układu chłonnego. Brentuksymab vedotin stosowany w monoterapii wykazuje wysoką skuteczność przeciwnowotworową u uprzednio leczonych systemowo pacjentów z CTCL CD30+ – w tym wśród pacjentów z MF i pcALCL. Brentuksymab vedotin wykazuje ponadto znacznie większą skuteczność niż aktualnie stosowana w tej populacji pacjentów terapia systemowa obejmująca monoterapię beksarotenem lub metotreksatem.

W ramach randomizowanego badania III fazy (ALCANZA) obejmującego dużą (szczególnie biorąc pod uwagę rzadkość występowania CTCL) liczbę chorych (>100 pacjentów, w tym także z Polski) wykazano, że w populacji z CTCL CD30+ (MF i pcALCL) BV w porównaniu bezpośrednim z BX/MTX zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie, i wpływał korzystnie na jej długotrwałe utrzymanie, czego wyrazem jest bardzo duża, istotna statystycznie różnica w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego badania, ORR4 (odpowiedź na leczenie trwająca ponad 4 mies.). ORR4, uwzględniająca zarówno skórne jak i uogólnione aspekty choroby, ma szczególne znaczenie w CTCL ze względu na charakterystyczną dla tej choroby nawrotowość i częste występowaniem krótkotrwałych, nieistotnych klinicznie odpowiedzi na leczenie.

Stosowanie BV w porównaniu z BX/MTX związane było również z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby oraz mediany czasu do następnego leczenia (TTNT), a także zwiększeniem odsetka pacjentów uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie, w tym także skórą.

Przewaga BV nad BX/MTX potwierdzona została także w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na podtyp CTCL (MF i pcALCL) oraz stosowane terapie w ramieniu kontrolnym (BX i MTX), co oznacza, że korzyści z terapii BV dotyczą całej analizowanej populacji niezależnie od obecności (lub braku) testowanych charakterystyk, w tym wyboru terapii przez lekarza.

BV przyczynia się ponadto do zmniejszenia nasilenia objawów oraz poprawy jakości życia. Co warto podkreślić, zaobserwowana różnica w ocenie nasilenia objawów w kwestionariuszu Skindex-29 pomiędzy BV i względem grupą kontrolną była istotna nie tylko statystycznie, ale również klinicznie.

Pomimo 3-krotnie dłuższego czasu ekspozycji na BV w porównaniu z BX/MTX nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym ciężkich oraz tych o nasileniu ≥ 3 . stopnia. Obserwowano charakterystyczne dla porównywanych interwencji zdarzenia niepożądane: w grupie BV w porównaniu z BX/MTX istotnie statystycznie niższe było ryzyko wystąpienia hipertirglicydemii, natomiast wyższe ryzyko zdarzeń niepożądanych związanych

z leczeniem, prowadzących do zaprzestania terapii oraz neuropatii obwodowej, która jednak u przeważającej większości pacjentów (82%) ustępowała całkowicie lub ulegała złagodzeniu o ≥ 1 . stopień.

7. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

1. Brak stratyfikacji odnośnie do leczenia zastosowanego w grupie kontrolnej (BX/MTX), jednak przeprowadzona analiza w podgrupach wskazuje, że dla obu leków uzyskiwano podobne wyniki.
2. Brak wyników dla podgrupy pacjentów z pcALCL leczonej MTX oraz brak wyników dla podgrupy pacjentów z MF leczonej BX oraz leczonej MTX. W badaniu dostępne są wyniki dla całej grupy kontrolnej tj. BX/MTX, aczkolwiek przeprowadzona analiza w podgrupach wskazuje, że rodzaj zastosowanego leczenia nie ma wpływu na uzyskiwane wyniki ORR4 i PFS – uzyskane wartości p dla interakcji wskazują, że zasadne jest wnioskowanie dla ww. podgrup w oparciu o wyniki dla całej populacji włączonej do badania ALCANZA.
3. Brak zaślepienia w badaniu ALCANZA, aczkolwiek jest to wyłącznie ograniczenie potencjalne, niemające wpływu na wnioski płynące z analiz, ze względu na fakt, że większość punktów końcowych badania (w tym pierwszorzędowy punkt końcowy ORR4, i PFS) poddanych zostało ocenie niezależnej komisji.

8. DYSKUSJA

Pierwotne chłoniaki skóry z komórek T należą do rzadkich nowotworów złośliwych układu chłonnego, w których występuje klonalny rozrost limfocytów T, zlokalizowany pierwotnie wyłącznie w obrębie skóry. Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z obecnością ekspresji antygenu CD30, po wcześniejszym leczeniu systemowym, u których występuje jeden z dwóch podtypów CTCL: najczęściej występujący podtyp CTCL – MF (44–60% przypadków CTCL) oraz pcALCL (8–13% przypadków). U każdego chorego z pcALCL stwierdza się obecność ekspresji antygenu CD30, natomiast w przypadku z MF obecność CD30+ dotyczy 30–50% pacjentów.

W oparciu o wytyczne praktyki klinicznej, sytuację refundacyjną w Polsce oraz analizę aktualnej praktyki klinicznej w Polsce wykazano, że terapie, które w praktyce będą zastępowane przez BV w populacji chorych na MF to leczenie standardowe obejmujące beksaroten (komparator główny) oraz metotreksat (komparator dodatkowy), natomiast w populacji pacjentów z pcALCL – metotreksat. Zarówno w polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej, jak i konsensusie polskich ekspertów wskazuje się, aby możliwie najbardziej starano się odradzać rozpoczęcie chemioterapii, która najczęściej nie prowadzi do wyleczenia, a jest obciążona wysoką toksycznością i ryzykiem wystąpienia groźnych dla pacjenta infekcji.

Żadna z aktualnie dostępnych w Polsce terapii nie pozwala jednak na uzyskanie zadowalających i długotrwałych efektów poprawiających przebieg i łagodzących objawy choroby. W tym kontekście szczególne nadzieje pokłada się w terapiach celowanych, takich jak brentuksymab vedotin, wskazany decyzją Komisji Europejskiej z dnia 15 grudnia 2017 roku do terapii dorosłych pacjentów z chłoniakiem skórnym T-komórkowym CD30+, u których stosowano uprzednio co najmniej 1 leczenie systemowe [39].

W toku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano jedno badanie III fazy z randomizacją (ALCANZA), które obejmowało pacjentów z chorobą rzadką jaką jest CTCL i jego podtypy – ziarniniak grzybiasty (MF) i pierwotny skórnym chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T (pcALCL). ALCANZA jest badaniem o wysokiej wiarygodności obejmującym dużą liczbę pacjentów (131 chorych), w ramach którego bezpośrednio porównano BV z aktualnie stosowanym, standardowym leczeniem tej jednostki chorobowej (BX/MTX). Badanie miało charakter wieloośrodkowej próby klinicznej przeprowadzonej w 52 ośrodkach, w tym w Polsce.

W badaniu wykazano, że podanie BV wiąże się z istotnie wyższą skutecznością w porównaniu ze standardowym leczeniem obejmującym podanie BX lub MTX w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, zdefiniowanego jako uzyskanie i utrzymanie przez co najmniej 4 mies. odpowiedzi na leczenie (ORR4). Wybór tego punktu końcowego, uwzględniającego zarówno skórne jak i uogólnione aspekty choroby, podyktowany jest specyfiką CTCL, związaną z częstymi nawrotami

choroby i częstym występowaniem krótkotrwałych, jednak nieistotnych klinicznie odpowiedzi na leczenie. Możliwość zobrazowania choroby na jej różnych poziomach (tj. ujęcie także kwestii niezwiązanych ze skórą) oraz czasu utrzymania odpowiedzi korzystnie odróżnia ORR4 od najczęściej dotąd wykorzystywanego punktu, ORR. W tym kontekście należy zwrócić uwagę na wielkość przewagi BV nad BX/MTX uzyskanej w zakresie ORR4: w grupie BV tak zdefiniowany punkt końcowy osiągnęło 61% pacjentów, podczas gdy w ramieniu kontrolnym zaledwie 8% chorych. Wysoką siłę interwencji odzwierciedlają również niskie wartości NNT uzyskane zarówno w krótszym okresie obserwacji (NNT = 3 [2; 4]; mediana okresu obserwacji: 22,9 mies.), jak również w dłuższym horyzoncie czasowym (NNT = 2 [2; 3]; mediana okresu obserwacji: 33,9 mies.). Co więcej, w ramach upływu czasu odsetek pacjentów z uzyskaną odpowiedzią na leczenie w grupie BV wzrastał, natomiast w grupie kontrolnej zmniejszał się. Bardzo dużą przewagę BV nad BX/MTX odnotowano także odnośnie do przeżycia wolnego od progresji choroby, gdzie mediany PFS wynosiły kilkanaście miesięcy u chorych leczonych BV i zaledwie kilka miesięcy wśród leczonych terapią standardową (16,7 mies. vs 3,5 mies., HR = 0,27 [0,17; 0,43]).

Co istotne, skuteczność BV potwierdzona została także w subpopulacjach odpowiadających populacji docelowej, wyodrębnionych ze względu na podtyp CTCL (MF i pcALCL) oraz stosowane terapie w ramieniu kontrolnym (BX i MTX). Przeprowadzona analiza w podgrupach wskazuje, że rodzaj zastosowanego leczenia, a także podtyp CTCL nie ma wpływu na uzyskiwane wyniki ORR4 i PFS – uzyskane wartości p dla interakcji wskazują, że zasadne jest wnioskowanie dla ww. podgrup w oparciu o wyniki dla całej populacji włączonej do badania ALCANZA.

Profil bezpieczeństwa BV jest znany i opisany w ramach Charakterystyki Produktu Leczniczego Adcetris® [40]. W toku badania ALCANZA nie wystąpiły nowe lub niespodziewane zdarzenia niepożądane, które odbiegałyby od tych poznanych już w ramach wcześniejszych badań klinicznych. W badaniu ALCANZA u pacjentów leczonych BV najczęściej raportowano neuropatię obwodową, przy czym miała ona głównie łagodne nasilenie (stopień 1. lub 2.), a u 82% pacjentów ustępowała całkowicie lub zmniejszała się o przynajmniej 1 stopień nasilenia. Pozostałe najczęściej zgłaszane zdarzenia miały charakter niespecyficzny (nudności, biegunka i zmęczenie). W grupie BV ryzyko niektórych zdarzeń niepożądanych było wyższe niż w ramieniu kontrolnym BX/MTX, przy czym około trzykrotnie dłuższy był również czas ekspozycji na leczenie (mediana okresu leczenia: 8,8 mies. vs 2,5/3,7 mies.).

CTCL należy do nowotworów, w których duże znaczenie mają dolegliwości skórne, z jednej strony będące źródłem typowych dolegliwości, jak ból i świąd, a z drugiej strony powodujące defekt estetyczny, szczególnie dotkliwy, jeśli dotyczy miejsc eksponowanych. W tej sytuacji kluczową kwestią jest nie tylko spowolnienie przebiegu choroby, ale również zmniejszenie odczuwanych dolegliwości oraz redukcja objawów. Wobec powyższego jednym z markerów skuteczności terapii powinna być też poprawa jakości życia pacjentów. W badaniu ALCANZA na podstawie kwestionariusza Skindex-29 stwierdzono istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia u pacjentów leczonych BV

niż w grupie kontrolnej — oszacowana różnica pomiędzy grupami wyniosła 18,9 pkt., a zatem znacznie więcej niż wynosi próg istotności klinicznej (12,3 pkt).

Przebieg CTCL wiąże się z licznymi nawrotami, po których stosuje się kolejne terapie, o coraz większej agresywności, dlatego bardzo trudno jest wykazać wpływ konkretnej z nich na wydłużenie przeżycia całkowitego. Kluczowe w terapii CTCL jest uzyskanie i utrzymanie odpowiedzi na leczenie. Wobec powyższego, zgodnie z decyzją EMA, BV został dopuszczony do stosowania w CTCL w oparciu o wpływ na omówione powyżej wskaźniki skuteczności, tj. ORR4 oraz PFS, gdyż uznano, że to właśnie te dwa punkty końcowe dostarczają najlepszej i pełnej informacji o skuteczności terapii CTCL (szczególnie w porównaniu z ORR), uzasadniając to omówioną już powyżej specyfiką CTCL [13]. Przeżycie całkowite nie było formalnym punktem końcowym w badaniu ALCANZA, a jego wyniki EMA opublikowała wyłącznie w ramach analizy dodatkowej (Aneks C.5).

W toku prac nad analizą nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych przedstawiających efektywność rzeczywistą BV w terapii MF i pcALCL, co jest spójne z bardzo krótkim okresem, jaki upłynął od rejestracji BV w analizowanym wskazaniu. Odnaleziono jednak list do redakcji czasopisma *Haematologica* autorstwa Lemarque et al. opublikowany w 2016 roku, w ramach którego zaprezentowano wyniki leczenia BV wśród chorych otrzymujących ten lek w ramach programu wczesnego dostępu przeprowadzonego we Francji (ang. *named patient program*). Spośród 56 chorych większość miała obwodowe chłoniaki z komórek T (PTCL), jednak do programu włączono także pacjentów z MF i pcALCL. Spośród 7 chorych z MF odpowiedź na leczenie uzyskało 6 z nich, a u jednego zanotowano ustabilizowanie się choroby. Z kolei wszyscy 4 pacjenci z pcALCL odpowiedzieli na terapię BV, uzyskując całkowitą odpowiedź na leczenie [41].

W lipcu 2018 roku AOTMiT w ramach procedury oceny możliwości uzyskania przez pacjentów z ALCL, w tym też z pcALCL ratunkowego dostępu do terapii lekowej (RDTL) beksarotenem wydała negatywną opinię dla tego leku uzasadniając to faktem, iż w ocenianym wskazaniu istnieje skuteczniejsza terapia tj. brentuksymab vedotin [101]. Co należy podkreślić, w swojej opinii zarówno Prezes AOTMiT, jak i Rada Przejrzystości jednoznacznie wskazały na BV jako bardziej nowoczesny lek do stosowania w tym wskazaniu, będący lepszą alternatywą niż beksaroten.

Najnowsze stanowisko polskich ekspertów dotyczące zastosowania leku brentuksymab vedotin w leczeniu chorych na pierwotne chłoniaki skóry CD30+ zawiera zalecenie, aby na wcześniejszych etapach choroby, po leczeniu miejscowym, fototerapii i IFN/MTX rozważyć zarówno podanie beksarotenu, jak i BV. Z kolei od stadium guzowego (od IIB) leczenie BV powinno być preferowane w stosunku do beksarotenu ze względu na większą skuteczność BV nad beksarotenem wykazaną w badaniu ALCANZA [47].

Podsumowując, w grupie pacjentów z rzadkim nowotworem złośliwym układu chłonnego, jakim jest CTCL CD30+, BV stanowi rozwiązanie aktualnego braku dostępu do skutecznej terapii, pozwalającej na uzyskanie długotrwałych odpowiedzi na leczenie.


9. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE

Tabela 22.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2.		
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	2.3.2, 3.1, Aneks A1	14, 17–18, 48–50
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
1. opis problemu zdrowotnego	APD: 2	APD: 9–34
2. opis technologii opcjonalnych	APD: 7	APD: 49–62
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	2, 3.1, Aneks A1	12–16, 17–18, 48–50
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	2.2.	12–13
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	3.1.	17–18
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
6. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	1.2, 2.2., 3.2, Aneks B	10–11, 12–13, 18–21, 59–65
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	1.2, 2.2, 3.2, Aneks B, APD: 7	10–11, 12–13, 18–21, 59–65, APD: 49–62
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
8. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	1.2, 2.2, 3.1	10–11, 12–13, 17–18
9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	3.1.	17–18
10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A1	48–50
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	3.1	17–18, Rysunek 1
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	3.2, Aneks B	18–21, 59–65
13. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	4, Aneks C	22–34, 66–76
14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	5	35–36
§ 4.4		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy	Nie dotyczy

APD – analiza problemu decyzyjnego [3]

10. BIBLIOGRAFIA

1. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (15.5.2018).
2. (2012) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://dziennikustaw.gov.pl/du/2012/388/D2012000038801.pdf>.
3. 
4. (2018) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2018 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/documents/292343/436711/SOLR-zalacznik-do-obwieszczenia1.pdf/c7244e03-270a-8eee-58ec-db68ab7fb909>.
5. Kim YH, Prince HM, Whittaker S, Horwitz SM, Duvic M, Scarisbrick J, Quaglino P, Zinzani PL, Wolter P, Bechter O, Wang Y, Palanca-Wessels MC, Wood KW, Li M, Liu Y, i in. (2017) Brentuximab vedotin vs physician's choice in CTCL patients from the phase 3 ALCANZA study: Analysis of outcomes by CD30 expression. *Hematological oncology. Conference: 14th international conference on malignant lymphoma palazzo dei congressi* 35:77–78.
6. Kim YH, Whittaker S, Horwitz SM, Duvic M, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, Zinzani P, Wolter P, Wang Y, Palanca-Wessels M, Zagadailov E, Trepicchio WL, Lin H, Little M, i in. (2017) Brentuximab vedotin demonstrates superior activity to standard therapy in CD30-expressing (CD30+) cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) in the randomized phase 3 ALCANZA study. *J Invest Dermatol* 137(5):S45.
7. Kim YH, Prince HM, Whittaker S, Horwitz SM, Duvic M, Scarisbrick J, Quaglino P, Zinzani PL, Wolter P, Bechter O, Wang Y, Palanca Wessels MC, Wood KW, Li M, Liu Y, i in. (2017) Outcomes by CD30 expression in patients with CTCL receiving brentuximab vedotin (BV) vs physician's choice (PC) in the Phase 3 ALCANZA study. *JCO* 35(15_suppl):7517–7517.
8. Horwitz SM, Scarisbrick JJ, Dummer R, Duvic M, Kim YH, Walewski J, Whittaker S, Quaglino P, Zinzani PL, Wolter P, Eradat H, Sanches JA, Ortiz-Romero PL, Akilov OE, Trotman J, i in. (2017) Updated Analyses of the International, Open-Label, Randomized, Phase 3 Alcanza Study: Longer-Term Evidence for Superiority of Brentuximab Vedotin Versus Methotrexate or Bexarotene for CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma (CTCL). *Blood* 130(Suppl 1):1509–1509.
9. Horwitz S, Whittaker S, Duvic M, Dummer R, Kim YH, Scarisbrick J, Quaglino P, Zinzani P, Wolter P, Eradat H, Sanches J, Ortiz-Romero P, Akilov O, Trotman J, Taylor K, i in. (2017) Response by Stage in Cd30-Positive (cd30+) Cutaneous T Cell Lymphoma (ctcl) Patients Receiving Brentuximab Vedotin (bv) Vs Physician's Choice (pc) in the Phase 3 Alcanza Study. *Hematological Oncology* 35(S2):245–247.
10. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, Zinzani PL, Wolter P, Sanches JA, Ortiz-Romero PL, Akilov OE, Geskin L, Trotman J, Taylor K, Dalle S, i in. (2017) Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet* 390(10094):555–566.
11. Prince HM, Dummer R, Whittaker S, Horwitz S, Duvic M, Scarisbrick J, Quaglino P, Zinzani PL, Wolter P, Sanches J, Ortiz-Romero P, Akilov O, Geskin L, Huen A, Wang Y, i in. (2017) Patient-Reported Outcomes and Quality of Life in Patients with Cutaneous T Cell Lymphoma: Results from the Phase 3 Alcanza Study. *Hematological Oncology* 35(S2):247–248.
12. clinicaltrials.gov. A Phase 3 Trial of Brentuximab Vedotin(SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Participants With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma

- (ALCANZA Study) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01578499> (16.5.2018).
13. EMA. (2017) Assessment report. Adcetris (EMA/753626/2017). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002455/WC500242962.pdf (9.4.2018).
 14. EMA. (2017) Orphan Maintenance Assessment Report Adcetris (brentuximab vedotin). Treatment of cutaneous T-cell lymphoma (EMA/977/2018). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_report_on_maintenance_of_orphan_designation/human/002455/WC500242961.pdf (9.4.2018).
 15. FDA. (2018) Highlights of prescribing information ADCETRIS. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125388s097lbl.pdf.
 16. Protocol Summary C25001 | Takeda Clinical Trials. Dostęp: https://www.takedaclinicaltrials.com/browse/summary/C25001?sub_conditions=&compound=&country=&age=&search_terms=adcetris&protocol_id=&nct_id=&study_type=#overview (16.5.2018).
 17. FDA C for DE and. Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: New Boxed Warning and Contraindication for Adcetris (brentuximab vedotin). WebContent, Dostęp: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm287668.htm> (9.4.2018).
 18. FDA C for DE and. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) - Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Adcetris (brentuximab vedotin). WebContent, Dostęp: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm398223.htm> (9.4.2018).
 19. EMA. (2015) Scientific conclusion and grounds recommending the variation to the terms of the marketing authorisation. bexarotene. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/000326/WC500190216.pdf (13.4.2018).
 20. EMA. (2018) Updated measures for pregnancy prevention during retinoid use. Warning on possible risk of neuropsychiatric disorders also to be included for oral retinoids (EMA/165360/2018). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Retinoids_31/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500246346.pdf.
 21. FDA C for DE and. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) - Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Methotrexate. WebContent, Dostęp: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm592379.htm> (9.4.2018).
 22. EMA. (2018) EMA reviewing risk of dosing errors with methotrexate. Review prompted by continued reports of overdose (EMA/215649/2018). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2018/04/WC500247396.pdf.
 23. Natalizumab (Tysabri): risk of progressive multifocal leukoencephalopathy is increased in patients who have had previous immunosuppressant treatment. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/natalizumab-tysabri-risk-of-progressive-multifocal-leukoencephalopathy-is-increased-in-patients-who-have-had-previous-immunosuppressant-treatment> (9.4.2018).
 24. LRF. (2017) Lymphoma Research Foundation. Getting the Facts. Cutaneous T-Cell Lymphoma. Dostęp: https://www.lymphoma.org/wp-content/uploads/2017/06/LRF_FACTSHEET_Cutaneous_TCell_Lymphoma_CTCL.pdf (9.4.2018).
 25. Sokołowska-Wojdyło M, Maj J, Robak E, Placek W, Wojas-Pelc A, Jankowska-Konsur A, Olek-Hrab K, Gniadecki R, Rudnicka L. (2017) Primary cutaneous lymphomas – diagnostic and therapeutic guidelines of the Polish Dermatological Society. *Przegl Dermatol* 104(3):243–268.
 26. Sokołowska-Wojdyło M. (2013) Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Pierwotne chłoniaki skóry. Dostęp: http://www.onkologia.zalencenia.med.pl/pdf/zalencenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_pierwotne_chloniaki_skory.pdf (1.3.2018).
 27. Sokołowska-Wojdyło M. Pierwotne chłoniaki skóry *Onkologia kliniczna* Tom 3. Gdańsk 2015.
 28. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, Gniadecki R, Klemke C-D, Ortiz-Romero PL, Papadavid E, Pimpinelli N, Quaglino P, Ranki A, Scarisbrick J, Stadler R, i in. (2017)

- European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. *Eur. J. Cancer* 77:57–74.
29. (2014) Orphanet. Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. Dostęp: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=21147&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=cutaneous-T-cell-lymphoma&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Primary-cutaneous-anaplastic-large-cell-lymphoma&title=Primary-cutaneous-anaplastic-large-cell-lymphoma&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=21147&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=cutaneous-T-cell-lymphoma&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Primary-cutaneous-anaplastic-large-cell-lymphoma&title=Primary-cutaneous-anaplastic-large-cell-lymphoma&search=Disease_Search_Simple) (9.4.2018).
 30. (2014) Orphanet. Pierwotnie skórną chłoniak anaplastyczny z dużych komórek. Dla pracowników służby zdrowia. Dostęp: <https://www.orpha.net/data/patho/PL/PierwotnieSkornyChloniakAnaplastycznyZDuzychKomorek-PlplABS21147.pdf> (9.4.2018).
 31. (2009) Orphanet. Mycosis fungoides and variants. Dostęp: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=18054&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=mycosis-fungoides&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Mycosis-fungoides-and-variants&title=Mycosis-fungoides-and-variants&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=18054&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=mycosis-fungoides&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Mycosis-fungoides-and-variants&title=Mycosis-fungoides-and-variants&search=Disease_Search_Simple) (9.4.2018).
 32. Orphanet. Education. Orphanet Reports Series/Procedures. Dostęp: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education.php?lng=EN> (9.4.2018).
 33. (2009) Orphanet. Classic mycosis fungoides. Dostęp: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3400&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=mycosis-fungoides&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Classic-mycosis-fungoides&title=Classic-mycosis-fungoides&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3400&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=mycosis-fungoides&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Classic-mycosis-fungoides&title=Classic-mycosis-fungoides&search=Disease_Search_Simple) (9.4.2018).
 34. Board PATE. (2018) Mycosis Fungoides (Including Sézary Syndrome) Treatment (PDQ®). National Cancer Institute (US) Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65849/> (9.4.2018).
 35. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. (2014) Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J. Am. Acad. Dermatol.* 70(2):205.e1-16; quiz 221-222.
 36. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. (2014) Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions. *J. Am. Acad. Dermatol.* 70(2):223.e1-17; quiz 240-242.
 37. Scarisbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, Quaglino P, Horwitz S, Porcu P, Stadler R, Wood GS, Beylot-Barry M, Pham-Ledard A, Foss F, Girardi M, Bagot M, Michel L, Battistella M, i in. (2015) Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model. *J. Clin. Oncol.* 33(32):3766–3773.
 38. Gru AA, Kim J, Pulitzer M, Guitart J, Battistella M, Wood GS, Cerroni L, Kempf W, Willemze R, Pawade J, Querfeld C, Schaffer A, Pincus L, Tetzlaff M, Duvic M, i in. (2018) The Use of Central Pathology Review With Digital Slide Scanning in Advanced-stage Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: A Multi-institutional and International Pathology Study. *Am. J. Surg. Pathol.* 42(6):726–734.
 39. (2017) DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI w sprawie warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydanego decyzją C(2017)7613(final) dla “ADCETRIS - Brentuksymab vedotin”, sierocego produktu leczniczego stosowanego u ludzi. Dostęp: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171215139555/dec_139555_pl.pdf.
 40. ChPL Adcetris (brentuksymabu vedotin). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002455/WC500135055.pdf.
 41. Lamarque M, Bossard C, Contejean A, Brice P, Parrens M, Gouill SL, Brière J, Bouabdallah R, Canioni D, Tilly H, Bouchindhomme B, Bachy E, Delarue R, Haioun C, Gaulard P. (2016) Brentuximab vedotin in refractory or relapsed peripheral T-cell lymphomas: the French named patient program experience in 56 patients. *Haematologica* 101(3):e103–e106.

11. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW

Tabele

Tabela 1.	Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy	11
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej.....	13
Tabela 3.	Publikacje dla BV włączone do analizy klinicznej.....	18
Tabela 4.	Odpowiedź na leczenie dla porównania BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL).....	23
Tabela 5.	Odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji dla porównania BV vs BX/MTX w terapii MF CD30+ oraz pcALCL CD30+	24
Tabela 6.	Skórna odpowiedź na leczenie wg kryteriów mSWAT w ocenie badacza dla porównania BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL)*	24
Tabela 7.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie i czas do następczej terapii dla porównania BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL).....	25
Tabela 8.	Analiza w podgrupach dla ORR4 w ocenie niezależnej komisji dla porównania BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ w zależności od rodzaju CTCL (MF vs pcALCL) oraz od zastosowanej terapii (MTX vs BX)	25
Tabela 9.	Redukcja wskaźnika mSWAT w ocenie niezależnej komisji dla porównania BV vs BX/MTX w terapii MF CD30+ i pcALCL CD30+.....	26
Tabela 10.	Przeżycie wolne od progresji dla porównania BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL).....	28
Tabela 11.	Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji wg kryteriów EMA ^a dla porównania BV vs BX/MTX w MF CD30+ i pcALCL.....	28
Tabela 12.	Estymowanie odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji dla porównania BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL).....	28
Tabela 13.	Czas wolny od zdarzeń w ocenie niezależnej komisji dla porównania BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL).....	29
Tabela 14.	Estymowanie odsetki pacjentów z czasem wolnym od zdarzeń dla porównania BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL)*	29
Tabela 15.	Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) w ocenie niezależnej komisji wg kryteriów EMA ^a dla porównania BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL).....	29
Tabela 16.	Średnia maksymalna zmiana względem wartości początkowej wyników kwestionariusza Skindex-29 w skalach oceny jakości życia dla porównania BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL).....	31
Tabela 17.	Średnia zmiana względem wartości początkowej wyników kwestionariusza FACT-G w ogólnej ocenie jakości życia dla porównania BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL)*.....	31
Tabela 18.	Zaprzestanie terapii dla porównania BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL)	32
Tabela 19.	Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL).....	33
Tabela 20.	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania* dla ramienia BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL).....	33
Tabela 21.	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent</i>) raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów dla porównania BV vs BX oraz MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL).....	34
Tabela 22.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej.....	44
Tabela 23.	Wynik wyszukiwania dla BV w bazie MEDLINE (przez PubMed).....	50
Tabela 24.	Wynik wyszukiwania dla BV w bazie Embase	50
Tabela 25.	Wynik wyszukiwania dla BV w bazie Cochrane.....	51
Tabela 26.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i stron producentów leków.....	51

Tabela 27.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia.....	53
Tabela 28.	Charakterystyka populacji badania ALCANZA wg wcześniej stosowanych terapii z podziałem na regiony świata.....	61
Tabela 29.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT na podstawie <i>Cochrane Handbook</i>	67
Tabela 30.	Ekspozycja na leczenie dla porównania BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL).....	68
Tabela 31.	Zaprzestanie terapii dla porównania BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL).....	68
Tabela 32.	Pacjenci biorący udział w badaniu dla porównania BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL).....	68
Tabela 33.	Analiza w podgrupach dla obiektywnej odpowiedzi na leczenie trwającej ≥ 4 mies. (ORR4) dla porównania BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL) w zależności od ekspresji antygenu CD30*.....	69
Tabela 34.	Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla porównania BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL) w zależności od statusu ekspresji antygenu CD30*.....	69
Tabela 35.	Odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji dla porównania BV vs MTX oraz BV vs BX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL).....	70
Tabela 36.	Skórna odpowiedź na leczenie w ocenie badacza dla porównania BV vs MTX oraz BV vs BX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL)*.....	70
Tabela 37.	Czas do następnej terapii (TTNT) w ocenie badacza dla porównania BV vs MTX oraz BV vs BX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL)*.....	71
Tabela 38.	Analiza w podgrupach w zależności od stopnia zaawansowania/grupy prognostycznej dla odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji dla porównania BV vs BX/MTX w terapii MF wg stopnia zaawansowania i grup prognostycznych (ISCL/EORTC) ^a	71
Tabela 39.	Analiza w podgrupach w zależności od stopnia zaawansowania wg TNMB dla odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza dla porównania BV vs BX/MTX w terapii MF wg klasyfikacji TNMB z 2010 roku*.....	72
Tabela 40.	Analiza w podgrupach w zależności od stopnia zaawansowania dla odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji dla porównania BV vs BX/MTX w terapii pcALCL wg stopnia zaawansowania: postać skórna vs pozaskórna.....	74
Tabela 41.	Analiza w podgrupach w zależności od stopnia zaawansowania wg TNMB dla odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza dla porównania BV vs BX/MTX w terapii pcALCL wg klasyfikacji TNMB z 2010 roku*.....	75
Tabela 42.	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent</i>) 3. stopnia raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów dla porównania BV vs BX oraz MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL).....	76
Tabela 43.	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent</i>) 4. stopnia raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów dla porównania BV vs BX oraz MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL).....	77
Tabela 44.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL)*.....	78
Tabela 45.	Formularz do oceny Ryzyka Błędu (ang. <i>Risk of Bias, RoB</i>) badań RCT zaproponowany przez Cochrane.....	79
Tabela 46.	Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane.....	80
Rysunki		
Rysunek 1.	Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA.....	19
Rysunek 2.	Populacje pacjentów oceniane w badaniu ALCANZA w ramach analiz skuteczności i bezpieczeństwa.....	22
Rysunek 3.	Liczba pacjentów leczonych BV oraz BX i MTX w ramieniu kontrolnym badania ALCANZA (z perspektywy analizy skuteczności).....	22
Rysunek 4.	Analiza w podgrupach dla ORR4 w ocenie niezależnej komisji dla porównania BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL).....	26
Rysunek 5.	Redukcja wskaźnika mSWAT w populacji pacjentów z MF CD30+ i pcALCL CD30+.....	27
Rysunek 6.	Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) w ocenie niezależnej komisji dla porównania BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL).....	30

ANEKS A. WYNIKI PRZESZUKAŃ

A.1. Strategia wyszukiwania badań

Tabela 23.
Wynik wyszukiwania dla BV w bazie MEDLINE (przez PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Brentuximab vedotin	641
#2	„Brentuximab vedotin”	641
#3	„brentuximab vedotin” [Supplementary Concept]	370
#4	brentuximab	675
#5	Adcetris	565
#6	CAC10-1006	641
#7	„CAC10-1006”	641
#8	"cAC10-vcMMAE"	4
#9	cAC10-vcMMAE	642
#10	SGN-35	646
#11	„SGN-35”	41
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	695
Data przeszukania: 24.04.2018 roku		
Wynik aktualizacji z dnia 31 lipca 2018 roku: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 Filters: Publication date from 2018/04/24: 48 pozycji		
Wynik aktualizacji z dnia 23 sierpnia 2018 roku: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 Filters: Publication date from 2018/07/31: 17 pozycji		

Tabela 24.
Wynik wyszukiwania dla BV w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'brentuximab vedotin' AND [embase]/lim	2 470
#2	'brentuximab vedotin'/exp AND [embase]/lim	2 470
#3	brentuximab AND [embase]/lim	2 577
#4	adcetris AND [embase]/lim	432
#5	'cac10 1006' AND [embase]/lim	0
#6	'cac10-1006' AND [embase]/lim	0
#7	'cac10 vcmmae' AND [embase]/lim	9
#8	'cac10-vcmmae' AND [embase]/lim	9
#9	'sgn 35' AND [embase]/lim	310
#10	'sgn-35' AND [embase]/lim	310

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	2 621
Data przeszukania: 24.04.2018 roku		
Wynik aktualizacji z dnia 31 lipca 2018 roku:		
#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 AND [24-4-2018/sd]: 167 pozycji		
Wynik aktualizacji z dnia 23 sierpnia 2018 roku:		
#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 AND [31-7-2018/sd]: 45 pozycji		

Tabela 25.
Wynik wyszukiwania dla BV w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Brentuximab vedotin	197
#2	'Brentuximab vedotin'	197
#3	brentuximab	204
#4	Adcetris	11
#5	CAC10-1006	0
#6	'CAC10-1006'	0
#7	cAC10-vcMMAE	1
#8	'cAC10-vcMMAE'	1
#9	SGN-35	4
#10	'SGN-35'	4
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	205
Data przeszukania: 24.04.2018 roku		
Wynik aktualizacji z dnia 31 lipca 2018 roku:		
#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 – online publication date from April 2018: 0 pozycji		
Wynik aktualizacji z dnia 23 sierpnia 2018 roku:		
#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 – online publication date from August 2018: 0 pozycji		

Nie odnaleziono wyników dla deskryptora MeSH.–

Tabela 26.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i stron producentów leków

Towarzystwo naukowe / producent leków	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) https://ptok.pl/strona_glowna	Brentuksymab Adcetris	9 (0) 2 (0)	23.08.2018
Polska Unia Onkologii (PUO) http://www.puo.pl/	Brentuksymab Adcetris	0 (0) 0 (0)	23.08.2018
Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD) http://www.ptderm.pl/	Brentuksymab Adcetris	0 (0) 0 (0)	23.08.2018
Polska Grupa Badawcza Chłoniaków (PLRG) http://www.plrg.pl/	Przeszukanie ręczne	0	23.08.2018
ASCO https://www.asco.org/ https://meetinglibrary.asco.org/	Brentuximab Adcetris	171 (0) 71 (0)	23.08.2018
ESMO http://www.esmo.org/ http://oncologypro.esmo.org/	Brentuximab Adcetris	53 (0) 11 (0)	23.08.2018

Towarzystwo naukowe / producent leków	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
The American Society of Hematology (ASH) http://www.hematology.org/	Brentuximab Adcetris	57 (0) 0 (0)	23.08.2018
Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka (EORTC) http://www.eortc.org/	Brentuximab Adcetris	0 (0) 0 (0)	23.08.2018
Amerykańska Akademia Dermatologii (AAD) https://www.aad.org/	Brentuximab Adcetris	1 (0) 0 (0)	23.08.2018
Takeda (https://www.takedaclinicaltrials.com)	Brentuximab Adcetris	12 (1) 12 (1)	23.08.2018
Seattle Genetics (http://www.seattlegenetics.com)	Brentuximab Adcetris	56 (0) 56 (0)	23.08.2018
Eisai Co, Ltd. (https://www.eisai.com/index.html)	Brentuximab Adcetris	0 (0) 0 (0)	23.08.2018

A.2. Badania wykluczone z analizy klinicznej

Tabela 27.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Źródło
1.	Alberti-Violetti 2015	Populacja/Interwencja	Brak wyników w podgrupie chorych z MF leczonych BV; 15% pacjentów leczonych BV	Advanced-stage mycosis fungoides and Sézary syndrome: Survival and response to treatment	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2015;15:e105-e112
2.	Armand 2016	Metodyka	Jednoramienne badanie nierandomizowane I/II fazy dotyczące oceny BV w skojarzeniu z nivolumabem	A phase 1/2 study to evaluate safety and efficacy of nivolumab plus brentuximab vedotin in patients with CD30-expressing relapsed/refractory non-Hodgkin lymphomas (NHLs)	Journal of Clinical Oncology. 2016;34
3.	Barr 2017	Metodyka	Jednoramienne badanie nierandomizowane I/II fazy dotyczące oceny BV w skojarzeniu z nivolumabem	CheckMate 436: a phase 1-2 study to evaluate safety and efficacy of nivolumab plus brentuximab vedotin in patients with CD30-expressing relapsed/refractory non-Hodgkin lymphomas	Journal of clinical oncology. Conference: 2017 annual meeting of the american society of clinical oncology, ASCO. United states. 2017;35
4.	Bashey 2012	Metodyka	Jednoramienne badanie nierandomizowane II fazy	Exploratory study of brentuximab vedotin (SGN-35), a novel monoclonal antibody-drugconjugate against CD30, in mycosis fungoides (MF) and Sézary syndrome (SS) demonstrates clinical responses regardless of CD30 expression levels	Journal of Investigative Dermatology. 2012;132:S95
5.	Bennett 2013	Metodyka	Opis przypadku	Progressive multifocal leucoencephalopathy (PML): A novel complication of brentuximab vedotin from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR) project	Journal of Clinical Oncology. 2013;31
6.	Berger 2017	Interwencja	Przegląd systematyczny niezawierający wyn ków dla porównania BV z komparatorem	Brentuximab vedotin for treatment of non-Hodgkin lymphomas: A systematic review	Crit Rev Oncol Hematol. 2017 Jan;109:42-50. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.11.009. Epub 2016 Nov 21
7.	Brak autora 2011	Metodyka	Komentarz / praca poglądowa	Anticancer agent - Brentuximab vedotin	Manufacturing Chemist. 2011;82:20
8.	Brak autora 2014	Metodyka	Badanie nierandomizowane II fazy	Phase II trial of brentuximab vedotin for CD30+ cutaneous T-cell lymphomas and lymphoproliferative disorders	Clin Adv Hematol Oncol. 2014 Feb;12(2 Suppl 5):12-4
9.	Brak autora 2014	Metodyka	Badanie nierandomizowane II fazy	Phase II trial of brentuximab vedotin for CD30+ cutaneous T-cell lymphomas and lymphoproliferative disorders	Clin Adv Hematol Oncol. 2014 Feb;12(2 Suppl 6):10-1
10.	Brak autora	Metodyka	Badanie nierandomizowane	Phase II investigator-initiated study of brentuximab vedotin in	Clinical Advances in Hematology and

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Źródło
	2015		II fazy	mycosis fungoides or sézary syndrome: Final results show significant clinical activity and suggest correlation with CD30 Expression	Oncology. 2015;13:15-16
11.	Brak autora 2017	Metodyka	Skrót wiadomości z konferencji ASH, brak danych dla BV	Brentuximab Beats Standard Therapies for CTCL	Cancer Discov. 2017 Mar;7(3):OF3. doi: 10.1158/2159-8290.CD-NB2017-012. Epub 2017 Jan 24
12.	Broccoli 2013	Metodyka	Opis przypadku	Complete response of relapsed systemic and cutaneous anaplastic large cell lymphoma using brentuximab vedotin: 2 case reports	Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2013 Aug;13(4):493-5. doi: 10.1016/j.clml.2013.03.008. Epub 2013 May 29
13.	Carson 2014	Metodyka	Opis przypadku	Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with brentuximab vedotin therapy: a report of 5 cases from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR) project	Cancer. 2014 Aug 15;120(16):2464-71. doi: 10.1002/cncr.28712. Epub 2014 Apr 25
14.	Carson 2013	Metodyka	Seria przypadków – 4 pacjentów, tylko 1 pacjent z pALCL oraz 1 pacjent z MF	Progressive multifocal leukoencephalopathy after brentuximab vedotin exposure: A novel toxicity	Hematological Oncology. 2013;31:246
15.	Casey 2015	Interwencja	Odsetek pacjentów leczonych BV wynosił 7%, brak wyników w podgrupie pacjentów leczonych BV	Clinical features of folliculotropic mycosis fungoides	Blood. 2015;126:1488
16.	Chen 2015	Populacja	Pacjenci z HL, sALCL, chłoniakami z komórek B (DLBCL), chłoniakami z komórek T (PTCL)	Brentuximab vedotin for treatment of relapsed or refractory malignant lymphoma: results of a systematic review and meta-analysis of prospective studies	Drug Des Devel Ther. 2015 Apr 21;9:2277-83. doi: 10.2147/DDDT.S83592. eCollection 2015
17.	Clarivet 2017	Populacja	Pacjenci z HL, sALCL i CTCL (tyko 1 pacjent z CTCL)	Adverse effects related to brentuximab: A systematic retrospective study	Fundamental and Clinical Pharmacology. 2017;31:52
18.	Corbin 2017	Metodyka	Jednoramienne badanie nierandomizowane II fazy	Characterization of the peripheral neuropathy associated with brentuximab vedotin treatment of Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome	J Neurooncol. 2017 May;132(3):439-446. doi: 10.1007/s11060-017-2389-9. Epub 2017 Mar 7
19.	Corbin 2015	Metodyka	Badanie nierandomizowane II fazy	A common and long-lasting peripheral neuropathy is associated with brentuximab vedotin treatment of mycosis fungoides and sezary syndrome	Neuro-Oncology. 2015;17:v172
20.	Criscuolo 2015	Metodyka	Opis przypadku	Rapid response of nodular CD30-positive mycosis fungoides to brentuximab vedotin	Br J Haematol. 2015 Mar;168(5):617. doi: 10.1111/bjh.13220. Epub 2014 Nov 18
21.	Cyrenne 2017	Metodyka	Opis przypadku	Primary cutaneous aggressive epidermotropic cytotoxic CD8(+)	Int J Dermatol. 2017 Dec;56(12):1448-

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Źródło
				T-cell lymphoma: long-term remission after brentuximab vedotin	1450. doi: 10.1111/jd.13792. Epub 2017 Oct 19
22.	Cyrenne 2018	Populacja	Pacjenci z PCAETL	Transplantation in the Treatment of Primary Cutaneous Aggressive Epidermotropic Cytotoxic CD8-Positive T-Cell Lymphoma	Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2018 Jan;18(1):e85-e93. doi: 10.1016/j.clml.2017.11.004. Epub 2017 Dec 6
23.	Dalai 2017	Metodyka	Przegląd niesystematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a) dotyczący oceny punktów końcowych raportowanych w badaniach dla CTCL	Is durability of response reported in refractory CTCL: A systematic review	Blood. 2017;130
24.	Desai 2013	Metodyka	Opis przypadku	Remission of primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma after a brief course of brentuximab vedotin	Ann Hematol. 2013 Apr;92(4):567-8. doi: 10.1007/s00277-012-1610-3. Epub 2012 Oct 21
25.	Dummer 2013	Metodyka	Praca poglądowa	Less can be more: the impact of chemotherapy on cutaneous T-cell lymphomas	Future Oncology. 2013;9:1061-1064
26.	Duvic 2015	Metodyka	Jednoramienne badanie nierandomizowane II fazy	Results of a Phase II Trial of Brentuximab Vedotin for CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphoma and Lymphomatoid Papulosis	J Clin Oncol. 2015 Nov 10;33(32):3759-65. doi: 10.1200/JCO.2014.60.3787. Epub 2015 Aug 10
27.	Duvic 2012	Metodyka	Jednoramienne badanie nierandomizowane II fazy	Results of a phase II trial of brentuximab vedotin (SGN-35) for CD30+ cutaneous T-cell lymphomas and lymphoproliferative disorders	Blood. 2012;120
28.	Duvic 2013	Metodyka	Badanie nierandomizowane II fazy	Phase II trial of Brentuximab vedotin (SGN-35) for CD30+ cutaneous T-cell lymphomas and lymphoproliferative disorders	Journal of Investigative Dermatology. 2013;133:S180
29.	Enos 2017	Interwencja	Przegląd systematyczny niezawierający wyników dla porównania BV z komparatorem	Brentuximab vedotin in CD30(+) primary cutaneous T-cell lymphomas: a review and analysis of existing data	Int J Dermatol. 2017 Dec;56(12):1400-1405. doi: 10.1111/jd.13696. Epub 2017 Aug 1
30.	Fanale 2012	Populacja	Pacjenci z cHL, sALCL i innymi chłoniakami CD30+ (brak wymienionych podtypów)	Retrospective analysis of the safety and efficacy of brentuximab vedotin in patients aged 60 years or older with relapsed or refractory CD30+ hematologic malignancies	Blood. 2012;120
31.	Federico 2015	Populacja	Pacjenci z PTCL	CD30+ expression in Peripheral T-cell lymphomas (PTCLs): A subset analysis from the international, prospective T-Cell Project	Journal of Clinical Oncology. 2015;33
32.	Forero-Torres 2015	Populacja	Pacjenci z HL i sALCL	Extended treatment with brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory CD30-positive hematological malignancies	Leuk Lymphoma. 2015 Apr;56(4):1151-3. doi: 10.3109/10428194.2014.951843. Epub 2014 Oct 7

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Źródło
33.	Gandhi 2014	Populacja	Wyselekcjonowana populacja pacjentów z zapaleniem trzustki powiązanym ze stosowaniem BV	Pancreatitis in patients treated with brentuximab vedotin: a previously unrecognized serious adverse event	Blood. 2014 May 1;123(18):2895-7. doi: 10.1182/blood-2014-03-561878
34.	Gandhi 2013	Populacja	Pacjenci z cHL i ALCL	Pancreatitis in patients treated with brentuximab vedotin: A previously unrecognized serious adverse event	Blood. 2013;122
35.	Gandhi 2014	Metodyka	Jednoramienne badanie nierandomizowane I/II fazy dotyczące oceny BV w skojarzeniu z rytuksymabem	Brentuximab vedotin (BV) plus rituximab (R) as frontline therapy for patients (pts) with epstein barr virus (EBV)+ and/or CD30+ lymphoma: Phase I results of an ongoing phase I-II study	Blood. 2014;124
36.	Garciaz 2015	Populacja	Badanie oceniające skuteczność allo-HSCT u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na terapię BV	Brentuximab vedotin followed by allogeneic stem-cell transplantation for patients with CD30 anaplastic or T cell Non Hodgkin lymphomas: A study on behalf of the SFGM-TC	Blood. 2015;126:4377
37.	Garib 2013	Metodyka	Seria przypadków – 3 pacjentów, tylko 1 pacjent z MF	Cutaneous hypersensitivity reactions to brentuximab vedotin in 3 patients with CD30+ cutaneous T-cell lymphomas	American Journal of Dermatopathology. 2013;35:e83-e84
38.	Gibb 2012	Populacja	Pacjenci z HL, ALCL, CD30+ TCL	Single UK centre experience of brentuximab vedotin monotherapy in refractory CD30+ lymphomas	Haematologica. 2012;97:436
39.	Han 2013	Metodyka	Badanie nierandomizowane I fazy	Brentuximab vedotin does not cause clinically relevant QTc interval prolongation in patients with CD30-positive hematologic malignancies	Cancer Chemother Pharmacol. 2013 Jul;72(1):241-9. doi: 10.1007/s00280-013-2192-z. Epub 2013 May 30
40.	Han 2013	Metodyka	Badanie nierandomizowane I fazy	CYP3A-mediated drug-drug interaction potential and excretion of brentuximab vedotin, an antibody-drug conjugate, in patients with CD30-positive hematologic malignancies	J Clin Pharmacol. 2013 Aug;53(8):866-77. doi: 10.1002/jcph.116. Epub 2013 Jun 10
41.	Han 2013	Metodyka	Badanie nierandomizowane dotyczące analizy farmakodynamiki	Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of brentuximab vedotin, an antibody-drug conjugate, in patients with cd30-positive hematologic malignancies	Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2013;93:S17-S18
42.	Han 2012	Metodyka	Badanie nierandomizowane I/II fazy	The pharmacokinetics of brentuximab vedotin (SGN-35), an antibody-drug conjugate (ADC)	Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2012;91:S51
43.	Hanel 2016	Interwencja	Tylko 6 pacjentów (<10%) leczonych BV, brak wyników w podgrupie leczonych BV	A retrospective comparative outcome analysis following systemic therapy in Mycosis fungoides and Sezary syndrome	American Journal of Hematology. 2016;91:E491-E495
44.	Jacobsen 2012	Metodyka	Jednoramienne badanie nierandomizowane II fazy	A phase 2 study of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory CD30-positive non-hodgkin lymphomas: Interim results	Blood. 2012;120
45.	Kim 2015	Metodyka	Jednoramienne badanie	Phase II Investigator-Initiated Study of Brentuximab Vedotin in	J Clin Oncol. 2015 Nov 10;33(32):3750-8.

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Źródło
			nierandomizowane II fazy	Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome With Variable CD30 Expression Level: A Multi-Institution Collaborative Project	doi: 10.1200/JCO.2014.60.3969. Epub 2015 Jul 20
46.	Kim 2014	Metodyka	Jednoramienne badanie nierandomizowane II fazy	Phase II investigator-initiated study of brentuximab vedotin in mycosis fungoides or sezary syndrome: final results show significant clinical activity and suggest correlation with CD30 expression	Blood. 2014;124
47.	Kim 2013	Inne	Opis metodyki badania ALCANZA	Phase 3 study of brentuximab vedotin versus physician's choice of methotrexate or bexarotene in patients (PTS) with CD30-positive (CD30+) cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). The alcanza study	Hematological Oncology. 2013;31:278
48.	Kim 2016	Punkty końcowe	Brak nowych/innych wyników niż ujęte w publikacji głównej badania ALCANZA	Brentuximab vedotin demonstrates significantly superior clinical outcomes in patients with CD30-expressing cutaneous T cell lymphoma versus physician's choice (Methotrexate or Bexarotene): the phase 3 alcanza study	Blood. Conference: 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016. United states. Conference start: 20161203. Conference end: 20161206. 2016;128
49.	Krathen 2012	Metodyka	Jednoramienne badanie nierandomizowane II fazy	Brentuximab vedotin demonstrates significant clinical activity in relapsed or refractory mycosis fungoides with variable CD30 expression	Blood. 2012;120
50.	Lansigan 2016	Populacja	Pacjenci z PTCL	Differential outcome of patients with primary refractory vs. Relapsed peripheral T-cell lymphoma: analysis from a prospective multicenter US cohort study	Blood. Conference: 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016. United states. Conference start: 20161203. Conference end: 20161206. 2016;128
51.	Lewis 2018	Metodyka	List	Alternate dosing regimens of brentuximab vedotin for CD30+ cutaneous T-cell lymphoma	Br J Dermatol. 2018 Jan;178(1):302-303. doi: 10.1111/bjd.15970. Epub 2018 Jan 10
52.	Mannelli 2017	Populacja	Pacjenci z HL, ALCL, DLBCL, chłoniakiem szarej strefy i skórny chłoniakiem z komórek gamma-delta	Brentuximab vedotin for the treatment of Hodgkin lymphoma and CD30+ non Hodgkin lymphoma: A multicenter Tuscany experience outside clinical trial	Haematologica. 2017;102:106
53.	Mathilde 2014	Populacja/Punkty końcowe	Brak wyników w podgrupie chorych z MF oraz z pcALCL	Brentuximab vedotin in refractory or relapsed peripheral T-cell lymphoma: The French name patient program experience in 65 patients	Haematologica. 2014;99:151-152
54.	Mehra 2015	Metodyka	Opis przypadku	Brentuximab as a treatment for CD30+ mycosis fungoides and Sezary syndrome	JAMA Dermatol. 2015 Jan;151(1):73-7. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.1629
55.	Mody 2013	Metodyka	Opis przypadku	CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma and response to	Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2013

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Źródło
				Brentuximab Vedotin: 2 illustrative cases	Jun;13(3):319-23. doi: 10.1016/j.clml.2012.12.008. Epub 2013 Jan 10
56.	Nagle 2017	Populacja	Analiza łączna dla pacjentów z chłoniakami	Brentuximab-induced peripheral neuropathy: Risk factors and patient experiences	Journal of Clinical Oncology. 2017;35
57.	NIHR HSRIC 2015	Metodyka	Opracowanie wtórne dla BV	Brentuximab vedotin (Adcetris) for CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (Structured abstract)	Health Technology Assessment Database. 2015
58.	Onaka 2018	Metodyka	Opis przypadku	Improvement of cutaneous anaplastic large cell lymphoma by brentuximab vedotin monotherapy	Turk J Haematol. 2018 Feb 2. doi: 10.4274/tjh.2017.0448
59.	Ortiz-Romero 2016	Metodyka	Komentarz do badania ALCANZA	Targeting KIR3DL2 in primary cutaneous anaplastic large cell lymphomas	British Journal of Dermatology. 2016;175:246-247
60.	Park 2017	Metodyka	Jednoramienne badanie nierandomizowane II fazy	A phase II study of brentuximab vedotin for relapsed or refractory CD30-positive non-hodgkin lymphomas other than anaplastic large cell lymphoma	Blood. 2017;130
61.	Patsinakidis 2015	Metodyka	Opis przypadku	Complete remission of refractory, ulcerated, primary cutaneous CD30+ anaplastic large cell lymphoma following brentuximab vedotin therapy	Acta Derm Venereol. 2015 Feb;95(2):233-4. doi: 10.2340/00015555-1874
62.	Porcu 2017	Metodyka	Komentarz do badania ALCANZA	A positive randomised trial in cutaneous T-cell lymphoma	The Lancet. 2017;390:533-534
63.	Prince 2018	Punkty końcowe	Brak nowych/innych wyników niż ujęte w publikacji głównej badania ALCANZA	Brentuximab vedotin: targeting CD30 as standard in CTCL	Oncotarget. 2018 Feb 10;9(15):11887-11888. doi: 10.18632/oncotarget.24472. eCollection 2018 Feb 23
64.	Rubio-Gonzalez 2016	Metodyka	Opis przypadku	Cutaneous Gamma-Delta T-Cell Lymphoma Successfully Treated With Brentuximab Vedotin	JAMA Dermatol. 2016 Dec 1;152(12):1388-1390. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.3117
65.	Saintes 2015	Metodyka	Opis przypadku	Dramatic efficacy of brentuximab vedotin in two patients with epidermotropic cutaneous T-cell lymphomas after treatment failure despite variable CD30 expression	Br J Dermatol. 2015 Mar;172(3):819-21. doi: 10.1111/bjd.13337. Epub 2015 Jan 18
66.	Sandner 2016	Metodyka/Inne	Badanie nierandomizowane II fazy opublikowane w języku niemieckim	5-year data on brentuximab vedotin show long-lasting remission and long-term survival	Journal fur Pharmakologie und Therapie. 2016;25:12-13
67.	Scarisbrick 2017	Metodyka	Praca poglądowa	Brentuximab vedotin therapy for CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma: a targeted approach to management	Future Oncol. 2017 Nov;13(27):2405-2411. doi: 10.2217/fon-2017-0263. Epub 2017 Aug 14

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Źródło
68.	Scarisbrick 2017	Metodyka	Praca poglądowa	Brentuximab vedotin is an effective therapy for CD30(+) mycosis fungoides and cutaneous anaplastic large-cell lymphoma: what is the cost?	Br J Dermatol. 2017 Dec;177(6):1474-1475. doi: 10.1111/bjd.16033
69.	Schlichte 2016	Metodyka	Opis przypadku	Verrucous presentation in patients with mycosis fungoides	International Journal of Dermatology. 2016;55:e126-e129
70.	Schneeweiss 2016	Metodyka	Opis przypadku	Transformed mycosis fungoides: bridging to allogeneic stem cell transplantation with brentuximab vedotin	Leuk Lymphoma. 2016;57(1):206-8. doi: 10.3109/10428194.2015.1044748. Epub 2015 Jun 19
71.	Story 2013	Metodyka	Praca poglądowa	Managing adverse effects of cutaneous T-cell lymphoma treatment with supportive care measures	Expert Review of Dermatology. 2013;8:335-338
72.	Stranzenbach 2017	Metodyka	Przegląd niesystematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a)	Brentuximab vedotin in CD30(+) cutaneous lymphoma: How do we treat, how shall we treat? A review of the literature.	Br J Dermatol. 2017 Dec;177(6):1503-1509. doi: 10.1111/bjd.15801. Epub 2017 Nov 22
73.	Stranzenbach 2018	Metodyka	List	Alternate dosing regimens of brentuximab vedotin for CD30+ cutaneous T-cell lymphoma: reply from the authors	Br J Dermatol. 2018 Jan;178(1):303. doi: 10.1111/bjd.15972. Epub 2017 Dec 29
74.	Suri 2018	Punkty końcowe	Ocena farmakodynamiki BV	Population PK and Exposure-Response Relationships for the Ant body-Drug Conjugate Brentuximab Vedotin in CTCL Patients in the Phase III ALCANZA Study	Clin Pharmacol Ther. 2018 Jan 29. doi: 10.1002/cpt.1037
75.	Talpur 2015	Metodyka	Badanie nierandomizowane II fazy	Evaluation of health related questionnaire among mycosis fungoides and lymphomatoid papulosis	Blood. 2015;126:5603
76.	Talpur 2016	Metodyka	Badanie nierandomizowane II fazy	Evaluation of health related questionnaire among Mycosis Fungoides and Lymphomatoid papulosis	Journal of the American Academy of Dermatology. 2016;74:AB117
77.	Tudesq 2017	Metodyka	Opis przypadku	Cytomegalovirus Infection With Retinitis After Brentuximab Vedotin Treatment for CD30(+) Lymphoma	Open Forum Infect Dis. 2017 Apr 5;4(2):ofx091. doi: 10.1093/ofid/ofx091. eCollection 2017 Spring
78.	Wieser 2016	Metodyka	Praca poglądowa	Primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders	JDDG - Journal of the German Society of Dermatology. 2016;14:767-782
79.	Wieser 2017	Interwencja	Odsetek pacjentów leczonych BV wynosił 7%, brak wyników w podgrupie leczonych BV	Clinical characteristics, risk factors and long-term outcome of 114 patients with folliculotropic mycosis fungoides	Archives of Dermatological Research. 2017;309:453-459
80.	Zagadailov 2017	Punkty końcowe	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy	Phase 3 alcanza study of brentuximab vedotin (BV) or physician's choice (PC) of methotrexate (MTX) or bexarotene (BEX) in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (CTCL): number needed to treat analysis	Haematologica. Conference: 22th congress of the european hematology association. Spain. 2017;102:251

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Źródło
81.	Zhang 2018	Metodyka	Opis przypadku	Treatment of CD30-Negative Refractory Mycosis Fungoides With Brentuximab Vedotin	JAMA Dermatol. 2018 Jan 1;154(1):109-110. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.3961
82.	Zinzani 2016	Metodyka	Przegląd niesystematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a)	Panoptic clinical review of the current and future treatment of relapsed/refractory T-cell lymphomas: Cutaneous T-cell lymphomas	Crit Rev Oncol Hematol. 2016 Mar;99:228-40. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.12.018. Epub 2016 Jan 2
83.	Zinzani 2015	Metodyka	Przegląd semi-systematyczny w formie abstraktu, brak porównania dla BV z komparatorem	Semi-systematic, qualitative review of current and future treatment approaches for relapsed/refractory primary cutaneous t-cell lymphoma	Hematological Oncology. 2015;33:303
84.	Zinzani 2015	Metodyka	Przegląd semi-systematyczny w formie abstraktu, brak porównania dla BV z komparatorem	Semi-systematic, qualitative review of current and future treatment options for relapsed/refractory (R/R) peripheral T-cell lymphoma	Hematological Oncology. 2015;33:302-303

ANEKS B. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ PIERWOTNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Tabela 28.
Charakterystyka populacji badania ALCANZA wg wcześniej stosowanych terapii z podziałem na regiony świata

Wcześniejsze terapie, liczba pacjentów wg typu terapii [%]	BV (N = 64)			BX/MTX (N = 64)		
	Europa (N = 37)	Ameryka Płn. (N = 13)	Ameryka Płd. i Australia (N = 14)	Europa (N = 35)	Ameryka Płn. (N = 19)	Ameryka Płd. i Australia (N = 10)
Terapia miejscowa – ogółem	81%	85%	86%	80%	84%	70%
Miejscowe steroidy	6%	15%	21%	11%	47%	10%
Miejscowe retinoidy	0%	8%	0%	0%	0%	0%
Miejscowa CTH	6%	8%	0%	0%	5%	10%
RTX	64%	46%	79%	63%	68%	60%
Fototerapia	56%	46%	43%	60%	32%	20%
Inne	3%	8%	0%	0%	0%	0%
Terapia systemowa – ogółem	100%	100%	100%	100%	100%	100%
BX	50%	62%	0%	49%	26%	0%
CTH	75%	46%	86%	63%	79%	80%
CTH: MTX	31%	31%	79%	31%	37%	70%
CTH: inna	53%	31%	50%	57%	42%	40%
Retinoidy	8%	8%	7%	6%	5%	10%
ECP	3%	8%	7%	6%	5%	10%
Denileukin difitoks	0%	0%	0%	0%	5%	0%
Immunoterapia^a	50%	15%	43%	57%	21%	50%
HDACi	11%	38%	29%	9%	32%	40%
Steroidy	28%	15%	43%	20%	16%	30%
Inny/Nieznany	17%	8%	21%	9%	11%	0%

*Charakterystyki raportowano dla liczebności 64 pacjentów w obu grupach tj. pacjentów zrandomizowanych z wykluczeniem 3 pacjentów (2 w grupie BV i 1 w grupie BX/MTX) z powodu braku ekspresji antygenu CD30.

a) Immunoterapia obejmuje takie terapie jak: interferon, interferon alfa, interferon alfa-2a, interferon gamma, alemtuzumab, przeciwciała monoklonalne oraz mogamulizumab.

ALCANZA

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo BV w porównaniu z terapią wybraną przez lekarza (BX lub MTX) u uprzednio leczonych pacjentów z CTCL CD30⁺ (MF lub pcALCL).

Mediana okresu obserwacji: 22,9 mies., data *cutoff*: 31 maja 2016 roku
Aktualizacja badania: Mediana okresu obserwacji: 33,9 mies., data *cutoff*: 30 czerwca 2017 roku

ALCANZA		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci (≥18 roku życia). Upřednio leczeni pacjenci z CTCL: pacjenci z MF upřednio leczeni ≥1 terapią systemową lub pacjenci z pcALCL upřednio leczeni ≥1 terapią systemową lub radioterapią. Histologicznie stwierdzona obecność CD30+ (gdy ≥1 próbka w pcALCL i ≥2 próbki pobrana za pomocą biopsji zawierała ≥10% komórek złośliwych CD30 lub infiltrację limfoidalną potwierdzoną przez centralną komisję). Stopień sprawności ECOG 0–2. Pacjenci w wieku rozrodczym stosujący skuteczne metody antykoncepcji. Odpowiedni dostęp żylny (wymagane pobieranie próbek krwi od pacjentów). Kliniczne wartości laboratoryjne na 4 dni przed randomizacją: bilirubina całkowita <1,5 x ULN; AlAT lub AspAT <3 x ULN, wartość AlAT/AspAT może wynosić >5 x ULN jeśli wzrost może być racjonalnie przypisany obecności choroby przerzutowej w wątrobie; klirens kreatyniny lub obliczony klirens kreatyniny >40 ml/min. Radiologicznie lub klinicznie mierzalna lub podlegająca ocenie choroba. Pacjenci po 3-tygodniowym okresie <i>washout</i> (z wyjątkiem 12-tygodniowego okresu <i>washout</i> w przypadku celowanej terapii immunologicznej opartej na przeciwciałach lub terapii immunoglobulinami lub innymi przeciwciałami monoklonalnymi), chyba że nie jest to wymagane w opinii badacza. 	<ol style="list-style-type: none"> Progresja po leczeniu zarówno MTX jak i BX. Współistniejąca diagnoza sALCL lub innego typu NHL (dopuszczalne współwystępowanie <i>lymphomatoid papulosis</i>). Współistniejąca diagnoza SS lub choroby B₂. Stan sercowo-naczyniowy w ciągu 6 mies. przed podaniem 1. dawki badanego leku (zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 mies. od włączenia do badania; niewydolność serca klasy III lub IV wg klasyfikacji NYHA). Obecnie niekontrolowane stany sercowo-naczyniowe (zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca, dławica piersiowa, elektrograficzne objawy ostrego niedokrwienia lub klinicznie istotne nieprawidłowości w układzie przewodzenia). Upřednio występujący pierwotny nowotwór nie będący w remisji w ciągu ≥3 lat (wyjątki od limitu 3 lat: całkowicie wycięty nowotwór <i>in situ</i>, taki jak nieczerniakowy rak skóry oraz rak szyjki macicy <i>in situ</i> lub płaskonabłonkowe zmiany śródnowotworowe). Stwierdzona aktywna choroba mózgu/opon mózgowych, w tym oznaki lub objawy postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii. Stwierdzone zakażenie wirusem HIV. Stwierdzone zakażenie antygenem powierzchniowym wirusa zapalenia wątroby typu B lub stwierdzone bądź podejrzewane aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu C. Każda poważna, ogólnoustrojowa infekcja wirusowa, bakteryjna lub grzybicza w ciągu 1 tyg. przed podaniem 1. dawki badanego leku, wymagająca systemowej terapii przeciwdrobnoustrojowej (dozwolone stosowanie doustnych antybiotyków w profilaktyce). Celowana terapia immunologiczna oparta na przeciwciałach lub immunoglobulinach (np. wymiana immunoglobulin, inne terapie monoklonalne) w ciągu 12 tyg. od podania 1. dawki badanego leku; Kortykosteroidoterapia w leczeniu CTCL w ciągu 3 tyg. od podania 1. dawki badanego leku. Ciąża i okres karmienia piersią. Radioterapia, inna ukierunkowana na skórę terapia miejscowa lub terapia innymi badanymi produktami w ciągu 3 tyg. przed podaniem 1. dawki badanego leku. Doustna terapia retinoidowa dla dowolnego wskazania w ciągu 3 tyg. od podania 1. dawki badanego leku. Systemowa terapia wit. A w dawkach >15 000 IU (5 000 µg)/doba (3-krotność zalecanej diety) w ciągu 3 tyg. przed podaniem 1. dawki badanego leku. Upřednio zapalenie trzustki lub znaczące czynniki ryzyka rozwoju zapalenia trzustki (np. wcześniejsze zapalenie trzustki, niekontrolowana hiperlipidemia, nadmierne spożycie alkoholu, niekontrolowana cukrzyca, choroba dróg żółciowych, stosowanie leków zwiększających stężenie trójglicerydów lub związanych z toksycznością trzustki) lub podwyższona wartość lipazy ≥3 x ULN z poziomem amylazy >ULN w badaniu przesiewowym. Upřednia terapia BV. 	
Oceniane punkty końcowe		
Mediana okresu obserwacji: 22,9 mies., data <i>cutoff</i> : 31 maja 2016 roku:		
I-rzędowy PK: ORR4 w ocenie niezależnej komisji		
Pozostałe PK: odpowiedź na leczenie (ORR, CR, skórną odpowiedź na leczenie), PFS, EFS, DoR, QoL, toksyczność terapii		
Aktualizacja: Mediana okresu obserwacji: 33,9 mies., data <i>cutoff</i> : 30 czerwca 2017 roku:		
I-rzędowy PK: ORR4 w ocenie badacza		
Pozostałe PK: odpowiedź na leczenie (CR), PFS, TTNT, QoL, toksyczność terapii		
Dodatkowe analizy (brak informacji o okresie obserwacji):		
Pozostałe PK: odpowiedź na leczenie (ORR4, ORR, CR) wg stopnia zaawansowania choroby w klasyfikacji TNMB w ocenie badacza, ORR4 i PFS wg statusu ekspresji CD30, DoR odpowiedź skórną		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	BV	MTX lub BX (zgodnie z decyzją lekarza)
Liczba pacjentów	64*	64*

ALCANZA			
Liczba pacjentów ze stwierdzonym CTCL CD30+	64/66 (97%)	64/65 (99%)	
Poziom ekspresji CD30, mediana (IQR)	33% (13–68)	31% (12–48)	
Pacjenci z MF [%]	75%	77%	
Pacjenci z pcALCL [%]	25%	23%	
Wiek w latach, mediana (IQR)	62 (51–70)	59 (48–67)	
Odsetek mężczyzn [%]	52%	58%	
Okres trwania choroby w miesiącach, mediana (IQR)	42,2 (12,8–87,4)	37,0 (12,3–102,7)	
Okres trwania progresji po ostatniej zastosowanej terapii w miesiącach, mediana (IQR)^b	2,4 (1,4–7,9)	1,3 (0,9–3,7)	
Wcześniejsze terapie, mediana liczby terapii (IQR)	Ogółem	4,0 (2,0–7,0)	3,5 (2,0–5,5)
	Terapie miejscowe	1,0 (1,0–2,0)	1,0 (1,0–2,0)
	Terapie systemowe	2,0 (1,0–4,0)	2,0 (1,0–3,0)
Wcześniejsze terapie, liczba pacjentów wg typu terapii [%]	Terapia miejscowa – ogółem	81%	80%
	Miejscowe steroidy	11%	22%
	Miejscowe retinoidy	2%	0%
	Miejscowa CTH	5%	3%
	RTX	63%	64%
	Fototerapia	50%	45%
	Inne	3%	0%
	Terapia systemowa – ogółem	98%	100%
	BX	41%	34%
	CTH	70%	70%
	CTH: MTX	41%	39%
	CTH: inna	47%	50%
	Retinoidy	8%	6%
	ECP	5%	6%
	Denileukin difitoks	0%	2%
	Immunoterapia^c	41%	45%
	HDACi	20%	20%
	Steroidy	28%	20%
	Inny/Nieznany	16%	8%
	Ocena ogólnej sprawności wg ECOG [%]	0	67%
1		28%	25%
2		5%	3%

ALCANZA			
Stopień zaawansowania klinicznego MF (N = 48 pacjentów w grupie BV oraz 49 w grupie BX/MTX) [%]	IA-IIA	31%	37%
	IIB	40%	39%
	IIIA-IIIB	8%	4%
	IVA1	0%	2%
	IVA2	4%	16%
	IVB	15%	0%
Stopień zaawansowania klinicznego pcALCL (N = 16 pacjentów w grupie BV oraz 15 w grupie BX/MTX) [%]	T1	6%	27%
	T2	19%	33%
	T3	75%	40%
	N0	63%	73%
	N1	13%	7%
	N2	13%	7%
	N1	13%	13%
	M0	75%	93%
	M1	25%	7%
Interwencja i komparator			
Schemat badania	BV	Decyzja lekarza odnośnie do zastosowania BX (38/64, 59% pacjentów) lub MTX (26/64, 41% pacjentów)	
		MTX	BX
Interwencje (dawkowanie)	Dożylnie 1,8 mg/kg raz na 3 tyg. (max. 16 cykli 3 tygodniowych, tj. 48 tyg.). Możliwe dostosowanie dawki do toksyczności leku zgodnie z wytycznymi dla BV.	5–50 mg raz na tydz. (max. 48 tyg.). Możliwe dostosowanie dawki do toksyczności leku zgodnie z wytycznymi dla MTX.	300 mg/m ² (dawka docelowa) raz dziennie (max. 48 tyg.). Możliwe dostosowanie dawki do toksyczności leku zgodnie z wytycznymi dla BX (100–200 mg/m ² /dzień**).
	Względna intensywność zastosowanej dawki BV, mediana (IQR): 100% (93–100). Leczenie kontynuowano do potwierdzenia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności (ocena toksyczności, odpowiedzi na leczenie i progresji następowała co 3 tyg. w 1. dniu każdego cyklu oraz na końcu leczenia).	Średnia zastosowana dawka MTX, mediana (IQR): 21,7 mg/tydz. (16,7–30,6) Leczenie kontynuowano do potwierdzenia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności (ocena toksyczności, odpowiedzi na leczenie i progresji następowała co 3 tyg. w 1. dniu każdego cyklu oraz na końcu leczenia).	Względna intensywność zastosowanej dawki BX, mediana (IQR): 94% (74–100). Leczenie kontynuowano do potwierdzenia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności (ocena toksyczności, odpowiedzi na leczenie i progresji następowała co 3 tyg. w 1. dniu każdego cyklu oraz na końcu leczenia).
Okres leczenia ^d	Mediana czasu leczenia: 8,8 mies. ^d , 12 3-tygodniowych cykli leczenia (IQR: 5–16)	Mediana czasu leczenia: 2,5 mies. ^d , 3 3-tygodniowe cykle leczenia (IQR: 2–6)	Mediana czasu leczenia: 3,7 mies. ^d , 5,5 3-tygodniowych cykli leczenia (IQR: 3–11)
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji: 22,9 mies. (data <i>cutoff</i> : 31 maja 2016 roku) Aktualizacja: Mediana okresu obserwacji: 33,9 mies. (data <i>cutoff</i> : 30 czerwca 2017 roku)		
Cross-over	Brak		
Uwagi**	Brak	Brak	Wstępne leczenie:

ALCANZA			
	fenofibrat (145–200 mg przez 7 dni) Kointerwencja: syntetyczna tyroksyna (niska dawka dostosowana do dawki BX)		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA		
Metoda randomizacji	TAK; centralna z wykorzystaniem IVRS i IWRS w układzie 1:1 ze stratyfikacją wg diagnozy choroby na początku badania (MF vs pcALCL).		
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe, lista randomizacyjna wygenerowana przez statystyka z ramienia sponsora, nieuczestniczącego w pozostałej części badania.		
Zaslepienie	NIE, badanie otwarte		
Utrata z badania n (%)	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>Mediana okresu obserwacji: 22,9 mies. (data <i>cutoff</i>: 31 maja 2016 roku)</p> <p><u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ogółem: 0/66 (0%) <p><u>Zaprzestanie terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ogółem: 40/66 (61%) • z powodu AE: 17/66 (26%)^e • z powodu naruszenia protokołu badania: 1/66 (2%) • z powodu wycofania zgody przez pacjenta: 6/66 (9%) • z powodu wycofania zgody przez lekarza: 2/66 (3%) • z powodu progresji choroby: 13/66 (20%) • z innego powodu: 1/66 (2%) <p><u>Utrata z badania**:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ogółem: 21/66 (32%) • z powodu zgonu: 12/66 (18%) • z powodu wycofania zgody: 8/66 (12%) • z powodu utraty z okresu obserwacji: 1/66 (2%) </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>Mediana okresu obserwacji: 22,9 mies. (data <i>cutoff</i>: 31 maja 2016 roku)</p> <p><u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ogółem: 3/65 (5%) • z powodu wycofania zgody przez pacjenta: 2/3 (67%) – 2 pacjentów z MF zrandomizowanych do MTX • z powodu wycofania zgody przez lekarza: 1/3 (33%) – 1 pacjent z pcALCL zrandomizowany do BX <p><u>Zaprzestanie terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ogółem: 60/65 (92%) • z powodu AE: 5/65 (8%) • z powodu naruszenia protokołu badania: 1/65 (2%) • z powodu wycofania zgody przez pacjenta: 9/65 (14%) • z powodu wycofania zgody przez lekarza: 4/65 (6%) • z powodu progresji choroby: 40/65 (62%) • z innego powodu: 1/65 (2%) <p><u>Utrata z badania**:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ogółem: 26/65 (40%) • z powodu zgonu: 14/65 (22%) • z powodu wycofania zgody: 10/65 (15%) • z powodu utraty z okresu obserwacji: 1/65 (2%) • z innego powodu: 1/65 (2%) </td> </tr> </table>	<p>Mediana okresu obserwacji: 22,9 mies. (data <i>cutoff</i>: 31 maja 2016 roku)</p> <p><u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ogółem: 0/66 (0%) <p><u>Zaprzestanie terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ogółem: 40/66 (61%) • z powodu AE: 17/66 (26%)^e • z powodu naruszenia protokołu badania: 1/66 (2%) • z powodu wycofania zgody przez pacjenta: 6/66 (9%) • z powodu wycofania zgody przez lekarza: 2/66 (3%) • z powodu progresji choroby: 13/66 (20%) • z innego powodu: 1/66 (2%) <p><u>Utrata z badania**:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ogółem: 21/66 (32%) • z powodu zgonu: 12/66 (18%) • z powodu wycofania zgody: 8/66 (12%) • z powodu utraty z okresu obserwacji: 1/66 (2%) 	<p>Mediana okresu obserwacji: 22,9 mies. (data <i>cutoff</i>: 31 maja 2016 roku)</p> <p><u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ogółem: 3/65 (5%) • z powodu wycofania zgody przez pacjenta: 2/3 (67%) – 2 pacjentów z MF zrandomizowanych do MTX • z powodu wycofania zgody przez lekarza: 1/3 (33%) – 1 pacjent z pcALCL zrandomizowany do BX <p><u>Zaprzestanie terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ogółem: 60/65 (92%) • z powodu AE: 5/65 (8%) • z powodu naruszenia protokołu badania: 1/65 (2%) • z powodu wycofania zgody przez pacjenta: 9/65 (14%) • z powodu wycofania zgody przez lekarza: 4/65 (6%) • z powodu progresji choroby: 40/65 (62%) • z innego powodu: 1/65 (2%) <p><u>Utrata z badania**:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ogółem: 26/65 (40%) • z powodu zgonu: 14/65 (22%) • z powodu wycofania zgody: 10/65 (15%) • z powodu utraty z okresu obserwacji: 1/65 (2%) • z innego powodu: 1/65 (2%)
<p>Mediana okresu obserwacji: 22,9 mies. (data <i>cutoff</i>: 31 maja 2016 roku)</p> <p><u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ogółem: 0/66 (0%) <p><u>Zaprzestanie terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ogółem: 40/66 (61%) • z powodu AE: 17/66 (26%)^e • z powodu naruszenia protokołu badania: 1/66 (2%) • z powodu wycofania zgody przez pacjenta: 6/66 (9%) • z powodu wycofania zgody przez lekarza: 2/66 (3%) • z powodu progresji choroby: 13/66 (20%) • z innego powodu: 1/66 (2%) <p><u>Utrata z badania**:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ogółem: 21/66 (32%) • z powodu zgonu: 12/66 (18%) • z powodu wycofania zgody: 8/66 (12%) • z powodu utraty z okresu obserwacji: 1/66 (2%) 	<p>Mediana okresu obserwacji: 22,9 mies. (data <i>cutoff</i>: 31 maja 2016 roku)</p> <p><u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ogółem: 3/65 (5%) • z powodu wycofania zgody przez pacjenta: 2/3 (67%) – 2 pacjentów z MF zrandomizowanych do MTX • z powodu wycofania zgody przez lekarza: 1/3 (33%) – 1 pacjent z pcALCL zrandomizowany do BX <p><u>Zaprzestanie terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ogółem: 60/65 (92%) • z powodu AE: 5/65 (8%) • z powodu naruszenia protokołu badania: 1/65 (2%) • z powodu wycofania zgody przez pacjenta: 9/65 (14%) • z powodu wycofania zgody przez lekarza: 4/65 (6%) • z powodu progresji choroby: 40/65 (62%) • z innego powodu: 1/65 (2%) <p><u>Utrata z badania**:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ogółem: 26/65 (40%) • z powodu zgonu: 14/65 (22%) • z powodu wycofania zgody: 10/65 (15%) • z powodu utraty z okresu obserwacji: 1/65 (2%) • z innego powodu: 1/65 (2%) 		
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK		
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>		
Metoda analizy wyników	Sk: mITT (zrandomizowani pacjenci ze stwierdzoną obecnością ekspresji CD30) Bp: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku)		
Lokalizacja badania	Badanie wielośrodkowe (52 ośrodków akademickich w 13 krajach: Australia, Austria, Belgia, Brazylia, Francja, Niemcy, Kanada, Włochy, Polska, Hiszpania, Szwajcaria, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone)		
Sponsor badania	Takeda Pharmaceutical Company Ltd., Seattle Genetics Inc., Millennium Pharmaceuticals Inc.		
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność terapii: <ul style="list-style-type: none"> ○ odpowiedź na leczenie (ORR4, ORR, CR) – ocena niezależnej komisji, składającą się z 3 niezależnych ekspertów (dermatologa, radiologa, patologa / patomorfologa) dokonujących oceny na podstawie otrzymanych próbek (zdjęć skóry, ocena mSWAT / wyników radiologicznych węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych / próbek krwi w 		

ALCANZA

- celu wykrycia komórek Sézary'ego) składających się na łączny wynik z uwzględnieniem oceny stanu skóry wg kryteriów mSWAT w ocenie badacza:
- ORR4, definiowany jako obiektywna ogólna odpowiedź trwająca (od pierwszego do ostatniego pomiaru, w którym uzyskano odpowiedź) co najmniej 4 miesiące (ang. *objective global response lasting ≥4 months*),
 - ORR, definiowany jako odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *overall response rate*),
 - CR, definiowany jako odsetek całkowitych odpowiedzi (ang. *complete response*)
- skórna odpowiedź na leczenie – ocena badacza wg kryteriów mSWAT
 - PFS – czas wolny od progresji (ang. *progression-free survival*), definiowany jako czas od randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby z jakiegokolwiek powodu – ocena niezależnej komisji, składającą się z 3 niezależnych ekspertów (dermatologa, radiologa, patologa / patomorfologa) dokonujących oceny na podstawie otrzymanych próbek (zdjęć skóry, ocena mSWAT / wyników radiologicznych węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych / próbek krwi w celu wykrycia komórek Sézary'ego) składających się na łączny wynik z uwzględnieniem również oceny stanu skóry wg kryteriów mSWAT w ocenie badacza (wg kryteriów EMA^f oraz kryteriów FDA^g)
 - EFS – czas wolny od zdarzeń (ang. *event-free survival*), definiowany jako czas od randomizacji do momentu wystąpienia niepowodzenia leczenia: progresji choroby, wczesnego zaprzestania terapii z jakiegokolwiek powodu (innego niż ukończenie maksymalnej liczby cykli leczenia), rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu z jakiegokolwiek powodu, w zależności od tego które zdarzenie wystąpiło jako pierwsze – ocena niezależnej komisji
 - DoR oraz DoR odpowiedź skórna – ocena niezależnej komisji
- Toksyczność terapii – kryteria NCI CTCAE v.4.03
 - Jakość życia – kwestionariusze Skindex-29, FACT-G, EQ-5D

AlAT – aminotransferaza alaninowa; AspAT – aminotransferaza asparaginianowa; BX – beksaroten; BV – brentuksymab vedotin; CR – ca kowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*); CTCL – skórny chłoniak z komórek T (ang. *cutaneous T-cell lymphoma*); CTH – chemioterapia; DoR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); DoR (odpowiedź skórna) – czas trwania odpowiedzi na leczenie – odpowiedź skórna (ang. *duration of skin response*); ECP – fotofereza pozaustrojowa (ang. *extracorporeal photopheresis*); EFS – czas wolny od zdarzeń (ang. *event-free survival*); FACT-G – narzędzie onkologicznej, kwestionariusz oceny jakości życia (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*); HDACi – inhibitory deacetylazy histonowej/inhibitory deacetylaz histonów (ang. *histone deacetylase inhibitors*); IQR – rozstęp kwartylny (ang. *interquartile range*); IVRS/IWRS – interaktywny system odpowiedzi głosowych/internetowych (ang. *interactive voice/web response system*); MF – ziarniniak grzybiasty (ang. *mycosis fungoides*); mGKS – miejscowe glikokortykosteroidy; mSWAT – zmodyfikowane kryteria oceny stanu pacjenta (ang. *modified Severity Weighted Assessment Tool*); MTX – metotreksat; NCI CTCAE – kryteria toksyczności Narodowego Instytutu Raka (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*); NHL – chłoniak nie-Hodgkina/chłoniak niezaiarniczny (ang. *non-Hodgkin lymphoma*); NYHA – New York Heart Association Class; ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *overall response rate*); ORR4 – odsetek obiektywnych odpowiedzi trwających co najmniej 4 miesiące (ang. *objective global response lasting ≥4 months*); QoL – jakość życia (ang. *Quality of Life*); PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); pcALCL – pierwotnie skórny anaplastyczny chłoniak z dużych komórek/pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T CD30+ (ang. *primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma*); RTX – radioterapia; sALCL – systemowy anaplastyczny chłoniak z dużych komórek (ang. *systemic anaplastic large cell lymphoma*); SS – zespół Sézary'ego (ang. *Sézary's syndrome*); TTNT – czas do następnego leczenia (ang. *time to next treatment*); ULN – górna granica normy (ang. *upper limit of normal*)

*Charakterystyki raportowano dla liczebności 64 pacjentów w obu grupach tj. pacjentów zrandomizowanych z wykluczeniem 3 pacjentów (2 w grupie BV i 1 w grupie BX/MTX) z powodu braku ekspresji antygenu CD30.

**Dane z raportu EMA.

a) CTCL CD30 pozytywny (CTCL CD30+) gdy ≥1 próbka pobrana za pomocą biopsji zawierała ≥10% komórek złośliwych CD30 lub infiltrację limfoidalną potwierdzoną przez centralną komisję.

b) Wykluczając radioterapię.

c) Immunoterapia obejmuje takie terapie jak: interferon, interferon alfa, interferon alfa-2a, interferon gamma, alemtuzumab, przeciwciała monoklonalne oraz mogamulizumab.

d) W publikacji głównej wartości mediany czasu leczenia raportowano w dniach, podane w tabeli wartości w miesiącach obliczono z wykorzystaniem kalkulatora jednostek: <https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>. Oryginalne wartości z publikacji dla BV to 269 dni, dla BX to 114 dni, dla MTX to 77 dni.

e) W publikacji głównej podano wartość 16/66 (24%), z kolei w suplemencie skąd zaczerpnięto dane na temat wszystkich pozostałych przyczyn zaprzestania terapii podano wartość 17/66 (26%).

f) Według kryteriów EMA w ocenie PFS uwzględniano wszystkie zdarzenia pomimo ≥2 opuszczonych wizyt lub rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej.

g) Według kryteriów FDA w ocenie PFS uwzględniano kryterium wrażliwości, które cenzurowało pacjentów w momencie ostatniej wizyty przed opuszczoną wizytą lub przed rozpoczęciem kolejnej terapii przeciwnowotworowej.

Grupy BV oraz BX/MTX różniły się odnośnie do mediany czasu do progresji po poprzedniej terapii (odpowiednio 2,4 mies. vs 1,3 mies.), a także odsetka pacjentów ze stadiami zaawansowania MF (IVA odpowiednio 4% vs 18%, IVB odpowiednio 15% vs 0%).

Tabela 29.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT na podstawie *Cochrane Handbook*

Badanie	Obszar	Ryzyko	Uzasadnienie
ALCANZA	Proces randomizacji	Niskie	Podano informację o randomizacji i o jej metodzie: randomizacja centralna w układzie 1:1 z użyciem listy randomizacyjnej wygenerowanej przez statystyka nieuczestniczącego w pozostałej części badania
	Ukrycie kodu alokacji	Niskie	Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentów do grup: centralna randomizacja z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IVRS lub IWRS
	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niskie	Badanie otwarte (terapię podawano bez zaślepienia pacjentów oraz personelu), jednakże brak zaślepienia nie wpływa na uzyskiwane wyniki.
	Zaślepienie oceny wyników	Niskie	Ocena wyników przeprowadzona oddzielnie przez niezależną komisję oceniającą oraz przez badacza. Większość punktów końcowych badania (w tym pierwszorzędowy punkt końcowy ORR4, i PFS) poddanych zostało ocenie niezależnej komisji, w ramach której trzech niezależnych ekspertów (dermatolog, radiolog, patolog / patomorfolog) dokonywało oceny na podstawie otrzymanych próbek (zdjęć skóry / wyników radiologicznych węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych / próbek krwi w celu wykrycia komórek Sézary'ego) składających się na łączny wynik z uwzględnieniem również oceny stanu skóry wg kryteriów mSWAT w ocenie badacza .
	Kompletność danych	Niskie	Kompletnie raportowane dane końcowe, podano pełną informację o utracie pacjentów z badania.
	Selektywne raportowanie wyników	Niskie	Dostępny protokół do badania, wszystkie punkty końcowe określone w celach zostały zaraportowane w poprawny sposób.
	Inne	Niskie	Badanie wolne od innych błędów systematycznych

IVRS/IWRS – interaktywny system odpowiedzi głosowych/internetowych (ang. *interactive voice/web response system*)

ANEKS C. SZCZEGÓŁOWE WYNIKI BADAŃ

C.1. Ekspozycja na leczenie

Tabela 30.
Ekspozycja na leczenie dla porównania BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL)

Punkt końcowy	BV			MTX			BX		
	N	Mediana (IQR)	SD	N	Mediana (IQR)	SD	N	Mediana (IQR)	SD
Ekspozycja na leczenie [mies.] ^a	66	8,8 mies. (bd)	bd	25	2,5 mies. (bd)	bd	37	3,7 mies. (bd)	bd
Ekspozycja na leczenie [liczba 3-tygodniowych cykli leczenia]	66	12 cykli (5–16)	bd	25	3 cykle (2–6)	bd	37	5,5 cyklu (3–11)	bd

IQR – rozstęp kwartylny (ang. *interquartile range*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)
Mediana okresu obserwacji: 22,9 mies.

a) W publikacji głównej wartości mediany czasu leczenia raportowano w dniach, podane w tabeli wartości w miesiącach obliczono z wykorzystaniem kalkulatora jednostek: <https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>. Oryginalne wartości z publikacji dla BV to 269 dni, dla BX to 114 dni, dla MTX to 77 dni.

C.2. Zaprzeszczenie terapii

Tabela 31.
Zaprzeszczenie terapii dla porównania BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL)

Przyczyna zaprzestania terapii	BV	BX/MTX	BV vs BX/MTX	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNI/NNH [95% CI]
Ogółem	40/66 (61%)	60/65 (92%)	0,66 [0,53; 0,81]	NNT = 4 [3; 6]
Zdarzenia niepożądane	17/66 (26%) ^a	5/65 (8%)	3,35 [1,31; 8,54]	NNH = 5 [3; 17]
Naruszenie protokołu badania	1/66 (2%)	1/65 (2%)	0,98 [0,06; 15, 41]	-0,0002 [-0,04; 0,04]
Wycofanie zgody przez pacjenta	6/66 (9%)	9/65 (14%)	0,66 [0,25; 1,74]	-0,05 [-0,16; 0,06]
Wycofanie zgody przez lekarza	2/66 (3%)	4/65 (6%)	0,49 [0,09; 2,60]	-0,03 [-0,10; 0,04]
Progresja choroby	13/66 (20%)	40/65 (62%)	0,32 [0,19; 0,54]	NNT = 3 [2; 4]
Inny powód	1/66 (2%)	1/65 (2%)	0,98 [0,06; 15,41]	-0,0002 [-0,04; 0,04]

Mediana okresu obserwacji: 22,9 mies.

a) W publikacji głównej podano wartość 16/66 (24%), z kolei w suplemencie skąd zaczerpnięto dane na temat wszystkich pozostałych przyczyn zaprzestania terapii podano wartość 17/66 (26%). Ponadto w tabeli w suplemencie (str. 19) także podano wartość 16.

Tabela 32.
Pacjenci biorący udział w badaniu dla porównania BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL)

Przebieg pacjentów w badaniu	BV	BX/MTX
	n/N (%)	n/N (%)
Pacjenci, którzy nie rozpoczęli zaplanowanego leczenia	0/66 (0%)	3/65 (5%) ^a

Przeływ pacjentów w badaniu	BV	BX/MTX
	n/N (%)	n/N (%)
Pacjenci wykluczeni z analizy skuteczności z powodu braku ekspresji antygenu CD30	2/66 (3%)	1/65 (2%)
Pacjenci, którzy ukończyli leczenie zgodnie z protokołem	23/66 (35%)	5/65 (8%)
Pacjenci, którzy zaprzestali leczenia ogółem	40/66 (61%)	60/65 (92%) ^b
Pacjenci nadal kontynuujący terapię w momencie analizy danych	3/66 (5%)	0/65 (0%)

Mediana okresu obserwacji: 22,9 mies.

a) 2 pacjentów z MF zrandomizowanych do MTX wycofało zgodę na udział w badaniu oraz u 1 pacjenta z pcALCL zrandomizowanego do BX wystąpiła spontaniczna regresja zmian CTCL (decyzja badacza na wycofanie pacjenta z badania).

b) W tym 3 pacjentów, którzy nie rozpoczęli leczenia.

C.3. Odpowiedź na leczenie

C.3.1. Analiza w podgrupach odnośnie do poziomu ekspresji CD30

Tabela 33.

Analiza w podgrupach dla obiektywnej odpowiedzi na leczenie trwającej ≥ 4 mies. (ORR4) dla porównania BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL) w zależności od ekspresji antygenu CD30*

Podgrupa	BV	BX/MTX	BV vs BX/MTX	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]
CD30+, CD30 _{min} <10%	9/22 (41%)	2/21 (10%)	4,30 [1,05; 17,61]	4 [2; 14]
CD30+, CD30 _{min} $\geq 10\%$	16/28 (57%)	3/29 (10%)	5,52 [1,81; 16,90]	3 [2; 4]
CD30+, CD30 _{min} <5%	bd (38%) ^a	bd (13%) ^a	ND	ND
CD30+, CD30 _{min} $\geq 5\%$ – $\leq 20\%$	bd (35%) ^a	bd (10%) ^a	ND	ND
CD30+, CD30 _{min} >20%	bd (76%) ^a	bd (7%) ^a	ND	ND

*Dane pochodzą z publikacji Kim 2017a, Kim 2017c. Mediana okresu obserwacji: bd.

<10%: obecność przynajmniej jednej biopsji, w której mniej niż 10% komórek miało CD30+

$\geq 10\%$ wszystkie biopsje miały przynajmniej 10% komórek z CD30+

a) W publikacji podano jedynie odsetki, brak jednoznacznych danych by móc dokonać własnych obliczeń n/N oraz RR i NNT.

Tabela 34.

Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla porównania BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL) w zależności od statusu ekspresji antygenu CD30*

Podgrupa	BV		BX/MTX		BV vs BX/MTX	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
CD30+, CD30 _{min} <10%	22	27,9 mies. [8,6; 27,9]	21	2,3 mies. [1,6; 3,5]	0,125 [0,044; 0,355]	bd
CD30+, CD30 _{min} $\geq 10\%$	28	17,2 mies. [9,8; NE]	29	3,5 mies. [2,1; 4,6]	0,176 [0,072; 0,432]	bd

NE – nieoznaczalne (ang. *not estimable*);

Dane pochodzą z publikacji Kim 2017a, Kim 2017c. Mediana okresu obserwacji: bd.

C.3.2. Wyniki w podziale na BX i MTX

Tabela 35. Odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji dla porównania BV vs MTX oraz BV vs BX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL)

Punkt końcowy	BV	MTX*	BX*	BX/MTX	BV vs BX/MTX	
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Obiektywna odpowiedź na leczenie trwająca ≥4 mies. (ORR4)	36/64 (56%) ^a	2/26 (8%)**	6/38 (16%)**	8/64 (13%)	4,50 [2,27; 8,91]	NNT = 3 [2; 4]
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	43/64 (67%)	3/26 (12%)	10/38 (26%)	13/64 (20%)	3,31 [1,98; 5,53]	NNT = 3 [2; 4]
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	10/64 (16%)	1/26 (4%)	0/38 (0%)	1/64 (2%)	10,00 [1,32; 75,85]	NNT = 8 [5; 22]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	33/64 (52%) ^b	2/26 (8%)	10/38 (26%)	12/64 (19%)	2,75 [1,57; 4,83]	NNT = 4 [3; 6]
Stabilna choroba (SDi) ^{*c}	10/64 (16%)	6/26 (23%)	12/38 (32%)	18/64 (28%)	0,56 [0,28; 1,11]	-0,13 [-0,27; 0,02]
Progresja choroby (PD)*	5/64 (8%)	13/26 (50%)	9/38 (24%)	22/64 (34%)	0,23 [0,09; 0,56]	NNT = 4 [3; 8]

*Dane pochodzą z raportu EMA 2017 dla produktu leczniczego Adcetris. Mediana okresu obserwacji: 22,9 mies.

**Dane pochodzą z raportu EMA 2017 (OrphanReport) dla produktu leczniczego Adcetris. Mediana okresu obserwacji: 22,9 mies.

a) 1 pacjent z MF w grupie BV osiągnął PR po 1., 2. oraz 3. cyklu leczenia i zaprzestał terapii z powodu AE. Około 4,3 mies. później pacjent ten otrzymał CTH (GEM) przed wizytą zamykającą leczenie BV. Ca kowity DoR dla tego pacjenta, w tym po otrzymaniu GEM, wyniósł 4,8 mies.

b) Obliczenia własne.

c) Traktowano jako negatywny punkt końcowy.

Tabela 36. Skórna odpowiedź na leczenie w ocenie badacza dla porównania BV vs MTX oraz BV vs BX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL)*

Punkt końcowy	BV	MTX	BX	BX/MTX	BV vs BX/MTX	
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	n/N (%)
Obiektywna skórna odpowiedź na leczenie trwająca ≥4 mies. (ORR4 odpowiedź skórna)	bd	bd	bd	ND	ND	ND
Obiektywna skórna odpowiedź na leczenie (ORR odpowiedź skórna)	47/64 (73%)	6/26 (23%)	13/38 (34%)	19/64 (30%)	2,47 [1,65; 3,71]	NNT = 3 [2; 4]
Całkowita skórna odpowiedź na leczenie (CR odpowiedź skórna)	17/64 (27%)	1/26 (4%)	0/38 (0%)	1/64 (2%)	17,00 [2,33; 123,97]	NNT = 4 [3; 8]
Częściowa skórna odpowiedź na leczenie (PR odpowiedź skórna)	30/64 (47%)	5/26 (19%)	13/38 (34%)	18/64 (28%)	1,67 [1,04; 2,67]	NNT = 6 [3; 44]
Stabilna choroba (SDi) – odpowiedź skórna ^a	12/64 (19%)	11/26 (42%)	21/38 (55%)	32/64 (50%)	0,38 [0,21; 0,66]	NNT = 4 [3; 7]
Progresja choroby (PD) – odpowiedź skórna	2/64 (3%)	6/26 (23%)	1/38 (3%)	7/64 (11%)	0,29 [0,06; 1,32]	-0,08 [-0,17; 0,01]

*Dane pochodzą z raportu EMA 2017 dla produktu leczniczego Adcetris. Mediana okresu obserwacji: 22,9 mies.

a) Traktowano jako negatywny punkt końcowy.

Tabela 37.
Czas do następnej terapii (TTNT) w ocenie badacza dla porównania BV vs MTX oraz BV vs BX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL)*

Mediana okresu obserwacji	Punkt końcowy	BV		MTX		BX	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]
22,9 mies.	TTNT	bd	14,3 mies. [12,5; 20,4]	bd	4,6 mies. [2,4; 6,4]	bd	6,6 mies. [4,2; 8,3]

TTNT – czas do następnego leczenia (ang. *time to next treatment*)

*Dane pochodzą z raportu EMA 2017 (OrphanReport) oraz EMA 2017 dla produktu leczniczego Adcetris. Mediana okresu obserwacji: 22,9 mies.

C.3.3. Wyniki w podziale na stadium zaawansowania MF

Tabela 38.

Analiza w podgrupach w zależności od stopnia zaawansowania/grupy prognostycznej dla odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji dla porównania BV vs BX/MTX w terapii MF wg stopnia zaawansowania i grup prognostycznych (ISCL/EORTC)^a

Punkt końcowy	BV	BX/MTX	BV vs BX/MTX	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
MF stadium IA–IIA				
Obiektywna odpowiedź na leczenie trwająca ≥4 mies. (ORR4)	6/15 (40%)	4/18 (22%)	1,80 [0,62; 5,21]	0,18 [-0,14; 0,49]
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	8/15 (53%)	5/18 (28%)	1,92 [0,79; 4,64]	0,26 [-0,07; 0,58]
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	1/15 (7%)	0/18 (0%)	3,56 [0,16; 81,55]	0,07 [-0,10; 0,24]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	7/15 (47%) ^b	5/18 (28%) ^b	1,68 [0,67; 4,22]	0,19 [-0,14; 0,52]
MF stadium IIB				
Obiektywna odpowiedź na leczenie trwająca ≥4 mies. (ORR4)	12/19 (63%)	1/19 (5%)	12,00 [1,73; 83,37]	NNT = 2 [2; 3]
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	13/19 (68%)	3/19 (16%)	4,33 [1,47; 12,79]	NNT = 2 [2; 4]
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	3/19 (16%)	0/19 (0%)	7,00 [0,39; 126,92]	0,16 [-0,03; 0,35]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	10/19 (53%) ^b	3/19 (16%) ^b	3,33 [1,08; 10,24]	NNT = 3 [2; 12]
MF stadium IIIA–IIIB				
Obiektywna odpowiedź na leczenie trwająca ≥4 mies. (ORR4)	2/4 (50%)	0/2 (0%)	3,00 [0,21; 43,66]	0,50 [-0,36; 1,36]
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	3/4 (75%)	0/2 (0%)	4,20 [0,31; 56,24]	NNT = 2 [1; 6]
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	0/4 (0%)	0/2 (0%)	ND	ND
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	3/4 (75%) ^b	0/2 (0%) ^b	4,20 [0,31; 56,24]	NNT = 2 [1; 6]
MF stadium IVA				
Obiektywna odpowiedź na leczenie trwająca ≥4 mies. (ORR4)	2/2 (100%)	0/9 (0%)	16,67 [1,07; 260,35]	NNT = 1 [1; 2]
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	2/2 (100%)	0/9 (0%)	16,67 [1,07; 260,35]	NNT = 1 [1; 2]
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	1/2 (50%)	0/9 (0%)	10,00 [0,53; 187, 10]	0,50 [-0,32; 1,32]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	1/2 (50%) ^b	0/9 (0%) ^b	10,00 [0,53; 187, 10]	0,50 [-0,32; 1,32]

Punkt końcowy	BV	BX/MTX	BV vs BX/MTX	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
MF stadium IVB				
Obiektywna odpowiedź na leczenie trwająca ≥4 mies. (ORR4)	2/7 (29%)	bd	ND	ND
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	4/7 (57%)	bd	ND	ND
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	0/7 (0%)	bd	ND	ND
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	4/7 (57%) ^b	bd	ND	ND

ND – nie dotyczy

Mediana okresu obserwacji: 22,9 mies.

a) Dla 2 pacjentów (po 1 pacjencie w każdej z grup) nie były dostępne dane odnośnie do stopnia zaawansowania choroby i nie zostali oni uwzględnieni w wynikach (pacjent z grupy BV uzyskał PR, pacjent z grupy BX/MTX nie uzyskał odpowiedzi na leczenie).

b) Obliczenia własne.

Tabela 39.

Analiza w podgrupach w zależności od stopnia zaawansowania wg TNMB dla odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza dla porównania BV vs BX/MTX w terapii MF wg klasyfikacji TNMB z 2010 roku*

Punkt końcowy	BV	BX/MTX	BV vs BX/MTX	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
MF, zajęcie skóry T1				
Obiektywna odpowiedź na leczenie trwająca ≥4 mies. (ORR4)	1/5 (20%)	0/1 (0%)	1,00 [0,06; 15,99]	0,20 [-1,05; 1,45]
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	1/5 (20%)	1/1 (100%)	0,33 [0,07; 1,65]	NNH = 1 [0; 9]
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	0/5 (0%)	0/1 (0%)	ND	ND
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	1/5 (20%) ^a	1/1 (100%) ^a	0,33 [0,07; 1,65]	NNH = 1 [0; 9]
MF, zajęcie skóry T2				
Obiektywna odpowiedź na leczenie trwająca ≥4 mies. (ORR4)	7/13 (54%)	4/20 (20%)	2,69 [0,98; 7,40]	NNT = 3 [2; 64]
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	10/13 (77%)	4/20 (20%)	3,85 [1,52; 9,71]	NNT = 2 [2; 4]
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	1/13 (8%)	0/20 (0%)	4,50 [0,20; 102,76]	0,08 [-0,11; 0,26]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	9/13 (69%) ^a	4/20 (20%) ^a	3,46 [1,34; 8,94]	NNT = 3 [2; 6]
MF, zajęcie skóry T3				
Obiektywna odpowiedź na leczenie trwająca ≥4 mies. (ORR4)	13/25 (52%)	1/24 (4%)	12,48 [1,77; 88,19]	NNT = 3 [2; 4]
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	16/25 (64%)	3/24 (13%)	5,12 [1,71; 15,36]	NNT = 2 [2; 4]
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	4/25 (16%)	0/24 (0%)	8,65 [0,49; 152,58]	NNT = 7 [4; 219]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	12/25 (48%) ^a	3/24 (13%) ^a	3,84 [1,23; 11,94]	NNT = 3 [2; 9]
MF, zajęcie skóry T4				
Obiektywna odpowiedź na leczenie trwająca ≥4 mies. (ORR4)	3/5 (60%)	0/4 (0%)	5,83 [0,39; 88,12]	NNT = 2 [1; 8]
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	4/5 (80%)	0/4 (0%)	7,50 [0,52; 108,28]	NNT = 2 [1; 3]
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	0/5 (0%)	0/4 (0%)	ND	ND
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	4/5 (80%) ^a	0/4 (0%) ^a	7,50 [0,52; 108,28]	NNT = 2 [1; 3]
MF, zajęcie węzłów N0				

Punkt końcowy	BV	BX/MTX	BV vs BX/MTX	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Obiektywna odpowiedź na leczenie trwająca ≥4 mies. (ORR4)	14/25 (56%)	2/23 (9%)	6,44 [1,64; 25,32]	NNT = 3 [2; 5]
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	18/25 (72%)	5/23 (22%)	3,31 [1,47; 7,47]	NNT = 2 [2; 4]
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	4/25 (16%)	0/23 (0%)	8,31 [0,47; 146,32]	NNT = 7 [4; 266]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	14/25 (56%) ^a	5/23 (22%) ^a	2,58 [1,10; 6,03]	NNT = 3 [2; 12]
MF, zajęcie węzłów N1–NX				
Obiektywna odpowiedź na leczenie trwająca ≥4 mies. (ORR4)	10/23 (43%)	3/26 (12%)	3,77 [1,18; 12,04]	NNT = 4 [2; 13]
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	13/23 (57%)	3/26 (12%)	4,90 [1,59; 15,06]	NNT = 3 [2; 5]
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	1/23 (4%)	0/26 (0%)	3,38 [0,14; 79,00]	0,04 [-0,07; 0,16]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	12/23 (52%) ^a	3/26 (12%) ^a	4,52 [1,45; 14,05]	NNT = 3 [2; 6]
MF, zajęcie narządów M0^b				
Obiektywna odpowiedź na leczenie trwająca ≥4 mies. (ORR4)	22/41 (54%)	5/48 (10%)	5,15 [2,14; 12,38]	NNT = 3 [2; 4]
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	27/41 (66%)	8/48 (17%)	3,95 [2,02; 7,72]	NNT = 3 [2; 4]
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	5/41 (12%)	0/48 (0%)	12,83 [0,73; 225,34]	NNT = 9 [5; 63]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	22/41 (54%) ^a	8/48 (17%) ^a	3,22 [1,61; 6,44]	NNT = 3 [2; 6]
MF, zajęcie narządów M1^b				
Obiektywna odpowiedź na leczenie trwająca ≥4 mies. (ORR4)	2/7 (29%)	bd	ND	ND
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	4/7 (57%)	bd	ND	ND
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	0/7 (0%)	bd	ND	ND
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	4/7 (57%) ^a	bd	ND	ND
MF, zajęcie krwi B0^c				
Obiektywna odpowiedź na leczenie trwająca ≥4 mies. (ORR4)	23/43 (53%)	4/41 (10%)	5,48 [2,07; 14,49]	NNT = 3 [2; 4]
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	28/43 (65%)	6/41 (15%)	4,45 [2,06; 9,62]	NNT = 2 [2; 4]
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	4/43 (9%)	0/41 (0%)	8,59 [0,48; 154,73]	0,09 [-0,005; 0,19]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	24/43 (56%) ^a	6/41 (15%) ^a	3,81 [1,74; 8,37]	NNT = 3 [2; 5]
MF, zajęcie krwi B1^c				
Obiektywna odpowiedź na leczenie trwająca ≥4 mies. (ORR4)	1/4 (25%)	1/7 (14%)	1,75 [0,15; 21,00]	0,11 [-0,39; 0,60]
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	2/4 (50%)	2/7 (29%)	1,75 [0,38; 8,06]	0,21 [-0,38; 0,81]
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	1/4 (25%)	0/7 (0%)	4,80 [0,24; 96,34]	0,25 [-0,28; 0,78]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	1/4 (25%) ^a	2/7 (29%) ^a	0,88 [0,11; 6,88]	-0,04 [-0,58; 0,50]

Punkt końcowy	BV	BX/MTX	BV vs BX/MTX	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
MF, zajęcie krwi B2^{c,d}				
Obiektywna odpowiedź na leczenie trwająca ≥4 mies. (ORR4)	bd	0/1 (0%)	ND	ND
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	bd	0/1 (0%)	ND	ND
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	bd	0/1 (0%)	ND	ND
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	bd	0/1 (0%) ^a	ND	ND

ND – nie dotyczy

Mediana okresu obserwacji: 22,9 mies.

*Dane pochodzą z publikacji Horwitz 2017b.

a) Obliczenia własne.

b) Dla jednego pacjenta przyjmującego BX/MTX nie wykonano biopsji w celu określenia zajęcia narządów, pacjent ten nie uzyskał odpowiedzi na leczenie.

c) Dla jednego pacjenta przyjmującego BV dane odnośnie do stadium zajęcia krwi były niekompletne, pacjent ten częściowo odpowiedział na leczenie (PR).

d) Dla jednego pacjenta przyjmującego BX/MTX na wizycie kwalifikacyjnej do badania potwierdzono zajęcie krwi stadium B1, natomiast na wizycie początkowej (*baseline*) potwierdzono u niego zajęcie krwi stadium B2.

C.3.4. Wyniki w podziale na stadium zaawansowania pcALCL

Tabela 40.

Analiza w podgrupach w zależności od stopnia zaawansowania dla odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji dla porównania BV vs BX/MTX w terapii pcALCL wg stopnia zaawansowania: postać skórna vs pozaskórna

Punkt końcowy	BV	BX/MTX	BV vs BX/MTX	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
pcALCL, postać skórna				
Obiektywna odpowiedź na leczenie trwająca ≥4 mies. (ORR4)	8/9 (89%)	3/11 (27%)	3,26 [1,21; 8,79]	NNT = 2 [2; 4]
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	8/9 (89%)	5/11 (45%)	1,96 [0,98; 3,89]	NNT = 3 [2; 14]
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	4/9 (44%)	1/11 (9%)	4,89 [0,66; 36,36]	0,35 [-0,01; 0,72]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	4/9 (44%) ^a	4/11 (36%) ^a	1,22 [0,42; 3,56]	0,08 [-0,35; 0,51]
pcALCL, postać pozaskórna				
Obiektywna odpowiedź na leczenie trwająca ≥4 mies. (ORR4)	4/7 (57%)	0/4 (0%)	5,63 [0,38; 83,67]	NNT = 2 [1; 8]
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	4/7 (57%)	0/4 (0%)	5,63 [0,38; 83,67]	NNT = 2 [1; 8]
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	1/7 (14%)	0/4 (0%)	1,88 [0,09; 37,63]	0,14 [-0,31; 0,60]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	3/7 (43%) ^a	0/4 (0%) ^a	4,38 [0,28; 68,06]	0,43 [-0,09; 0,95]

Mediana okresu obserwacji: 22,9 mies.

a) Obliczenia własne.

Tabela 41.

Analiza w podgrupach w zależności od stopnia zaawansowania wg TNMB dla odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza dla porównania BV vs BX/MTX w terapii pcALCL wg klasyfikacji TNMB z 2010 roku*

Punkt końcowy	BV	BX/MTX	BV vs BX/MTX	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
pcALCL, zajęcie skóry T1				
Obiektywna odpowiedź na leczenie trwająca ≥4 mies. (ORR4)	1/1 (100%)	1/4 (25%)	2,50 [0,53; 11,89]	NNT = 2 [1; 36]
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	1/1 (100%)	2/4 (50%)	1,50 [0,46; 4,91]	0,50 [-0,83; 1,83]
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	1/1 (100%)	0/4 (0%)	7,50 [0,48; 117, 16]	NNT = 1 [1; 3]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	0/1 (0%) ^a	2/4 (50%) ^a	0,50 [0,04; 6,44]	-0,50 [-1,83; 0,83]
pcALCL, zajęcie skóry T2				
Obiektywna odpowiedź na leczenie trwająca ≥4 mies. (ORR4)	3/3 (100%)	0/5 (0%)	10,50 [0,72; 153,07]	NNT = 1 [1; 2]
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	3/3 (100%)	1/5 (20%)	3,50 [0,83; 14,69]	NNT = 2 [1; 4]
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	1/3 (33%)	0/5 (0%)	4,50 [0,24; 85,12]	0,33 [-0,34; 1,00]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	2/3 (67%) ^a	1/5 (20%) ^a	3,33 [0,49; 22,90]	0,47 [-0,17; 1,11]
pcALCL, zajęcie skóry T3				
Obiektywna odpowiedź na leczenie trwająca ≥4 mies. (ORR4)	8/12 (67%)	2/6 (33%)	2,00 [0,60; 6,64]	0,33 [-0,13; 0,80]
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	8/12 (67%)	2/6 (33%)	2,00 [0,60; 6,64]	0,33 [-0,13; 0,80]
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	3/12 (25%)	1/6 (17%)	1,50 [0,20; 11,54]	0,08 [-0,30; 0,47]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	5/12 (42%) ^a	1/6 (17%) ^a	2,50 [0,37; 16,89]	0,25 [-0,16; 0,66]
pcALCL, zajęcie skóry T4				
Obiektywna odpowiedź na leczenie trwająca ≥4 mies. (ORR4)	bd	bd	ND	ND
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	bd	bd	ND	ND
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	bd	bd	ND	ND
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	bd	bd	ND	ND
pcALCL, zajęcie węzłów N0				
Obiektywna odpowiedź na leczenie trwająca ≥4 mies. (ORR4)	8/10 (80%)	3/11 (27%)	2,93 [1,06; 8,08]	NNT = 2 [2; 7]
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	8/10 (80%)	5/11 (45%)	1,76 [0,86; 3,61]	0,35 [-0,04; 0,73]
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	4/10 (40%)	1/11 (9%)	4,40 [0,59; 33,07]	0,31 [-0,04; 0,66]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	4/10 (40%) ^a	4/11 (36%) ^a	1,10 [0,37; 3,27]	0,04 [-0,38; 0,45]
pcALCL, zajęcie węzłów N1–N3				
Obiektywna odpowiedź na leczenie trwająca ≥4 mies. (ORR4)	4/6 (67%)	0/4 (0%)	6,43 [0,44; 94,41]	NNT = 2 [1; 5]
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	4/6 (67%)	0/4 (0%)	6,43 [0,44; 94,41]	NNT = 2 [1; 5]
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	1/6 (17%)	0/4 (0%)	2,14 [0,11; 42,52]	0,17 [-0,32; 0,66]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	3/6 (50%) ^a	0/4 (0%) ^a	5,00 [0,33; 76,81]	NNT = 2 [2; 22]

Punkt końcowy	BV	BX/MTX	BV vs BX/MTX	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
pcALCL, zajęcie węzłów NX				
Obiektywna odpowiedź na leczenie trwająca ≥4 mies. (ORR4)	bd	bd	ND	ND
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	bd	bd	ND	ND
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	bd	bd	ND	ND
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	bd	bd	ND	ND
pcALCL, zajęcie narządów M0				
Obiektywna odpowiedź na leczenie trwająca ≥4 mies. (ORR4)	9/12 (75%)	3/14 (21%)	3,50 [1,22; 10,05]	NNT = 2 [2; 5]
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	9/12 (75%)	5/14 (36%)	2,10 [0,97; 4,56]	NNT = 3 [2; 24]
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	5/12 (42%)	1/14 (7%)	5,83 [0,79; 43,27]	NNT = 3 [2; 29]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	4/12 (33%) ^a	4/14 (29%) ^a	1,17 [0,37; 3,69]	0,05 [-0,31; 0,40]
pcALCL, zajęcie narządów M1				
Obiektywna odpowiedź na leczenie trwająca ≥4 mies. (ORR4)	3/4 (75%)	0/1 (0%)	2,80 [0,24; 33,04]	NNT = 2 [1; 36]
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	3/4 (75%)	0/1 (0%)	2,80 [0,24; 33,04]	NNT = 2 [1; 36]
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	0/4 (0%)	0/1 (0%)	ND	ND
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	3/4 (75%) ^a	0/1 (0%) ^a	2,80 [0,24; 33,04]	NNT = 2 [1; 36]
pcALCL, zajęcie krwi B0–B2				
Obiektywna odpowiedź na leczenie trwająca ≥4 mies. (ORR4)	bd	bd	ND	ND
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	bd	bd	ND	ND
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	bd	bd	ND	ND
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	bd	bd	ND	ND

ND – nie dotyczy

Mediana okresu obserwacji: 22,9 mies.

*Dane pochodzą z publikacji Horwitz 2017b.

a) Obliczenia własne.

C.4. Zdarzenia niepożądane

Tabela 42.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent*) 3. stopnia raportowane u ≥10% pacjentów dla porównania BV vs BX oraz MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL)

AE 3. stopnia	BV	MTX	BX	BX/MTX	BV vs BX/MTX	
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Obwodowa neuropatia czuciowa	3/66 (5%)	0/25 (0%)	0/37 (0%)	0/62 (0%)	6,58 [0,35; 124,90]	0,05 [-0,01; 0,10]
Nudności	1/66 (2%)	0/25 (0%)	0/37 (0%)	0/62 (0%)	2,82 [0,12; 67,97]	0,02 [-0,03; 0,06]
Biegunka	2/66 (3%)	0/25 (0%)	0/37 (0%)	0/62 (0%)	4,70 [0,23; 96,03]	0,03 [-0,02; 0,08]

AE 3. stopnia	BV	MTX	BX	BX/MTX	BV vs BX/MTX	
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95%CI]
Zmęczenie	3/66 (5%)	1/25 (4%)	0/37 (0%)	1/62 (2%)	2,82 [0,30; 26,38]	0,03 [-0,03; 0,09]
Wymioty	1/66 (2%)	0/25 (0%)	0/37 (0%)	0/62 (0%)	2,82 [0,12; 67,97]	0,02 [-0,03; 0,06]
Łysienie	0/66 (0%)	0/25 (0%)	0/37 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Świąd	1/66 (2%)	0/25 (0%)	2/37 (5%)	2/62 (3%)	0,47 [0,04; 5,05]	-0,02 [-0,07; 0,04]
Gorączka	0/66 (0%)	1/25 (4%)	0/37 (0%)	1/62 (2%)	0,31 [0,01; 7,55]	-0,02 [-0,06; 0,03]
Zmniejszony apetyt	0/66 (0%)	0/25 (0%)	0/37 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Astenia	1/66 (2%)	0/25 (0%)	0/37 (0%)	0/62 (0%)	2,82 [0,12; 67,97]	0,02 [-0,03; 0,06]
Duszność	0/66 (0%)	0/25 (0%)	0/37 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Wysypka grudkowo- plamista	1/66 (2%)	0/25 (0%)	0/37 (0%)	0/62 (0%)	2,82 [0,12; 67,97]	0,02 [-0,03; 0,06]
Obrzęk obwodowy	0/66 (0%)	0/25 (0%)	0/37 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Świąd (uogólniony)	1/66 (2%)	0/25 (0%)	0/37 (0%)	0/62 (0%)	2,82 [0,12; 67,97]	0,02 [-0,03; 0,06]
Ból stawów	0/66 (0%)	0/25 (0%)	0/37 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Ból mięśni	0/66 (0%)	0/25 (0%)	0/37 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Ból głowy	0/66 (0%)	0/25 (0%)	0/37 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Niedokrwistość	0/66 (0%)	0/25 (0%)	3/37 (8%)	3/62 (5%)	0,13 [0,01; 2,55]	-0,05 [-0,11; 0,01]
Infekcja skóry	2/66 (3%)	1/25 (4%)	0/37 (0%)	1/62 (2%)	1,88 [0,17; 20,20]	0,01 [-0,04; 0,07]
Hipertriglicydemia	0/66 (0%)	0/25 (0%)	5/37 (14%)	5/62 (8%)	0,09 [0,005; 1,51]	NNT = 13 [7; 147]

ND – nie dotyczy; Mediana okresu obserwacji: 22,9 mies.

Tabela 43.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent*) 4. stopnia raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów dla porównania BV vs BX oraz MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL)

Punkt końcowy	BV	MTX	BX	BX/MTX	BV vs BX/MTX	
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95%CI]
Astenia	0/66 (0%)	0/25 (0%)	1/37 (3%)	1/62 (2%)	0,31 [0,01; 7,55]	-0,02 [-0,06; 0,03]
Hipertriglicydemia	0/66 (0%)	0/25 (0%)	3/37 (8%)	3/62 (5%)	0,13 [0,01; 2,55]	-0,05 [-0,11; 0,01]

Mediana okresu obserwacji: 22,9 mies.

C.5. Przeżycie całkowite

OS w badaniu ALCANZA był analizowany wyłącznie w ramach analizy pomocniczej (raport EMA) i nie był formalnym punktem końcowym badania.

Tabela 44.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania BV vs BX/MTX w terapii CTCL CD30+ (MF i pcALCL)*

Mediana okresu obserwacji	BV		BX/MTX		BV vs BX/MTX	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
22,9 mies.	64	NE [30,4; NE]	64	NE [NE]	0,885 [0,426; 1,838]	0,742

NE – nieoznaczalne (ang. *not estimable*)

*Dane pochodzą z raportu EMA 2017 dla produktu leczniczego Adcetris. Mediana okresu obserwacji: 22,9 mies. (BV: 23,2 mies. vs BX/MTX: 20,8 mies.).

ANEKS D. FORMULARZ DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ RCT (NARZĘDZIE COCHRANE)

Tabela 45.
Formularz do oceny Ryzyka Błędu (ang. *Risk of Bias, RoB*) badań RCT zaproponowany przez Cochrane

Ocena w skali RoB dla randomizowanych badań klinicznych		
Kryterium - domena	Ocena autora przeglądu	Ocena
Proces randomizacji (błąd selekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do opracowania sekwencji przydziału chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę jej skuteczności, to jest wygenerowania wyjściowo porównywalnych grup. (badania quasi-RCT muszą być ocenione jako „wysokiego ryzyka”)
Ukrycie kodu alokacji (błąd selekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do utajnienia informacji o przydziale chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę możliwości przewidzenia przydziału chorych do grup przed lub w trakcie alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu (błąd wykonania)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia uczestników badania i badaczy co do badanego i stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wszelkie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna.
Zaślepienie osób oceniających wyniki (błąd detekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia osób oceniających wyniki co do stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wszelkie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna.
Niekompletność wyników (błąd utraty)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać w jakim stopniu dane dla każdego głównego punktu końcowego były kompletne oraz jak przedstawiały się wyłączenia chorych z badania z poszczególnych przyczyn.
Selektywne raportowanie wyników (błąd raportowania)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwość selektywnego raportowania wyników.
Inny rodzaj błędu (błąd nieuwzględniony powyżej)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać inne aspekty badania mogące być źródłem błędów.

Tabela 46.
Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB	
PROCES RANDOMIZACJI	
Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego procesu randomizacji.	
Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji.	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób losowy wykorzystując kod randomizacji wygenerowany za pomocą metody opisaną jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tabela liczb losowych (<i>random number table</i>); • System komputerowy (<i>computer random number generator</i>); • Rzut monetą (<i>coin tossing</i>); • Tasowanie kart lub kopert (<i>shuffling cards or envelopes</i>); • Rzut kośćmi (<i>throwing dice</i>); • Losowanie, np. poprzez ciągnięcie słomek (<i>drawing of lots</i>); • Minimalizacja*. <p>*Minimalizacja przeprowadzona z pominięciem losowej selekcji jest poprawną metodą przydziału pacjentów do grup.</p>
Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów selekcji.	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób nielosowy, wykorzystując kod wygenerowany za pomocą metody opartej na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selekcji na podstawie parzystych lub nieparzystych dat urodzenia; • Selekcji na podstawie daty rejestracji; • Selekcji na podstawie numeru kartoteki. <p>Inne, rzadziej stosowane, metody obarczone wysokim ryzykiem błędów selekcji to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selekcja na podstawie oceny lekarza; • Selekcja na podstawie preferencji uczestnika; • Selekcja na podstawie wyników testów laboratoryjnych; • Selekcja na podstawie dostępności interwencji.
Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów selekcji.	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji.
UKRYCIE KODU ALOKACJI	
Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego ukrycia kodu alokacji.	
Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji.	<p>Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci nie znają przydziału do grupy, poprzez zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Centralnego systemu alokacji (telefonicznie, internetowo, alokacja kontrolowana przez aptekę); • Ponumerowanych opakowań leków nieróżniących się wyglądem; • Ponumerowanych, nieprzezroczystych i zapieczętowanych kopert.
Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów selekcji.	<p>Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci mogą poznać przydział do grupy. Podczas przydziału do grup zastosowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Otwarty system alokacji (np. listy kodów); • Koperty zawierające kod alokacji nie zostały odpowiednio zabezpieczone (np. koperty nie są ponumerowane, zapieczętowane lub są przezroczyste); • System oparty na dacie urodzenia; • System oparty na numerze kartoteki; • Jakikolwiek inny proces niegwarantującym poufności procesu alokacji.
Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów selekcji.	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji. Sytuacja taka ma miejsce w przypadku braku opisu szczegółów procesu alokacji (np. kody przydzielone za pomocą kopert, jednak brak informacji dotyczącej ich numerowania, nieprzezroczystości i zapieczętowania).

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB

ZAŚLEPIENIE UCZESTNIKÓW I PERSONELU

Błędy wykonania wynikające ze znajomości kodów alokacji przez uczestników badania i lekarzy.

Którekolwiek z poniższych:

- | | |
|---|---|
| Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów wykonania. | <ul style="list-style-type: none">• Brak lub niekompletne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie nie wpływa na wynik badania;• Podwójne zaślepienie przeprowadzone poprawnie, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia. |
|---|---|

Którekolwiek z poniższych:

- | | |
|--|--|
| Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów wykonania. | <ul style="list-style-type: none">• Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie wpływa na wynik badania;• Podwójne zaślepienie przeprowadzone niepoprawnie, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem wykonania. |
|--|--|

Którekolwiek z poniższych:

- | | |
|--|---|
| Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów wykonania. | <ul style="list-style-type: none">• Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów wykonania;• W badaniu nie poruszono tematu wpływu podwójnego zaślepienia na wyniki. |
|--|---|

ZAŚLEPIENIE OSÓB OCENIAJĄCYCH WYNIKI

Błędy detekcji wynikające ze znajomości kodu alokacji przez osoby oceniające wyniki badań.

Którekolwiek z poniższych:

- | | |
|--|---|
| Kryteria określające niskie ryzyko błędów detekcji. | <ul style="list-style-type: none">• Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie osoby oceniającej wyniki w przypadku, gdy zaślepienie nie wpływa na wynik badania;• Poprawne zaślepienie osób oceniających wyniki badań, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia. |
|--|---|

Którekolwiek z poniższych:

- | | |
|---|--|
| Kryteria określające wysokie ryzyko błędów detekcji. | <ul style="list-style-type: none">• Brak zaślepienia osób oceniających wyniki w przypadku, gdy zaślepienie wpływa na wynik badania;• Zaślepienie osób oceniających wyniki badań przeprowadzone w sposób niepoprawny, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem detekcji. |
|---|--|

Którekolwiek z poniższych:

- | | |
|---|---|
| Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów detekcji. | <ul style="list-style-type: none">• Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów detekcji;• W badaniu nie poruszono tematu zaślepienia osób oceniających wyniki. |
|---|---|

NIEKOMPLETNOŚĆ WYNIKÓW WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Błąd z utraty wynikający z niekompletności danych włączonych do analizy.

Którekolwiek z poniższych:

- | | |
|--|--|
| Kryteria określające niskie ryzyko błędów utraty. | <ul style="list-style-type: none">• Brak utraty z badania;• Przyczyny utraty z badania nie są związane z ocenianym wynikiem;• Utrata z badania rozłożona jest w sposób równomierny w analizowanych grupach, przyczyny utraty z badania są podobne;• W przypadku dychotomicznych punktów końcowych odsetek brakujących wyników jest niewielki w porównaniu z obserwowanym ryzykiem zdarzeń i nie wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji;• W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników nie wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;• Imputacja przeprowadzona przy użyciu poprawnych metod. |
|--|--|

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające wysokie ryzyko błędów utraty.

- Przyczyny utraty z badania mogą być związane z ocenianym wynikiem (nierównomierna utrata w grupach badanych, nierównomierny rozkład przyczyny utraty w grupach badanych);
- W przypadku dychotomicznych punktów końcowych brakujące wyniki wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji;
- W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;
- W analizie „as treated” zastosowana interwencja jest przeprowadzona z odstępstwami w stosunku do interwencji przypisanej podczas randomizacji;
- Potencjalnie błędne przeprowadzenie imputacji.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów utraty.

- Brak dostatecznych informacji dotyczących utraty lub wykluczenia z badania by określić ryzyko błędów utraty (brak informacji na temat liczby randomizowanych pacjentów, brak informacji na temat przyczyn utraty z badania);
- W badaniu nie poruszono tematu wpływu niekompletności danych na oceniany wyn k.

RAPORTOWANIE WYNIKÓW

Błędy raportowania wynikające z wybiórczego sposobu opisywania i przedstawiania wyników.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające niskie ryzyko błędów raportowania.

- Dostępny protokół badania wymienia pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe istotne z punktu widzenia analizy. Wyniki prezentowane są w sposób z góry założony w protokole;
- Pomimo, iż protokół badania jest niedostępny wyniki wszystkich istotnych punktów końcowych są dostępne w raporcie z badania.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające wysokie ryzyko błędów raportowania.

- Raport nie zawiera wyników wszystkich pierwszorzędowych punktów końcowych;
- Wyniki jednego lub więcej pierwszorzędowych punktów końcowych podawane są w podzbiorach danych, lub przy użyciu miar i metod niesprecyzowanych w protokole;
- Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych nie został z góry sprecyzowany w protokole. Nie dotyczy to uzasadnionych przypadków np. oceny nieprzewidzianych działań niepożądanych;
- Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych podany jest w sposób niekompletny, przez co nie można wykorzystać go w meta-analizie;
- Wyniki istotnych punktów końcowych oczekiwanych z perspektywy podejmowanej tematyki nie są zawarte w raporcie z badań.

Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów raportowania.

Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć badanie do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów raportowania. Sytuacja ta dotyczy większości badań.

INNE RODZAJE OGRANICZEŃ BADAŃ

Błędy nieuwzględnione powyżej.

Kryteria określające niskie ryzyko błędów.

Badanie wydaje się być pozbawione innych błędów.

Kryteria określające wysokie ryzyko błędów.

- Istnieje przynajmniej jeden czynnik wskazujący istnienie błędów, np.:
- Potencjalne źródła błędów wynikające ze sposobu zaprojektowania badań;
 - Potencjalne ryzyko sfałszowania badań;
 - Inne.

Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów.

- Istnieje prawdopodobieństwo błędów, jednak:
- Brak dostatecznych informacji pozwalających ocenić wagę istniejących błędów;
 - Brak przesłanek lub dowodów świadczących o tym, że zidentyfikowany problem prowadzi do błędów.