



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Adcetris (brentuksymab vedotin)
w ramach programu lekowego:
„Brentuksymab vedotin w leczeniu skórniego
chłoniaka T-komórkowego (ICD-10: C84)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4331.11.2019

Data ukończenia: 30 maja 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Takeda Pharma Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Takeda Pharma Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHS	Alberta Health Services
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BAD	British Association of Dermatologists
BV	brentuksymab vedotin
BX	beksaroten
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CD30+	obecność ekspresji antygenu CD30
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (complete response)
CTCL	skórny chłoniak z komórek T (cutaneous T-cell lymphoma)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DoR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (duration of response)
EFS	czas wolny od zdarzeń (event-free survival)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EORTC	Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka (European Society of Research and Treatment of Cancer)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)

ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MF	ziarniniak grzybiasty (mycosis fungoides)
mITT	zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (modified intention to treat analysis)
mSWAT	zmodyfikowane kryteria oceny stanu pacjenta (modified severity weighted assessment tool)
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi (overall response rate)
ORR4	Odsetek długotrwałych, obiektywnych odpowiedzi trwających co najmniej 4 miesiące (objective global response lasting ≥4 months)
OS	przeżycie całkowite (overall survival)
pALCL	pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T (primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PD	progresja choroby
PFS	przeżycie wolne od progresji (progression-free survival)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (partial response)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUVA	Psoralen Ultra-Violet A
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)

RD	różnica ryzyka (risk difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (serious adverse event)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
ToT	czas leczenia (time on treatment)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
UVA	promieniowanie ultrafioletowe A
UVB	promieniowanie ultrafioletowe B
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	15
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	16
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	28
3.5. Refundowane technologie medyczne	28
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	29
4. Ocena analizy klinicznej	30
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	30
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	31
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	33
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	41
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	42
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	42

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	42
4.3.	Komentarz Agencji	44
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	45
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	45
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	45
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	46
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	48
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	48
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	49
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	50
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	53
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	53
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	53
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	53
5.4.	Komentarz Agencji	53
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	55
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	55
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	55
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	55
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	58
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	58
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	58
6.4.	Komentarz Agencji	58
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	60
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	61
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	62
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	63
11.	Kluczowe informacje i wnioski	64
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	67
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	68
14.	Źródła.....	69
15.	Załączniki.....	72

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 21.03.2019
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.3452.2018.14.AP

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Adcetris (brentuximabum vedotinum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1, fiol. Proszku, EAN: 5909991004545
 - Wnioskowane wskazanie:
„Brentiksymbab Vedotin w leczeniu skórniego chłoniaka T-komórkowego (ICD-10: C84)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie w ramach programu lekowego.
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-
- 

-

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Takeda Pharma A/S

Dybendal Alle 10

2630 Taastrup

Dania

Wnioskodawca

Takeda Pharma Sp. z o.o.

ul. Prosta 68

00-838 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 21.03.2019 r., znak PLR.4600.3452.2018.14.AP (data wpływu do AOTMiT 21.03.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1458) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Adcetris (Brentuximabum vedotinum), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 50 mg, 1, fiol. proszku; kod EAN 5909991004545,

w ramach programu lekowego „Brentuksymab Vedotin w leczeniu chłoniaka T-komórkowego (ICD-10: C84)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 30.04.2019 r., znak OT.4330.11.2019.TG.2 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień.

Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 21.05.2019 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE], Analiza problemu decyzyjnego brentuksymab vedotin (Adcetris) w terapii skórno-łoniaka T-komórkowego (ziarniniaka grzybiastego i pierwotnego skórno-łoniaka anaplastycznego z dużych komórek T) z obecnością ekspresji CD30, Wersja 1.0, Kraków – sierpień 2018
- [REDAKTOWANE], Analiza kliniczna brentuksymab vedotin (Adcetris) w terapii skórno-łoniaka T-komórkowego (ziarniniaka grzybiastego i pierwotnego skórno-łoniaka anaplastycznego z dużych komórek T) z obecnością ekspresji CD30, Wersja 1.0, Kraków – sierpień 2018
- [REDAKTOWANE], Analiza ekonomiczna brentuksymab vedotin (Adcetris) w terapii skórno-łoniaka T-komórkowego (ziarniniaka grzybiastego i pierwotnego skórno-łoniaka anaplastycznego z dużych komórek T) z obecnością ekspresji CD30, Wersja 1.0, Kraków – sierpień 2018
- [REDAKTOWANE], Analiza wpływu na budżet brentuksymab vedotin (Adcetris) w terapii skórno-łoniaka T-komórkowego (ziarniniaka grzybiastego i pierwotnego skórno-łoniaka anaplastycznego z dużych komórek T) z obecnością ekspresji CD30, Wersja 1.0, Kraków – sierpień 2018
- [REDAKTOWANE], Analiza racjonalizacyjna brentuksymab vedotin (Adcetris) w terapii skórno-łoniaka T-komórkowego (ziarniniaka grzybiastego i pierwotnego skórno-łoniaka anaplastycznego z dużych komórek T) z obecnością ekspresji CD30, Wersja 1.0, Kraków – sierpień 2018
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Adcetris zgodnie z uwagami AOTMiT.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Adcetris (brentuximabum vedotinum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1, fiol. Proszku, EAN: 5909991004545
Kod ATC	L01XC12
Substancja czynna	brentuksymab vedotin
Wnioskowane wskazanie	„Brentiksymb Vedotin w leczeniu skórniego chłoniaka T-komórkowego (ICD-10: C84)”.
Dawkowanie	<p><u>Wcześniej nieleczonego chłoniaka ziarnicy</u> W leczeniu skojarzonym z chemioterapią (doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) zalecana dawka wynosi 1,2 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut w 1. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia przez 6 cykli.</p> <p><u>Chłoniak ziarnicy u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem nawrotu lub progresji choroby</u> Zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Leczenie produktem leczniczym Adcetris należy rozpocząć na podstawie oceny stanu klinicznego, po zakończeniu okresu rekonwalescencji po ASCT. Pacjenci z tej grupy powinni otrzymać maksymalnie 16 cykli leczenia</p> <p><u>Chłoniak ziarnicy nawrotowy lub oporny na leczenie</u> Zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. W przypadku ponownego leczenia pacjentów, u których wcześniej uzyskano odpowiedź na leczenie produktem Adcetris, zalecana dawka początkowa wynosi 1,8 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Alternatywnie leczenie można ewentualnie ponowić stosując ostatnią dawkę tolerowaną przez pacjenta. Leczenie należy kontynuować aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności Pacjenci, u których nastąpiła stabilizacja choroby lub poprawa stanu, powinni otrzymać co najmniej 8 cykli, a maksymalnie do 16 cykli leczenia (w ciągu około roku).</p> <p><u>Nawrotowy lub oporny na leczenie układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek</u> Zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Zalecana dawka początkowa u pacjentów, u których ponowiono leczenie, a u których wcześniej uzyskano odpowiedź na leczenie produktem Adcetris, wynosi 1,8 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Leczenie można ewentualnie ponowić stosując ostatnią dawkę tolerowaną przez pacjenta. Leczenie należy kontynuować aż do progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. Pacjenci, u których nastąpiła stabilizacja choroby lub poprawa stanu, powinni otrzymać co najmniej 8 cykli, a maksymalnie do 16 cykli leczenia.</p> <p><u>Skórny chłoniak T-komórkowy CD30+</u> Zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Pacjenci z CTCL powinni otrzymać maksymalnie 16 cykli leczenia.</p>
Droga podania	Dożylnie.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Brentuksymab vedotin jest koniugatem przeciwciała i leku (ang. <i>antibody drug conjugate</i> , ADC), który transportuje lek przeciwnowotworowy powodujący wybiórczo apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30. Dane niekliniczne sugerują, że aktywność biologiczna brentuksymabu vedotin wynika z procesu wielostopniowego. Wiązanie ADC do CD30 na powierzchni komórek zapoczątkowuje internalizację kompleksu ADC-CD30, który następnie przenika do przestrzeni lizosomalnej. W obrębie komórki poprzez rozkład proteolityczny uwalniana jest pojedyncza substancja czynna MMAE. Wiązanie MMAE z tubuliną rozrywa sieć mikrotubuli w obrębie komórki, indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego i powoduje apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30.

Zgodnie z informacjami zawartymi na stronie EMA, aktualnie do obrotu nie są dopuszczone inne dawki, postacie lub opakowania leku Adcetris poza wnioskowaną.

Źródło: ChPL Adcetris, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/adcetris> (data dostępu: 07.05.2019 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	25.10.2012 r. (EMA)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Adcetris jest wskazany do stosowania u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z chłoniakiem ziarniczym (chłoniakiem Hodgkina, ang. <i>Hodgkin's lymphoma</i>) CD30+ w IV stadium zaawansowania choroby w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (AVD).</p> <p>Adcetris jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych (ang. <i>autologous stem cell transplant</i>, ASCT).</p> <p>Adcetris jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarniczym CD30+:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. po ASCT lub 2. po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia. <p>Adcetris jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (ang. <i>systemic anaplastic large cell lymphoma</i>, sALCL).</p> <p>Adcetris jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem skórny T-komórkowy CD30+ (ang. <i>cutaneous T-cell lymphoma</i>, CTCL), u których stosowano uprzednio co najmniej 1 leczenie systemowe.</p>
Status leku sierocego	TAK (chłoniak Hodgkina, chłoniak anaplastyczny z dużych komórek, chłoniak skórny T-komórkowy)
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny dostarczy wyczerpujące dane kliniczne w późniejszym terminie.

Źródło: ChPL Adcetris, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/adcetris> (data dostępu: 07.05.2019 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Adcetris był wcześniej przedmiotem oceny w AOTMiT we wskazaniach, które zawierały się częściowo w aktualnie rozpatrywanym wskazaniu (tzn. C84.5 vs C84). Ziarniniak grzybiasty jest klasyfikowany jako C84.0, natomiast w przypadku kwalifikacji pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny z komórek T istnieją wątpliwości odnośnie jego przypisania do kodu ICD-10 C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T. Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska/Opinie RK/RP oraz Rekomendacje/Opinie Prezesa AOTM/AOTMiT
Opinia Rady Przejrzystości nr 217/2017 z dnia 24.07.2017 r.	<p>„Rada Przejrzystości uważa za zasadne wprowadzenie zmian w schemacie dawkowania leku Adcetris (Brentuximabum vedotinum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol., kod EAN: 5909991004545, w ramach programu lekowego: „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)” poprzez różnicowanie opisu dawkowania w zależności od wieku pacjentów”.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p> <p>„Zapisy zarówno aktualnego, jak i proponowanego programu lekowego nie zawierają kryteriów dot. wieku chorych kwalifikujących się do leczenia, umożliwiając tym samym zastosowanie brentuksymabu vedotin niezależnie od wieku pacjenta.</p> <p>W związku z powyższym wnioskowana technologia może być stosowana w populacji szerszej niż określa to status rejestracyjny leku, tj. także w populacji pediatrycznej (pacjenci poniżej 18 r.ż.).</p> <p>Ze względu na zarejestrowanie produktu Adcetris do stosowania u dorosłych pacjentów, zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg. W Charakterystyce Produktu Leczniczego Adcetris zawarto jednak informację, że przy określaniu wielkości łącznej dawki brentuksymabu vedotin (masa ciała pacjenta pomnożona przez zalecaną dawkę), u pacjentów poniżej 60 kg należy do obliczenia użyć dawki 1,2 mg/kg. Ponadto, dawkę początkową zmniejszoną do 1,2 mg/kg stosuje się u pacjentów z zaburzeniami funkcjonowania nerek i wątroby. Można zatem przyjąć, że pacjenci w wieku poniżej 18 r.ż. przyjmować będą niższą dawkę leku na jedno podanie (1,2 mg/kg zamiast 1,8 mg/kg), jednak częściej (co 7 lub 14 dnia zamiast co 21 dni). Analiza aktualnego piśmiennictwa pozwoliła zidentyfikować jeden opis przypadku uzyskania pełnej remisji oraz analizą bazy Cochrane, z 2016, która wykazała, że nie odnaleziono badań oceniających skuteczność i wpływ na jakość życia stosowania przeciwciał monoklonalnych w leczeniu chłoniaków u dzieci. Przeprowadzona została analiza publikacji poświęconych bezpieczeństwu i tolerancji brentuksymabu. W tej chwili nie można wyciągnąć wniosków opartych na dowodach dotyczących praktyki klinicznej. Badania fazy I i II wykazują pozytywny wpływ stosowania terapii przeciwciałami monoklonalnymi w leczeniu chłoniaków u dzieci. Potrzebne są dodatkowe badania w celu oceny i</p>

Nr i data wydania	Stanowiska/Opinie RK/RP oraz Rekomendacje/Opinie Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>wdrażania terapii przeciwciałami monoklonalnymi w chłoniakach w wieku dziecięcym. Dwoje polskich ekspertów pozytywnie zaopiniowało wnioskowany schemat dawkowania. Produkt Adcetris ma status leku sierocego, jednak został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Dwóch polskich ekspertów klinicznych opowiada się za pozytywną opinią o zmianie dawkowania”.</p>
<p style="text-align: center;">Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 83 z dnia 28.10.2015 r.</p>	<p>„Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin), 50 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiołka, kod EAN: 5909991004545, we wskazaniu: Choroba Hodgkina, pod warunkiem doprecyzowania kryteriów włączenia do programu lekowego, zgodnie z którymi będą to dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarniczym CD30+ po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (ASCT) szpiku lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia, u których nastąpiła progresja choroby.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin), 50 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiołka, kod EAN: 5909991004545 we wskazaniu: układowy anaplastyczny chłoniak z dużych komórek C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>„Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe dla brentuksymabu vedotin, uważa za zasadne jego finansowanie ze środków publicznych tylko w jednym ze wskazań objętych proponowanym programem lekowym, tj. chorobie Hodgkina.</p> <p>Dla powyższego wskazania wyniki badań mogą sugerować zbliżoną lub wyższą skuteczność kliniczną brentuksymabu vedotin w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby w stosunku do komparatorów.</p> <p>Należy mieć przy tym na uwadze, że kryteria proponowanego programu lekowego nie wprowadzają ograniczeń wiekowych dla stosowania brentuksymabu vedotin, natomiast przedstawione dowody nie umożliwiają oceny skuteczności terapii w populacji pediatrycznej, zaś zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Adcetris, lek został zarejestrowany do stosowania w populacji pacjentów dorosłych.</p> <p>Należy jednak wskazać, że oceniana technologia wiąże się z istotnym obciążeniem budżetu płatnika publicznego i jest nieopłacalna kosztowo, mimo zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka (wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem proponowanego instrumentu oscylują na granicy progu opłacalności). Wobec powyższego wskazane jest zaproponowanie takiego mechanizmu, który pozwoli na osiągnięcie efektywności kosztowej, a także na zmniejszenie wpływu na budżet związanego z finansowaniem terapii i realny podział ryzyka w tym zakresie.</p> <p>Warunkiem pozytywnej decyzji refundacyjnej dla brentuksymabu vedotin w chorobie Hodgkina powinno być zawężenie populacji objętej programem lekowym do osób dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina, wymagających leczenia w stanie progresji choroby po przeszczepieniu, wobec czego konieczne jest sprecyzowanie kryteriów kwalifikacji do terapii w tym zakresie.</p> <p>Jednocześnie, Prezes nie widzi uzasadnienia dla finansowania ze środków publicznych brentuksymabu vedotin u pacjentów z układowym anaplastycznym chłoniakiem z dużych komórek.</p> <p>Skuteczność ocenianej technologii w tym wskazaniu została oceniona na podstawie jednego jednoramiennego badania oraz abstraktów prezentujących dane dotyczące efektów obserwowanych w dłuższym okresie obserwacji, stanowiących dowody naukowe o niskiej jakości. Wobec braku możliwości zweryfikowania wyników otrzymanych dla brentuksymabu vedotin w oparciu o inne dowody naukowe oraz braku danych o przedziałach ufności dla tychże wyników, a także dużego rozrzutu wyników dla komparatora (ze względu na różnice w liczebności populacji i okresie obserwacji), skutkującego szerokimi przedziałami ufności, niemożliwe jest porównanie skuteczności brentuksymabu vedotin z ASCT i wykazanie przewagi jednej interwencji nad drugą.</p> <p>Wprawdzie technologia przy zastosowaniu instrumentu dzielenia ryzyka staje się efektywna kosztowo, to jednak niepewny zysk kliniczny wynikający ze stosowania brentuksymabu vedotin w tym wskazaniu wpływa na niepewność oszacowań przedstawionych w ramach analizy ekonomicznej, które w tym wypadku nie powinny stanowić podstawy dla wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej”.</p>
<p style="text-align: center;">Stanowisko Rady Przejrzystości nr 136 z dnia 26.10.2015 r.</p>	<p>„Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin), 50 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiołka, kod EAN: 5909991004545, we wskazaniach:</p> <ol style="list-style-type: none"> leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarniczym (chłoniakiem Hodgkina) CD30+: <ul style="list-style-type: none"> po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy autologiczny przeszczep komórek macierzystych lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia, leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek, <p>w ramach programu lekowego: „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska/Opinie RK/RP oraz Rekomendacje/Opinie Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Jednocześnie, Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin), 50 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiołka, kod EAN: 5909991004545, we wskazaniach:</p> <ol style="list-style-type: none"> leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarniczym (chłoniakiem Hodgkina) CD30+: <ul style="list-style-type: none"> po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy autologiczny przeszczep komórek macierzystych lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia, leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek, <p>w ramach programu lekowego: „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”, pod warunkiem sprecyzowania zapisów programu lekowego, zgodnie z uwagami przedstawionymi w uzasadnieniu stanowiska. Rada, jednocześnie, nie akceptuje proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>„Dowody naukowe dotyczące skuteczności stosowania leku Adcetris w omawianych wskazaniach są niskiej jakości. W szczególności, w omawianych wskazaniach, brak jest badań III fazy pozwalających na bezpośrednie porównanie skuteczności leczenia z zastosowaniem brentuksymabu ze schematami leczenia, w których nie stosowano tego preparatu. Odnaleziono jedynie badania jednoramienne dla brentuksymabu i komparatorów, o zróżnicowanych okresach obserwacji i liczebności populacji. Część z tych badań to prace retrospektywne, co dodatkowo obniża ich wiarygodność. Jednocześnie, budząca istotne wątpliwości metodologiczne, metaanaliza tych prac (Bonthapally 2015) sugeruje znaczący zysk w przeżyciach całkowitych chorych, u których stosowano brentuksymab przy progresji po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku, w porównaniu z chorymi, u których przy progresji stosowano chemioterapię, przeszczep allogeniczny lub inne formy leczenia. Analizy farmakoekonomiczne wykazały, że inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności dla stosowania leku Adcetris w omawianych wskazaniach tylko w optymistycznych wariantach analiz nie przekraczałby progu przyjmowanego dla technologii efektywnych kosztowo w Polsce i tylko przy założeniu, że stosowany by był instrument dzielenia ryzyka. Zdaniem Rady zaproponowany przez producenta instrument dzielenia ryzyka nie mógłby jednak w praktyce być stosowany (...). Rada nie akceptuje go i zwraca uwagę na wysokie obciążenia budżetu państwa związane z ewentualnym finansowaniem leczenia brentuksymabem. Rada zwraca, ponadto, uwagę na nieprecyzyjne zapisy proponowanego programu lekowego. W szczególności zapis przyjmujący za kryterium kwalifikacji chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku pozwalałby stosować brentuksymab jako leczenie konsolidujące, to jest we wskazaniu niezgodnym z przeprowadzonymi analizami farmakoekonomicznymi. Zdaniem Rady zapis ten powinien jednoznacznie precyzować, że chodzi o chorych z progresją po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku. Ponadto, zapisy programu lekowego nie podają kryterium wiekowego, lek mógłby być, więc, stosowany również w populacji pediatrycznej. Wskazania rejestracyjne nie obejmują jednak dzieci, brak też jest zadowalających danych dotyczących oceny bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku w tej grupie wiekowej. Rekomendacje refundacyjne zwracają uwagę na wysoki koszt leczenia brentuksymabem. Opinie poszczególnych agencji co do zasadności finansowania tego leku są rozbieżne, zarówno w odniesieniu do chłoniaka Hodgkina, jak i do chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (ALCL)”.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 96 z dnia 05.08.2013 r.</p>	<p>„Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Adcetris, brentuksymab vedotin, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, EAN 5909991004545, w ramach programu lekowego: „Leczenie chłoniaków CD 30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>„Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Adcetris (brentuksymab vedotin) ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”.</p> <p>Adcetris (brentuximab vedotin) wykazuje aktywność kliniczną w leczeniu dorosłych chorych na chłoniaki Hodgkina i chłoniaki anaplastyczne z dużych komórek T, wykazujących ekspresję CD30, w tym w przypadku nawrotu/oporności po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku. Miarą tego jest stosunkowo wysoki odsetek całkowitych i częściowych odpowiedzi klinicznych. Jednocześnie, w omawianym wskazaniu, nie udokumentowano przewagi stosowania brentuximabu vedotin nad schematami chemioterapii, stosowanymi w przypadku nawrotu, bądź chemioterapią wspomaganą powtórny przeszczepem (autologicznym lub allogenicznym) w zakresie czasu do progresji, przeżycia całkowitego bądź jakości życia. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań nie dokumentują też by brentuximab vedotin pozwalał na trwałe wyleczenie choroby. Analiza farmakoekonomiczna wskazuje, że w warunkach polskich koszt stosowania brentuximabu vedotin znacznie przekracza próg przyjmowany dla technologii efektywnych kosztowo.</p> <p>Produkt leczniczy Adcetris uzyskał warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej w październiku 2012 roku. Nie jest wystarczająco jasno określony sposób dawkowania wnioskowanego produktu (ile cykli leczenia należy podawać pacjentom w celu uzyskania trwałej odpowiedzi). Ponadto krótki okres dostępności leku na rynku ogranicza ilość opublikowanych dowodów naukowych i możliwość wiarygodnego wnioskowania w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych (przeżycia całkowitego (OS)).</p>

Nr i data wydania	Stanowiska/Opinie RK/RP oraz Rekomendacje/Opinie Prezesa AOTM/AOTMiT
	W odniesieniu do zapisów proponowanego programu lekowego odnotowano szereg zastrzeżeń, które omówiono w dalszej treści niniejszej rekomendacji".
<p style="text-align: center;">Stanowisko Rady Przejrzystości nr 150 z dnia 05.08.2013 r.</p>	<p>„Rada uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Adcetris (brentuksymab vedotin) we wskazaniu „Leczenie chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”, w ramach proponowanego programu lekowego”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>„Adcetris (brentuximab vedotin), stosowany w przypadku nawrotu po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku, wykazuje aktywność kliniczną w leczeniu dorosłych chorych na chłoniaki Hodgkina i chłoniaki anaplastyczne z dużych komórek T, wykazujących ekspresję CD30. Miarą tego jest stosunkowo wysoki odsetek całkowitych i częściowych odpowiedzi klinicznych. Jednocześnie, w omawianym wskazaniu, nie udokumentowano przewagi stosowania brentuximabu vedotin nad schematami chemioterapii, stosowanymi w przypadku nawrotu, bądź chemioterapią wspomaganą powtórny przeszczepem (autologicznym lub allogenicznym) w zakresie czasu do progresji, przeżyć całkowitych bądź jakości życia. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań nie dokumentują też by brentuximab vedotin pozwalał na trwałe wyleczenie choroby. Analiza farmakoeconomiczna wskazuje, że w warunkach polskich koszt stosowania brentuximabu vedotin znacznie przekracza próg przyjmowany dla technologii efektywnych kosztowo. Wątpliwości dotyczące niektórych zapisów proponowanego Programu Lekowego zawarto w dodatkowych uwagach Rady”.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDAKTOWANE]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego.
Poziom odpłatności	Bezpłatnie.
Grupa limitowa	Finansowanie w ramach już istniejącej grupy limitowej 1142.0 Brentuksymab vedotin.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDAKTOWANE]

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Omówienie zasadności wnioskowanych warunków objęcia refundacją:

- **wnioskowane wskazanie:** treść wskazania (zapisy programu lekowego) jest zgodna z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami.
- **kategoria refundacyjna:** lek dostępny w ramach programu lekowego. Propozycja zgodna z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.
- **przynależność do grupy limitowej:** finansowanie w ramach już istniejącej grupy limitowej 1142.0 *Brentuksymab vedotin*. W ramach grupy 1142.0 *Brentuksymab vedotin* refundowany jest tylko produkt leczniczy Adcetris w programie lekowym B.77 „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”. Propozycja zgodna z zapisami art. 15 ustawy o refundacji.
- **poziom odpłatności:** bezpłatnie. Zakwalifikowanie wnioskowanego produktu leczniczego do bezpłatnego poziomu odpłatności pacjenta jest zgodne z art. 14 ust.1 pkt 1 ustawy o refundacji, która wskazuje, że bezpłatnie dla pacjenta powinny być dostępne leki, wyroby medyczne mające udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego.

- 

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Chłoniaki nie-Hodgkina to grupa chorób nowotworowych charakteryzująca się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK). Z powodu morfologicznej i funkcjonalnej heterogeniczności komórek limfoidalnych, a także ich obecności w wielu narządach, chłoniaki nie-Hodgkina są zróżnicowane pod względem histopatologicznym i klinicznym.

Ziarniniak grzybiasty i pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek zaliczane są do pierwotnych chłoniaków skóry z komórek T, zaliczanych do nowotworów z dojrzałych komórek T, będących chłoniakami nieziarnicznymi (chłoniakami nie-Hodgkina). Występuje głównie u ludzi w starszym wieku. Obraz histologiczny skóry chorobowo zmienionej w ziarniniaku grzybiastym przedstawia rozlane nacieki limfocytów T większych od prawidłowych, wnikających typowo do naskórka, z tworzeniem tzw. mikroropni Pautriera. Przebieg kliniczny cechuje obecność nieswoistych wykwitów skórnych, które w miarę postępu choroby mogą tworzyć bardziej rozlane nacieki i zmiany guzkowate, z powstającymi w ich obrębie owrzodzeniami. W obrazie histologicznym zaczynają wówczas dominować limfocyty T o większej atypii komórkowej i większych rozmiarach, które tracą stopniowo zdolność do naciekania struktur skórno-naskórkowych. Klinicznie przejawia się to uogólnieniem procesu chłoniakowego, w tym erytrodermią, powiększeniem węzłów chłonnych, powiększeniem wątroby i śledziony, zajęciem szpiku i krwi obwodowej. Karyotyp wykazuje często złożone zaburzenia, bez zmian typowych.

Pierwotnie skórne T-komórkowe choroby limfoproliferacyjne CD30+ (do których należy pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek) występuje głównie u osób starszych, zwykle obejmuje skórę klatki piersiowej, twarzy i kończyn, gdzie tworzy nieswoiste wykwity skórne, nacieki i zmiany guzkowate, z mogącymi powstawać w nich owrzodzeniami. Często występują złożone aberracje cytogenetyczne i molekularne, ale nie ma typowych zmian.

Źródło: Szczeklik 2017

Klasyfikacja

Brzmienie wnioskowanego programu lekowego to: „Brentuksymab vedotin w leczeniu chorych na skórny chłoniak T-komórkowy (ICD-10: C84)”.

Do ocenianego programu lekowego mają być włączane osoby z potwierdzonym histopatologicznie skórnym chłoniakiem T-komórkowym (ang. *cutaneus T-cell lymphoma*, CTCL):

- ziarniniakiem grzybiastym (ang. *mycosis fungoides*, MF) lub
- pierwotnie skórnym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (ang. *primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma*, pcALCL).

Nowotwory złośliwe, o potwierdzonym lub przypuszczalnym pierwotnym charakterze, tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych (C81 – C96), to m.in.:

C84 Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T

C84.0 Ziarniniak grzybiasty

C84.1 Choroba Sezary'ego

C84.2 Chłoniak strefy T

C84.3 Chłoniak limfoepitelioidalny (chłoniak Lennerta)

C84.4 Obwodowy chłoniak z komórek T

C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T

Z grupy C84 do programu kwalifikować się będą osoby z rozpoznaniem według ICD-10: C84.0 (ziarniniak grzybiasty) oraz najprawdopodobniej C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T. Należy podkreślić, że istnieją wątpliwości dotyczące przyporządkowania pierwotnie skórnego chłoniaka anaplastycznego z komórek T do tego kodu ICD-10.

Źródło: https://www.csioz.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf (data dostępu: 08.05.2019 r.)

Według klasyfikacji WHO z 2016 roku nowotwory limfoproliferacyjne dzielą się na:

- nowotwory z prekursorów limfocytów,
- nowotwory z dojrzałych komórek B,
- nowotwory z dojrzałych komórek T
 - ✓ białaczka prolimfocytowa T-komórkowa,
 - ✓ białaczka z dużych ziarnistych limfocytów,
 - ✓ przewlekła choroba limfoproliferacyjna z komórek NK,
 - ✓ agresywna białaczka z komórek NK,
 - ✓ dziecięcy chłoniak układowy z komórek T EBV+,
 - ✓ choroba limfoproliferacyjna podobna do opryszczki ospówkowatej,
 - ✓ białaczka/chłoniak T-komórkowy dorosłych,
 - ✓ pozawęzłowy chłoniak NK/T-komórkowy typu nosowego,
 - ✓ enteropatyczny chłoniak T-komórkowy,
 - ✓ monomorficzny epiteliotropowy chłoniak jelitowy z komórek T,
 - ✓ indolentna choroba limfoproliferacyjna przewodu pokarmowego z komórek T,
 - ✓ wątrobowo-śledzionowy chłoniak T-komórkowy,
 - ✓ podskórny chłoniak T-komórkowy typu *panniculitis*,
 - ✓ **ziarniniak grzybiasty**,
 - ✓ zespół Sezary'ego,
 - ✓ pierwotnie skórne T-komórkowe choroby limfoproliferacyjne CD30+

- *lymphomatoid papulosis*,
- **pierwotnie skórny anaplastyczny chłoniak z dużych komórek**,
 - ✓ pierwotnie skórny T-komórkowy chłoniak gamma-delta,
 - ✓ pierwotnie skórny chłoniak agresywny epidermotropowy z cytotoksycznych komórek CD8+,
 - ✓ pierwotnie skórny chłoniak dystalny z komórek T CD8+
 - ✓ pierwotnie skórna choroba limfoproliferacyjna z małych / średnich komórek T CD4+,
 - ✓ chłoniak z obwodowych komórek T, nieokreślony,
 - ✓ angioimmunoblastyczny chłoniak T-komórkowy,
 - ✓ chłoniak grudkowy T-komórkowy,
 - ✓ węzłowy chłoniak z obwodowych komórek T o fenotypie komórek pomocniczych grudkowych,
 - ✓ anaplastyczny chłoniak z dużych komórek, ALK+,
 - ✓ anaplastyczny chłoniak z dużych komórek, ALK-,
 - ✓ anaplastyczny chłoniak z dużych komórek związany z implantem piersi,
- chłoniak Hodgkina,
- potransplantacyjne zespoły limfoproliferacyjne.

Chłoniaki nie-Hodgkina – nowotwory z dojrzałych komórek T i NK dzieli się na:

- białaczki z dojrzałych komórek T i NK,
- pozawęzłowe chłoniaki z obwodowych komórek T i NK,
- pierwotne chłoniaki skóry z komórek T
 - ✓ **ziarniniak grzybiasty**,
 - ✓ zespół Sezary'ego,
 - ✓ pierwotnie skórne T-komórkowe choroby limfoproliferacyjne CD30+
 - **pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek**,
 - *lymphomatoid papulosis*,
- węzłowe chłoniaki z obwodowych komórek T.

Źródło: Szczekliak 2017

Stadia zaawansowania ziarniniaka grzybiastego są następujące:

- stadium *premycoticum*
- stadium IA-IIA (faza rumieniowo-tarczkowa)
- stadium IIB (faza guzkowa)
- stadium III (erytrodermia)
- stadium IV (zajęte węzły chłonne, narządy wewnętrzne)

Źródło: PTD 2017

Epidemiologia

Częstość występowania chłoniaków nie-Hodgkina zależy od obszaru geograficznego i wynosi 2-18/100 000 mężczyzn oraz 1-11/100 000 kobiet. Chłoniaki nie-Hodgkina zajmują 6. miejsce wśród nowotworów pod względem częstości występowania, a także śmiertelności spowodowanej chorobami nowotworowymi u dorosłych. Zapadalność stale rośnie, choć przyczyna tego zjawiska nie jest do końca poznana. W Polsce szacuje się, że występuje kilkanaście nowych przypadków zachorowań na 100 000 mieszkańców rocznie. Pierwszy szczyt zachorowań przypada na 2. i 3. dekadę życia, a drugi na 6. i 7. dekadę życia. Większość chłoniaków nie-Hodgkina to rozrosty limfocytów B (86%), rzadziej limfocytów T (12%) i komórek NK (2%).

Ziarniniak grzybiasty i jego wariant białaczkowy (zespół Sezary'ego) należą do najczęściej występujących podtypów pierwotnych chłoniaków skórnych – heterogennej i rzadko spotykanej grupy chorób rozrostowych układu chłonnego. Ich częstość występowania szacuje się na 2% wszystkich chłoniaków, z czego 75% wywodzi się z komórek T.

Pierwotnie skórne T-komórkowe choroby limfoproliferacyjne CD30+ (do których należy m.in. pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek) należą do 2. pod względem częstości występowania kategorii T-komórkowych chłoniaków skóry. Pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T CD30+ występuje rzadko (stanowi 0,9-9,0 proc. wszystkich chłoniaków skóry).

Źródło: Gruber 2016, Polakiewicz-Gilowska 2010, Szczeklik 2017

Rokowanie

Ziarniniak grzybiasty należy do chłoniaków o wieloletnim przebiegu, a całkowite wyleczenie rzadko jest możliwe. Rokowanie zależy od fazy choroby, odmiany, rozległości zmian na skórze oraz zajęcia węzłów chłonnych i/lub narządów wewnętrznych. U chorych w ograniczonym stadium rumieniowo-naciekowym, w którym zmiany zajmują < 10% powierzchni skóry, 10 lat przeżywa 97–98%. W uogólnionym stadium rumieniowo-naciekowym, w którym zmiany obejmują > 10% powierzchni skóry, 10-letnie przeżycie osiąga około 83% chorych. Natomiast tylko 42% chorych w stadium guzowatym i 20% chorych z narządową postacią MF przeżywa 10 lat. Transformacja MF do chłoniaka agresywnego wiąże się z pogorszeniem rokowania, a średni czas przeżycia chorych od momentu transformacji wynosi 11–36 miesięcy.

Pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T CD30+ przeważnie ma dobre rokowanie, a ponad 90% chorych osiąga 10-letnie przeżycie.

Źródło: Gruber 2016, Polakiewicz-Gilowska, PTOK 2013

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W toku prac analitycy Agencji zwrócili się do 4 ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie znanych im danych epidemiologicznych lub szacunków własnych dot. rozpatrywanego problemu decyzyjnego. W niniejszym opracowaniu uwzględniono przesłaną opinię.

Tabela 6. Opinia ekspertów klinicznych w zakresie danych epidemiologicznych

Wskazanie		Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Skórny chłoniak T-komórkowy	Ziarniniak grzybiasty – MF	Dr hab. N. med. Marek Hus Konsultant Wojewódzki w dz. hematologii	880	110	Ok 10%	Wg danych szacunkowych
	Pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek - pALCL		160	20	Ok 10-15%	Prof. M. Sokołowska-Wojdyła, Sekcja chł. skóry PLRG

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- *International Society for Cutaneous Lymphomas* - <http://www.cutaneouslymphoma.org/default.aspx>,
- *European Society for Medical Oncology* (<http://www.esmo.org/Guidelines>);
- *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (<https://www.eortc.org/guidelines/>),
- *European Leukemia Information Center* (<http://www.leukemia-net.org/content/e35/>),
- *National Comprehensive Cancer Network* (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site),
- *American Society of Clinical Oncology* (<https://www.asco.org/practice-guidelines/quality-guidelines/guidelines>),
- *American Academy of Dermatology* - <https://www.aad.org/>,
- *National Institute for Health and Care Excellence* (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- *British Association of Dermatologists* - <http://www.bad.org.uk/>),
- *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (<https://www.sign.ac.uk>);
- *National Health and Medical Research Council* (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- *Belgian Health Care Knowledge Centre* (<https://kce.fgov.be/>);
- *New Zealand Guidelines Group* (www.nzgg.org.nz/search);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej - <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>,
- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne - <http://www.ptderm.pl/>,
- *TripDataBase*, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- *National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* (www.guideline.gov);
- wyszukiwarka internetowa Google (www.google.pl).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 8-9 maja 2019 roku. W przypadku odnalezienia kilku wytycznych z danego kraju w poniższym opracowaniu opisano tylko najbardziej aktualny dokument (nie dotyczy Polski). Odnaleziono 8 wytycznych klinicznych: polskie – z 2018 roku Stanowisko polskiej grupy ekspertów, z 2017 roku wytyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, z 2013 roku wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, z 2010 roku Rekomendacje Sekcji Chłoniaków Skóry Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków, amerykańskie – z 2019 roku wytyczne *National Comprehensive Cancer Network*, europejskie – z 2018 roku wytyczne *European Society for Medical Oncology*, brytyjskie – z 2018 roku wytyczne *British Association of Dermatologists* oraz kanadyjskie – z 2018 roku wytyczne *Alberta Health Services*.

We wszystkich odnalezionych wytycznych odniesiono się do zarówno do ziarniniaka grzybiastego, jak i pierwotnie skórno chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek.

Ziarniniak grzybiasty

W wytycznych Grupy polskich ekspertów z 2018 roku wskazano, że we wczesnych stadiach zaawansowania ziarniniaka grzybiastego (stopień zaawansowania IB-IIA) po leczeniu miejscowym, fototerapii i terapii interferon / metotreksat zasadne jest rozważenie wdrożenia brentuksymabu vedotin alternatywnie do beksarotenu. W stadium ziarniniaka grzybiastego IIB i wyższym leczenie brentuksymabem vedotin powinno się preferować w stosunku do terapii beksarotenem lub metotreksatem ze względu na wyższą skuteczność brentuksymabu vedotin.

W wytycznych Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego z 2017 roku, wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 roku oraz Rekomendacji Sekcji Chłoniaków Skóry Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków z 2010 roku, nie wymieniono brentuksymabu vedotin jako możliwego do zastosowania w ziarniniaku grzybiastym.

W wytycznych amerykańskich *National Comprehensive Cancer Network* z 2019 roku wskazano terapie uogólnione, które są preferowane w leczeniu ziarniniaka grzybiastego i wśród nich znalazł się brentuksymab vedotin.

W wytycznych europejskich *European Society for Medical Oncology* z 2018 roku wskazano, że w II linii leczenia ziarniniaka grzybiastego w stadium zaawansowania IIB rekomenduje się, m.in. brentuksymab vedotin.

W wytycznych brytyjskich *British Association of Dermatologists* z 2018 roku wskazano, że brentuksymab jest skuteczną metodą na nawrotowego ziarniniaka grzybiastego w stadium zaawansowania IB i wyższym, w przypadku ekspresji CD30.

W wytycznych kanadyjskich *Alberta Health Services* z 2018 roku wskazano, że w zaawansowanym stadium ziarniniaka grzybiastego możliwe jest do zastosowania m.in. brentuksymabu. Podano, że wykazuje skuteczność na wszystkich poziomach ekspresji CD30, jednak odpowiedź jest znacząco mniejsza w przypadku ekspresji CD30 mniejszej niż 30%.

Pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek

W wytycznych Grupy polskich ekspertów z 2018 roku wskazano, że u chorych na pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek należy rozważyć brentuksymab vedotin po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia systemowego.

W wytycznych Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego z 2017 roku wskazano, że w II linii leczenia możliwe są do zastosowania m.in. przeciwciała monoklonalne anty-CD30 (wskazano brentuksymab vedotin).

W wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 roku wskazano, że w rzadkich przypadkach, w których dochodzi do wtórnego zajęcia narządów wewnętrznych, zaleca się chemioterapię. Można również rozważyć m.in. przeciwciała monoklonalne anty-CD30 (wskazano brentuksymab vedotin).

W Rekomendacji Sekcji Chłoniaków Skóry Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków z 2010 roku, nie wymieniono brentuksymabu vedotin jako możliwego do zastosowania w pierwotnie skórnym chłoniaku anaplastycznym z dużych komórek.

W wytycznych amerykańskich *National Comprehensive Cancer Network* z 2019 roku wskazano zastosowanie m.in. brentuksymabu vedotin wymieniono zarówno w przypadku leczenia pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (pojedyncze lub ogniskowane zmiany / zmiany wielogniskowe), jak i skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek z zajęciem regionalnych węzłów chłonnych.

W wytycznych europejskich *European Society for Medical Oncology* z 2018 roku wskazano, że po niepowodzeniu leczenia I linii rekomenduje się zastosowanie brentuksymabu vedotin.

W wytycznych brytyjskich *British Association of Dermatologists* z 2018 roku wśród możliwych do zastosowania terapii w pierwotnie skórnym chłoniaku anaplastycznym z dużych komórek wymieniono m.in. brentuksymab vedotin. Wskazano również, że chemioterapia kombinowana lub brentuksymab vedotin mogą być odpowiednie dla pacjentów ze zmianami rozprzestrzenionymi na skórze lub u pacjentów z progresją pozaskórną.

W wytycznych kanadyjskich *Alberta Health Services* z 2018 roku wśród możliwych do zastosowania terapii w pierwotnie skórnym chłoniaku anaplastycznym z dużych komórek w II i III linii leczenia wymieniono m.in. brentuksymab vedotin.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
POLSKA	
Grupa polskich ekspertów 2018 (Polska)	<p>Stanowisko polskich ekspertów dotyczące zastosowania leku brentuksymab vedotin w leczeniu chorych na pierwotne chłoniaki skóry CD30+</p> <p>W publikacji opisano m.in. leczenie pierwotnych chłoniaków skórnych w Polsce.</p> <p>Po braku skuteczności miejscowych glikokortykosteroidów i retinoidów metodą z wyboru w ziarniniaku grzybiastym jest fototerapia UVB311 w przypadku rumieni oraz PUVA w przypadku nacieków. W przypadku braku efektu wdraża się stosowanie interferonu alfa, metotreksat i beksaroten. Ze względu na większą dostępność po zastosowaniu fototerapii, jako leczenie kolejnego rzutu zdecydowanie częściej niż interferon alfa, wprowadzany jest metotreksat. W ścieżce terapeutycznej poprzedzającej włączenie terapii ziarniniaka grzybiastego beksarotenem, jeżeli u pacjenta zastosowano metotreksat bez uprzedniego zastosowania interferonu, terapia interferonem jest niejednokrotnie pomijana i chory jest bezpośrednio kwalifikowany do terapii beksarotenem. Pacjenci, u którego odstąpiono od leczenia beksarotenem, a wcześniej był leczony interferonem alfa, pozostają w Polsce: leczenie w ramach badań klinicznych, radioterapia pojedynczych guzów oraz przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych. Chemioterapia systemowa powinna być</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>ostateczną alternatywą, gdyż częściej prowokuje groźne dla życia powikłania infekcyjne niż prowadzi do długotrwałych remisji.</p> <p>We wczesnych stadiach zaawansowania ziarniniaka grzybiastego (stopień IB-IIA) po leczeniu miejscowym, fototerapii i terapii interferon / metotreksat należy rozważyć zarówno podanie beksarotenu, jak i brentyksymabu vedotin. W stadium guzowatym ziarniniaka grzybiastego (stopień IIB) i o wyższym zaawansowaniu, leczenie brentuksymabem vedotin powinno być preferowane w stosunku do alternatywnej terapii beksarotenem lub metotreksatem.</p> <p>Jako kryterium włączenia do leczenia należy przyjąć rozpoznanie pierwotnego chłoniaka skóry z ekspresją antygenu CD30 potwierdzoną histopatologicznie w badaniu immunohistochemicznym na podstawie oceny co najmniej dwóch biopsji zmian w ziarniniaku grzybiastym i jednej biopsji zmian w pierwotnym skórnym chłoniaku anaplastycznym z dużych komórek. U chorych na ziarniniaka grzybiastego wymagane powinno być wcześniejsze, zakończone niepowodzeniem leczenie, w tym przede wszystkim z zastosowaniem metotreksatu, interferonu, beksarotenu lub chemioterapii systemowej. U chorych na pierwotnego skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek należy rozważyć brentuksymab vedotin po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia systemowego. We wczesnych stadiach zaawansowania ziarniniaka grzybiastego (stopień zaawansowania IB-IIA) po leczeniu miejscowym, fototerapii i terapii interferon / metotreksat zasadne jest rozważenie wdrożenia brentuksymabu vedotin alternatywnie do beksarotenu. W stadium ziarniniaka grzybiastego IIB i wyższym leczenie brentuksymabem vedotin powinno się preferować w stosunku do terapii beksarotenem lub metotreksatem ze względu na wyższą skuteczność brentuksymabu vedotin.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak danych (autorzy złożyli deklaracje konfliktu interesów).</i></p> <p><i>Metodyka: konsensus ekspertów.</i></p> <p>W wytycznych nie korzystano z określania siły rekomendacji.</p>
PTD 2017 (Polska)	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia pierwotnych chłoniaków skóry</p> <p><u>Ziarniniak grzybiasty</u></p> <p>Wytyczne wymieniają możliwości leczenia ziarniniaka grzybiastego z podziałem na stadium zaawansowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stadium IA-IIA: <ul style="list-style-type: none"> ✓ druga linia leczenia: beksaroten żel miejscowo (na ograniczone rumienie i umiarkowanie nacieczone tarczki; interferon alfa; metotreksat; retinoidy; napromieniowanie elektronami całego ciała, • stadium IIB: <ul style="list-style-type: none"> ✓ druga linia leczenia: polichemioterapia (cyklofosamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon); allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (stosowany rzadko, w uzasadnionych przypadkach), • stadium III: <ul style="list-style-type: none"> ✓ druga linia leczenia: monochemioterapia (gemcytabina, pegylowana liposomalna doksorubicyna); allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (w uzasadnionych przypadkach), • stadium IV: chemioterapia (gemcytabina, pegylowana liposomalna doksorubicyna / cyklofosamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon lub inne podobne złożone chemioterapie); radioterapia (napromieniowanie elektronami całego ciała izolowane lub w skojarzeniu ze złożonym leczeniem ogólnym); alemtuzumab; allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych. <p><u>Pierwotnie skórnym chłoniak z dużych komórek anaplastyczny</u></p> <p>W wytycznych wskazano następujący schemat leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w II linii leczenia: metotreksat; interferon alfa; beksaroten; przeciwciała monoklonalne anti-CD30 (brentuksymab vedotin); chemioterapia (cyklofosamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon) w przypadku zajęcia narządów wewnętrznych. <p><i>Źródło finansowania: brak danych (autorzy deklarują brak konfliktu interesów)</i></p> <p><i>Metodyka: brak informacji.</i></p> <p>W wytycznych nie korzystano z określania siły rekomendacji.</p>
PTOK 2013 (Polska)	<p>Wytyczne dotyczące pierwotnych chłoniaków skóry</p> <p><u>Ziarniniak grzybiasty</u></p> <p>W wytycznych wskazano, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • we wczesnym okresie choroby (stopnie IA-IIA) zaleca się terapię jak najmniej toksyczną, ale jednocześnie taką, która zwykle prowadzi do remisji zmian; • w przypadku pojedynczych zmian rumieniowych stosuje się miejscowo glikokortykosteroidy klasy I (dipropionian betametazonu lub pirośluzan mometazonu); • w terapii miejscowej można również stosować cytostatyki, takie jak mechlerotamina (nitrogranulogen mustard) w postaci maści lub roztworu lub karmustyna w formie maści lub roztworu; • jeśli zmiany skórne mają charakter rumieniowo-naciekowy i zajmują ponad 30% powierzchni skóry, zaleca się terapię PUVA (psolaren + fototerapia UVA), UVB i UVA; • w przypadku wczesnej fazy ziarniniaka grzybiastego, kiedy nie występują jeszcze wydatne zmiany naciekowe czy guzy, można stosować terapię UVB o szerokim lub wąskim paśmie promieniowania; • skuteczność terapii PUVA można zwiększyć, dodając w leczeniu drugiej linii retinoidy, reksynoidy lub interferon alfa;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • w przypadku przeciwwskazań do terapii PUVA należy rozważyć zastosowanie napromieniania elektronami całego ciała; • w przypadku zmian bardziej zaawansowanych i/lub guzkowatych należy rozważyć radioterapię promieniami X. W zależności od rozległości i głębokości naciekania skóry przez chłoniaka, stosuje się konwencjonalne promieniowanie rentgenowskie, promieniowanie gamma, a także wiązki promieniowania elektronowego) penetrujące do powierzchniowych i głębszych warstw skóry, tkanki podskórnej i położonych powierzchniowo węzłów chłonnych) lub fotonowego (do napromieniania zmian nowotworowych położonych w głębi ciała); • u pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym w stopniu zaawansowania IIB-IVB zaleca się stosowanie w pierwszej linii leczenia interferonu alfa i beksarotenu w dawkach jak w stadiach mniej zaawansowanych. Rekomendowaną opcją terapeutyczną u tych chorych jest próba leczenia w ramach badań klinicznych przed wdrożeniem systemowej chemioterapii; • w leczeniu drugiej linii chorych na ziarniniaka grzybiastego można zastosować doustny metotreksat, który można łączyć z glikokortykosteroidami, PUVA, czy interferonem alfa; • u pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym w stopniu zaawansowania IIB-III leczenie rozpoczyna się z reguły od terapii PUVA w skojarzeniu z beksarotenu, interferonem alfa lub metotreksatem; • wykazano, że stosowanie chemioterapii u chorych w zaawansowanym stadium ziarniniaka grzybiastego nie prowadzi do przedłużenia czasu ich przeżycia, dlatego też zaleca się stosowanie leków o innym mechanizmie działania, takich jak beksaroten, interferon alfa, czy denileukin diftitox; • w ostatnim czasie wykazano skuteczność inh bitorów deacetylazy histonowej (np. worinostat, depsiptyd, które zostały zatwierdzone przez FDA do stosowania w drugiej i kolejnej linii leczenia chorych na ziarniniaka grzybiastego); • w przypadku braku skuteczności lub dostępności wymienionego leczenia zaleca się stosowanie chemioterapii. U chorych z wolną progresją choroby można rozpocząć leczenie od doustnego chlorambucylu lub etopozydu. U chorych z gwałtowną progresją ziarniniaka grzybiastego zaleca się rozpoczęcie monochemioterapii doustnej przy użyciu gemcytabiny lub liposomalnej doksorubicyny; • polichemioterapia powinna być stosowana jako jedna z ostatnich opcji terapeutycznych, głównie u chorych opornych na wcześniejsze leczenie lub tych z zaawansowaną limfadenopatią i/lub zajęciem narządów (stopnie zaawansowania IVA-IVB), u których konieczna jest szybka redukcja masy guza; • jedyną możliwość wyleczenia ziarniniaka grzybiastego daje allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych. Należy je brać pod uwagę przede wszystkim u młodych chorych w zaawansowanych stadiach choroby (stopnie III-IV), przed rozpoczęciem leczenia cytotoksycznego, w dobrym stanie ogólnym, u których nie uzyskano efektu po zastosowaniu interferonu alfa, beksarotenu, inhibitorów deacetylazy histonowej lub denileukin diftitox. <p><u>Pierwotnie skórny chłoniak z dużych komórek anaplastyczny</u></p> <p>W wytycznych wskazano, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosuje się metotreksat. Po osiągnięciu remisji choroby leczenie można stopniowo odstawiać i zwykle nie obserwuje się nawrotów; • pojedyncze guzy można leczyć poprzez wycięcie chirurgiczne lub za pomocą radioterapii; • w rzadkich przypadkach, w których dochodzi do wtórnego zajęcia narządów wewnętrznych, zaleca się chemioterapię. Można również rozważyć interferon alfa, beksaroten i przeciwciała monoklonalne anti-CD30 (brentuksymab vedotin). <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p> <p><i>Metodyka: brak informacji.</i></p>
	W wytycznych nie korzystano z określania siły rekomendacji.
PLRG 2010 (Polska)	<p>Leczenie pierwotnych chłoniaków skóry. Rekomendacje Sekcji Chłoniaków Skóry Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków.</p> <p><u>Ziarniniak grzybiasty</u></p> <p>W wytycznych przedstawiono leczenie ziarniniaka grzybiastego z podziałem na stopień zaawansowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stadium zaawansowania IA-IIA: <ul style="list-style-type: none"> ✓ leczenie II linii: beksaroten doustnie; interferon alfa (można łączyć z PUVA, retinoidami i reksinoidami); metotreksat (można łączyć ze steroidami, fotoforezą pozaustrojową, PUVA i interferonem alfa); worinostat (można łączyć ze steroidami, PUVA, interferonem alfa, a także chemioterapią); denileukin diftitox (najczęściej po nieskutecznej terapii beksarotenu i / lub inhibitorem deacetylazy histonowej (u pacjentów, u których komórki wykazują ekspresję CD25; nowe leki w trakcie badań klinicznych. W wytycznych wskazano, że w stadiach zaawansowania ziarniniaka grzybiastego IA-IIA nie należy wdrażać chemioterapii, a jeśli jest to konieczne, najpierw należy spróbować zakwalifikować pacjenta do badania klinicznego, • stadium zaawansowania IIB: <ul style="list-style-type: none"> ✓ leczenie II linii: beksaroten (jak w stadium IA-IIA); worinostat (jak w stadium IA-IIA); romidepsin; denileukin diftitox (jak w stadium IA-IIA); badania kliniczne nowych leków (jeżeli wcześniej wymienione są nieskuteczne – przed wdrożeniem chemioterapii); chemioterapia (monoterapia doustna: chlorambucyl / etopozyd; monoterapia doustna: gemcytabina / liposomalna doksorubicyna); transplantacja szpiku (u wybranych pacjentów),

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • stadium zaawansowani III i IVA: <ul style="list-style-type: none"> ✓ leczenie II linii: beksaroten (jak w mniejszych stopniach zaawansowania; rekomenduje się łączenie z fotoforezą pozaustrojową i interferonem alfa); worinostat (jak w mniejszych stopniach zaawansowania); romidepsin; denileukin difitoks (jak w mniejszych stopniach zaawansowania); badania kliniczne nowych leków (rekomendowana jest próba włączenia do badania klinicznego przed wdrożeniem chemioterapii); chemioterapia (monoterapia doustna: chlorambucyl / etopozyd; monoterapia dożylna: gemcytabina / liposomalna doksorubicyna; polichemioterapia: cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon / etopozyd + prednizon + winkrystyna + cyklofosfamid + doksorubicyna / kladrybina + cyklofosfamid / fludarabiona + cyklofosfamid / schematy z arabinozydem cytozyny); transplantacja szpiku (głównie u młodych chorych, u których nie powiodło się uzyskanie efektu po zastosowaniu interferonu alfa, beksarotenu, inhibitora deacetylazy histonowej lub denileukin difitoks), • stadium zaawansowania IVA-IVB: <ul style="list-style-type: none"> ✓ leczenie II linii: beksaroten (jak w stopniach mniej zaawansowanych), interferon alfa (można łączyć z PUVA, retinoidami, beksarotenenem i fotoforezą pozaustrojową – rekomendowane dla pacjentów, którzy nie tolerują chemioterapii); worinostat, romidepsin (jak w stopniach mniej zaawansowanych); badania kliniczne nowych leków; metotreksat (można łączyć ze steroidami, fotoforezą pozaustrojową, PUVA); denileukin difitoks (jak w stopniach mniej zaawansowanych); chemioterapia (monoterapia doustna: chlorambucyl / etopozyd; monoterapia dożylna: gemcytabina / liposomalna doksorubicyna; polichemioterapia: cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon / etopozyd + prednizon + winkrystyna + cyklofosfamid + doksorubicyna / kladrybina + cyklofosfamid / fludarabiona + cyklofosfamid / schematy z arabinozydem cytozyny); transplantacja szpiku (wskazania jak w stopniu zaawansowania III). <p><u>Pierwotnie skórny chłoniak z dużych komórek anaplastyczny</u></p> <p>W wytycznych wskazano następujący schemat leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w II linii leczenia: metotreksat; radioterapia; chemioterapia (cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon). <p><i>Źródło finansowania: brak danych (autorzy złożyli deklarację konfliktu interesów).</i></p> <p><i>Metodyka: konsensus ekspertów.</i></p> <p>W wytycznych nie korzystano z określania siły rekomendacji.</p>
POZOSTAŁE KRAJE	
NCCN 2019 (USA)	<p>Wytyczne dotyczące pierwotnych chłoniaków skóry</p> <p><u>Ziarniak grzybiasty</u></p> <p>W wytycznych wymieniono możliwe do zastosowania terapie, takie jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie stosowane bezpośrednio na skórę: kortykosteroidy miejscowo, mechlorektamina miejscowo, miejscowa radioterapia, retinoidy miejscowo (beksaroten, tazaroten), fototerapia, karmustyna miejscowo, napromienianie elektronami całego ciała, • terapie uogólnione: preferowane (alfabetycznie) – brentuksymab vedotin, beksaroten, fotoforeza pozaustrojowa, interferon, metotreksat, mogamulizumab, romidepsin, worinostat, gemcytabina, liposomalna doksorubicyna, pralatreksat; pozostałe – acitretin, izotretynoina, • terapie skojarzone: fototerapia + fotoforeza ogólnoustrojowa, fototerapia + interferon, fototerapia + retinoidy, napromienianie całego ciała elektronami + fotoforeza pozaustrojowa. <p><u>Pierwotnie skórny chłoniak z dużych komórek anaplastycznych</u></p> <p>W wytycznych wskazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie pierwotnie skórne chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek: <ul style="list-style-type: none"> ✓ w przypadku zmian pojedynczych lub zogniskowanych jako leczenie I linii wymienia się wycięcie chirurgiczne + radioterapię miejscową lub radioterapię miejscową. W przypadku nieskuteczności leczenia / nawrotu choroby zaleca się ponownienie terapii z I linii leczenia (jeżeli zmiany ograniczają się do skóry) lub gdy zmiany są wieloogniskowe / wychodzą poza skórę: badanie kliniczne, alternatywny schemat niezastosowany w I linii leczenia; terapie nazwane <i>large-cell transformation</i>: <ul style="list-style-type: none"> ○ schematy preferowane (w wytycznych wymienione alfabetycznie): brentuksymab vedotin, gemcytabina, liposomalna doksorubicyna, pralatreksat, romidepsin, ○ schematy przydatne w pewnych okolicznościach: alemtuzumab, chlorambucyl, cyklofosfamid, etopozyd, pentostatyna, temozolomid (w przypadku objęcia centralnego układu nerwowego), bortezomid, pembrolizumab, ✓ w przypadku zmian wieloogniskowych jako leczenie I linii preferuje się zastosowanie brentuksymabu vedotinu. Spośród innych opcji leczenia wymienia się (z ewentualnym dodatkowym zastosowaniem leczenia podawanego bezpośrednio na skórę): metotreksat, retinoidy, pralatreksat, obserwowanie pacjenta gdy nie daje objawów, interferon (Kategoria 3). W przypadku nieskuteczności leczenia / nawrotu choroby zaleca się: udział w badaniach klinicznych, zastosowanie tego samego schematu co uprzednio (chyba, że chory wykazał oporność lub nietolerancję), alternatywny schemat niezastosowany w I linii leczenia, terapie nazwane <i>large-cell transformation</i>: <ul style="list-style-type: none"> ○ schematy preferowane (w wytycznych wymienione alfabetycznie): brentuksymab vedotin, gemcytabina, liposomalna doksorubicyna, pralatreksat, romidepsin,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> o schematy przydatne w pewnych okolicznościach: alemtuzumab, chlorambucyl, cyklofosfamid, etopozyd, pentostatyna, temozolomid (w przypadku objęcia centralnego układu nerwowego), bortezomid, pembrolizumab, • leczenie pierwotnie skórno-łoniaka anaplastycznego z dużych komórek z zajęciem regionalnych węzłów chłonnych (z wykluczeniem układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek): <ul style="list-style-type: none"> ✓ preferuje się zastosowanie brentuksymabu vedotin (z ewentualnym włączeniem radioterapii miejscowej). Spośród innych opcji leczenia wymienia się: brentuksymabu vedotin + cyklofosfamid + doksorubicyna + prednizon, metotreksat (z ewentualnym włączeniem radioterapii miejscowej), pralatreksat (z ewentualnym włączeniem radioterapii miejscowej), w wybranych przypadkach cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + etopozyd + prednizon (z ewentualnym włączeniem radioterapii miejscowej), w wybranych przypadkach: radioterapia miejscowa. W przypadku nieskuteczności leczenia / nawrotu choroby zaleca się: udział w badaniach klinicznych, zastosowanie tego samego schematu co uprzednio (chyba, że chory wykazał oporność lub nietolerancję), alternatywny schemat niezastosowany w I linii leczenia, terapie nazwane <i>large-cell transformation</i>: o schematy preferowane (w wytycznych wymienione alfabetycznie): brentuksymab vedotin, gemcytabina, liposomalna doksorubicyna, pralatreksat, romidepsin, o schematy przydatne w pewnych okolicznościach: alemtuzumab, chlorambucyl, cyklofosfamid, etopozyd, pentostatyna, temozolomid (w przypadku objęcia centralnego układu nerwowego), bortezomid, pembrolizumab. <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p> <p><i>Metodyka: przegląd literatury i panel ekspertów.</i></p> <p>Kategorie odnalezionych dowodów i konsensusu:</p> <p>Kategoria 1 – zalecenia oparte na wysokiej jakości dowodach naukowych, panuje jednogłębność NCCN odnośnie tego, że interwencja jest odpowiednia</p> <p>Kategoria 2A – zalecenia oparte na dowodach naukowych niższej jakości, panuje jednogłębność NCCN odnośnie tego, że interwencja jest odpowiednia</p> <p>Kategoria 2B – zalecenia oparte na dowodach naukowych niższej jakości, wypracowano konsensus NCCN odnośnie tego, że interwencja jest odpowiednia</p> <p>Kategoria 3 – zalecenia oparte na dowodach naukowych jakiegokolwiek jakości, duża niezgodność NCCN odnośnie tego, że interwencja jest odpowiednia</p>
ESMO 2018 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczące pierwotnych skórnych chłoniaków</p> <p><u>Ziarniniak grzybiasty</u></p> <p>W wytycznych wskazano, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w II linii leczenia ziarniniaka grzybiastego w stadium zaawansowania IA-IIA rekomenduje się: <ul style="list-style-type: none"> ✓ retinoidy zastosowane z leczeniem miejscowym na skórę – wskazano, że najczęściej stosowanym jest PUVA (III, B), ✓ interferon alfa zastosowany z leczeniem miejscowym na skórę – wskazano, że najczęściej stosowanym jest PUVA (III, B), ✓ retinoidy (III, B), ✓ interferon alfa (III, B), ✓ retinoidy + interferon alfa (II, B), ✓ napromienianie elektronami całego ciała (IV, A), • w II linii leczenia ziarniniaka grzybiastego w stadium zaawansowania IIB rekomenduje się: <ul style="list-style-type: none"> ✓ gemcytabinę (IV, B), ✓ liposomalną doksorubicynę (IV, B), ✓ brentuksymab vedotin (II, B), ✓ chemioterapię kombinowaną (IV, B), ✓ allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych (V, C), • w II linii leczenia ziarniniaka grzybiastego w stadium zaawansowania III rekomenduje się: <ul style="list-style-type: none"> ✓ napromienianie elektronami całego ciała (IV, B), • w II linii leczenia ziarniniaka grzybiastego w stadium zaawansowania IV rekomenduje się: <ul style="list-style-type: none"> ✓ chemioterapię kombinowaną (IV, B), ✓ allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (V, C). <p>W wytycznych wskazano również, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • polichemioterapia jest wskazana tylko dla pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym przebiegającym z zajęciem węzłów chłonnych lub jamy brzusznej (stadium zaawansowania IV), które są niekontrolowane przy zastosowaniu terapii miejscowych lub immunomodulujących lub, którzy byli z niepowodzeniem leczeni monochemioterapią,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> u względnie młodych pacjentów z nawracającym, postępującym ziarniniakiem grzybiastym powinno rozważyć się przeprowadzenie allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych. Optymalny moment na przeprowadzenie zabiegu nie został określony (IV, C). <p><u>Pierwotnie skórny chłoniak z dużych komórek anaplastycznych</u></p> <p>W przypadku pierwotnie skórno-łoniaka z dużych komórek anaplastycznych możliwości w zakresie II linii leczenia zostały przedstawione dla zmian wieloogniskowych. Wskazano, że po niepowodzeniu leczenia I linii rekomenduje się zastosowanie brentuksymabu vedotin (II, B).</p> <p>W wytycznych wskazano również, że polichemioterapia jest wskazana jedynie u pacjentów u których rozpoznano (lub u których rozwinęła się) pozaskórna prezentacja choroby lub w rzadkich przypadkach choroby ograniczającej się do skóry, ale szybko postępującej.</p> <p><i>Źródło finansowania: nie wskazano (autorzy złożyli deklaracje konfliktu interesów).</i></p> <p><i>Metodyka: opis metodyki można znaleźć pod adresem internetowym: www.esmo.org/Guidelines/ESMO-Guidelines-Methodology</i></p> <p>Poziom dowodów:</p> <p>I – dowody pochodzą z co najmniej jednego dużego randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną o dobrej metodologicznie jakości lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</p> <p>II – dowody pochodzą z małych randomizowanych badań klinicznych lub z dużych, randomizowanych badań niskiej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań lub badań heterogenicznych</p> <p>III – dowody pochodzą z prospektywnych badań kohortowych</p> <p>IV – dowody pochodzą z retrospektywnych badań kohortowych, badań obserwacyjnych</p> <p>V – dowody pochodzą z badań bez grupy kontrolnej, opisów przypadków, opinii ekspertów</p> <p>Siła rekomendacji:</p> <p>A – silne dowody na skuteczność z silną korzyścią kliniczną (silnie rekomendowane)</p> <p>B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną (ogólnie rekomendowane)</p> <p>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyść kliniczna nie przewyższa nad ryzykiem stosowania (opcjonalne)</p> <p>D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystne wyniki (ogólnie nie rekomendowane)</p> <p>E – silne dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystne wyniki (definitywnie nie rekomendowane)</p>
BAD 2018 (Wielka Brytania)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia pierwotnych skórnych chłoniaków</p> <p><u>Ziarniniak grzybiasty</u></p> <p>Jako rekomendacje wskazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> terapię stosowaną bezpośrednio na skórę (włączając w to fototerapię czy też radioterapię miejscową), są standardowym postępowaniem u pacjentów z wczesnym stadium ziarniniaka grzybiastego (siła rekomendacji: C), pacjenci z ziarniniakiem grzybiastym w stadium zaawansowania IA-IIA, którzy są oporni na terapię stosowaną bezpośrednio na skórę, często mają oferowane napromienianie elektronami całego ciała lub terapię biologiczną ogólnoustrojową. Nie ma dowodów popierających stosowanie fototerapii w leczeniu podtrzymującym u tych pacjentów (siła rekomendacji: C), pacjenci po leczeniu zaawansowanego ziarniniaka grzybiastego mogą rozwinąć nawrotowego, niskiego stopnia zaawansowania ziarniniaka grzybiastego, dla którego opcją leczenia mogą być terapie stosowane bezpośrednio na skórę (siła rekomendacji: D), dla pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym w stadium zaawansowania IVA2-B radioterapia (włączając w to napromienianie elektronami całego ciała u wybranych pacjentów z chorobą zaawansowaną w stopniu IV) oraz monochemioterapia są opcjami preferowanymi, ale okres odpowiedzi jest często krótki (siła rekomendacji: C), brentuksymab jest skuteczną metodą na nawrotowego ziarniniaka grzybiastego w stadium zaawansowania IB i wyższym, w przypadku ekspresji CD30 (siła rekomendacji: B), autologiczne przeszczepienie szpiku kostnego nie powinno być rozważane w zaawansowanych stadiach ziarniniaka grzybiastego (siła rekomendacji: A), allogeniczne przeszczepienie szpiku powinno być rozważone u wyselekcjonowanych pacjentów w zaawansowanych stadiach ziarniniaka grzybiastego (siła rekomendacji: B), <p><u>Pierwotnie skórny chłoniak z dużych komórek anaplastycznych</u></p> <p>W wytycznych wymieniono następujące metody możliwe do zastosowania w pierwotnie skórny chłoniaku z dużych komórek anaplastycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> zabieg chirurgiczny – może być skuteczne w przypadku pojedynczych zmian, radioterapia, chemioterapia – wymieniono polichemioterapię opartą na doksorubicynie, winblastynie, metotreksat, etopozyd, gemcytabinę, brentuksymab vedotin.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Jako rekomendacje wskazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie opiera się na wycięciu chirurgicznym zmiany i / lub radioterapii w przypadku zmian o konkretnym umiejscowieniu (siła rekomendacji: B), chemioterapia kombinowana lub brenduksymab vedotin mogą być odpowiednie dla pacjentów ze zmianami rozprzestrzenionymi na skórze lub u pacjentów z progresją pozaskórną (siła rekomendacji: B). <p><i>Źródło finansowania: brak.</i></p> <p><i>Metodyka: przegląd literatury i konsensus ekspertów.</i></p> <p>Siła rekomendacji: (www.agreertrust.org).</p>
AHS 2018 (Kanada, Alberta)	<p>Wytyczne kliniczne dotyczące chłoniaków</p> <p><u>Ziarniniak grzybiasty</u></p> <p>W wytycznych przedstawiono tabelę, w której wymieniono możliwe do zastosowania terapie w ziarniniaku grzybiastym:</p> <ul style="list-style-type: none"> we wczesnym stadium zaawansowania: <ul style="list-style-type: none"> ✓ obserwacja (++) ✓ kortykosteroidy miejscowo (++++) ✓ PUVA (+++) ✓ UVB (++++) ✓ karmustyna miejscowo (++) ✓ beksaroten (++) ✓ interferon alfa (++) ✓ inhibitor deacetylazy histonowej: worinostat, romidepsin (+) ✓ metotreksat (+) ✓ radioterapia miejscowa (+++) ✓ napromienianie całego ciała elektronami (+) w zaawansowanym stadium: <ul style="list-style-type: none"> ✓ kortykosteroidy miejscowo (++) ✓ PUVA (+) ✓ UVB (+) ✓ beksaroten (+++) ✓ interferon alfa (++++) ✓ inhibitor deacetylazy histonowej: worinostat, romidepsin (+++) ✓ metotreksat (+++) ✓ radioterapia miejscowa (+++) ✓ napromienianie całego ciała elektronami (+++) ✓ fotoforeza pozaustrojowa (++) ✓ alemtuzubam (+) ✓ brentuksymab – wskazano, że wykazuje skuteczność na wszystkich poziomach ekspresji CD30, jednak odpowiedź jest znacząco mniejsza w przypadku ekspresji CD30 mniejszej niż 30% (+++) ✓ monochemioterapia (gemcytabina / liposomalna doksorubicyna) (+) ✓ allogeniczy przeszczep szpiku kostnego (+) <p><u>Pierwotnie skórny chłoniak z dużych komórek anaplastycznych</u></p> <p>W wytycznych przedstawiono tabelę, w której wymieniono możliwe do zastosowania terapie w pierwotnie skórnym chłoniaku anaplastycznym z dużych komórek w II i III linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • izotretynoina lub alitretynoina, • interferon, • monochemioterapia (gemcytabina, etopozyd), • brentuksymab vedotin. <p><i>Źródło finansowania: wskazano, że autorzy tworzyli wytyczne w ramach bezpłatnego wolontariatu. Wskazano na brak bezpośredniego finansowania wytycznych przez przemysł (autorzy złożyli deklaracje konfliktu interesów).</i></p> <p><i>Metodyka: przegląd literatury.</i></p> <p>Nie odnaleziono informacji na temat oznaczenia siły rekomendacji.</p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 8 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/a bo odpowiednie referencje bibliograficzne
	Aktualnie	W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Dr hab. N. med. Marek Hus Konsultant Wojewódzki w dz. hematologii					
I linia Radioterapia PUVA+UVA	80-90%	0%	X	X	Wg zaleceń Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków „Onkologia kliniczna” via medica t.III 2015
II linia Metotreksat, beksaroten, pegylowana doksorubicyna	10-20%	0%	X	X	
III linia Chemioterapia, CHOP lub ESHAP	5%	5%	X	X	

Tabela 9. Opinia eksperta klinicznego dotycząca finansowania wnioskowanej technologii

Pytanie z formularza	Dr hab. N. med. Marek Hus Konsultant Wojewódzki w dz. hematologii
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	„W przypadku oporności lub nawrotowości na leczenie I linii (radioterapia lub PUVA+UVA), II linii (metotreksat i/lub beksaroten) brak jest skutecznej opcji leczenia MF i pALCL. Zastosowanie w II linii chemioterapii jest nieskuteczne.”
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	„Ocena w trakcie leczenia pod kątem toksyczności: - mielosupresje, - neurotoksyczność (polineuropatia czuciowo-ruchowa”
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	„Brak. Potencjalna grupa pacjentów jest mała.”
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	„Postacie zaawansowane chłoniaków IIB, IIIA/B; odporne i nawrotowe”
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	„U pacjentów z mycosis fungoides i brakiem antygenu CD30 na limfocytach chłoniaka”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30.04.2019 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 38), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach programu lekowego we wskazaniu ICD10 C84.0: beksaroten;
- w ramach chemioterapii we wskazaniu ICD10 C84.5 (inne i nieokreślone chłoniaki T): bendamustyna;
- w ramach chemioterapii we wskazaniach ICD10: C84.0 oraz C84.5: bleomycyna, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, kladrybina, cyklofosfamid, cytarabina, cytarabina depocyste, dakarbazyna, doksorubicyna, niepegylowana doksorubicyna liposomalna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, gemcytabina, ifosfamid, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, melfalan, merkaptopuryna, metotreksat, pegaspargaza, tiotepa, tioguanina, winkrystyna, pleryksafor, mitoksantron.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli stanowiącej Załącznik 1. do niniejszej AWA.

Jednocześnie należy zauważyć, że w ocenianych wskazaniach mogą być refundowane jeszcze inne produkty lecznicze (posiadające jako jedno ze wskazań rejestracyjnych oceniane wskazania), które finansowane są „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji”. Jednakże na podstawie Obwieszczenia nie ma możliwości ich identyfikacji.

Należy podkreślić, że istnieją wątpliwości dotyczące przyporządkowania pierwotnie skórno chłoniaka anaplastycznego z komórek T do kodu ICD-10 C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Adcetris we wnioskowanym wskazaniach wskazał beksaroten, jako główny komparator w MF, a także metotreksat jako główny komparator w pcALCL oraz dodatkowy w MF.

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
MF		
beksaroten	Komparator główny opcja zalecana przez wytyczne praktyki klinicznej, zarejestrowana i refundowana w ramach programu lekowego od II linii leczenia systemowego w populacji zbliżonej do populacji wnioskowanej – jest to podstawowy lek, którego zastąpienie przez brentuksymab vedotin w praktyce klinicznej będzie rozważane przez lekarzy	Wybór komparatora poprawny
metotreksat	Komparator dodatkowy Zalecany przez wytyczne praktyki klinicznej, refundowany w analizowanej populacji, jednak stosowany najczęściej przed terapią z zastosowaniem beksarotenu.	Wybór komparatora poprawny
pcALCL		
metotreksat	Komparator główny Obok BV najczęściej zalecany przez wytyczne praktyki klinicznej, który jednocześnie jest refundowany w Polsce. Jego wskazania refundacyjne obejmują m.in. chłoniaka nieziarnicznego, w tym także pcALCL. Z powodu jednoznacznej sytuacji refundacyjnej metotreksat stanowi aktualną praktykę kliniczną w terapii pcALCL po wcześniejszym leczeniu systemowym.	Wybór komparatora poprawny

Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych oraz dostępność technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, wybór komparatorów można uznać za zasadny. Komparatory przyjęte dla AKL, AE i AWB są spójne.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Cel analizy klinicznej wg wnioskodawcy

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin – BV) 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.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
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. Poszukiwano prac obejmujących populację zgodną z PICO, a w przypadku ich braku poszukiwano prac obejmujących populacje i subpopulacje możliwie jak najbardziej zbliżone do populacji docelowej. 	<ul style="list-style-type: none"> Uprzednio nieleczony systemowo CTCL, inne podtypy CTCL, postać pierwotnie układowa chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek T (ALCL) 	<p>Kryteria selekcji nie zawierają kryterium odnoszącego się do sprawności kwalifikowanych pacjentów wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG, tak jak jest to wskazane w opisie programu lekowego.</p> <p>Patrz Rozdział 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych</p>
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Brentuksymab vedotin w monoterapii zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania. 	-	Brak uwag
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. 	-	Brak uwag
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. 	-	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
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. 	Brak uwag
Inne kryteria	<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. 	-	Brak uwag

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w PubMed (w tym MEDLINE), EMBASE, CENTRAL (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials*), rejestry badań klinicznych. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 23 sierpnia 2018 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystania haseł i sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (przez PubMed), Embase, The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji i populacji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 29 kwietnia 2019 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją (ALCANZA) porównujące BV z terapią standardową obejmującą beksaroten (BX) lub metotreksat (MTX) w populacji z CTCL (MF i pcALCL).

Badanie ALCANZA opisano w 12 publikacjach, w tym m.in.: 1 publikacji pełnotekstowej (Prince 2017), raporcie z clinicaltrials.gov (NCT01578499), 6 abstraktach konferencyjnych (Kim 2017a, Kim 2017b, Kim 2017c, Horwitz 2017a, Horowitz 2017b, Prince 2017a), 2 raporty EMA, protokół badania ze strony producenta, oraz ChPL Adcetris opublikowany przez FDA.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>ALCANZA*</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Takeda Pharmaceutical Company Ltd., Seattle Genetics Inc., Millennium Pharmaceuticals Inc</p>	<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wieloośrodkowe, - otwarte, - randomizowane, - dwuramienne, - hipoteza: <i>superiority</i>, - okres obserwacji: mediana 22,9 mies. (33,9 mies. w publikacji Horowitz 2017) - interwencje: Grupa BV: brentuksymab vedotindożylnie w dawce 1,8 mg/kg raz na 3 tygodnie, Grupa BX/MTX: beksaroten doustnie w dawce 300 mg/m² raz dziennie; lub metotreksat doustnie w dawce 5–50 mg raz na tydzień. <p>Inne:</p> <ul style="list-style-type: none"> - analizę przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (populacja mITT), z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów z obecnością ekspresji CD30; - większość punktów końcowych badania (w tym pierwszorzędowy punkt końcowy ORR4, i PFS) oceniała niezależna komisja, w ramach której trzech niezależnych ekspertów (dermatolog, radiolog, patolog/patomorfolog) dokonywało oceny na podstawie otrzymanych materiałów/próbek. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Uprzednio leczeni dorośli pacjenci (≥18 roku życia), z CTCL: pacjenci z MF uprzednio leczeni ≥1 terapią systemową lub pacjenci z pcALCL uprzednio 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 washout (z wyjątkiem 12-tygodniowego okresu washout w przypadku celowanej terapii immunologicznej opartej na przeciwciałach lub terapii immunoglobulinami lub innymi przeciwciałami monoklonalnymi), chyba że nie jest to wymagane w opinii badacza. <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa BV: 64 Grupa BX/MTX: 64</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ORR4 - długotrwała odpowiedź na leczenie, zdefiniowana jako obiektywna ogólna odpowiedź trwająca (od pierwszego do ostatniego pomiaru, w którym uzyskano odpowiedź trwającą co najmniej 4 miesiące) <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie (ORR, odpowiedź całkowita - CR, skórna odpowiedź wg kryteriów mSWAT), - PFS - przeżycie wolne od progresji, - EFS - czas wolny od zdarzeń, - DoR – czas trwania odpowiedzi na leczenie - TTNT - czas do następnego leczenia, - bezpieczeństwo terapii - jakość życia
<p>* Badanie ALCANZA: Prince 2017 (główna publikacja), raport NCT01578499, abstrakty konferencyjne (Kim 2017a, Kim 2017b, Kim 2017c, Horwitz 2017a, Horowitz 2017b, Prince 2017a), 2 raporty EMA, protokół badania ze strony producenta, oraz charakterystyka Adcetris opublikowana przez FDA</p> <p><u>Skróty:</u> BV – brentuksymab vedotin, BX – beksaroten, CR – odpowiedź całkowita, DoR – czas trwania odpowiedzi na leczenie, EFS - czas wolny od zdarzeń, MF – ziarniak grzybiasty, mITT – analiza za zmodyfikowaną intencją leczenia, MTX – metotreksat, ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi, pcALCL – pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek, PFS – (przeżycie wolne od progresji, TTNT - czas do następnego leczenia</p>			

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 3.2 oraz Aneksie B AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę ryzyka błędu systematycznego klinicznego badania randomizowanych włączonego do przeglądu systematycznego, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych z 2016 roku, wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w Cochrane Handbook.

Ocena ryzyka błędu systematycznego we włączonym do analizy badaniu przeprowadzona przez wnioskodawcę i analityków Agencji nie wykazała różnic. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową ocenę ryzyka błędu systematycznego we włączonym badaniu.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego włączonego badania wg Cochrane na podstawie AKL wnioskodawcy oraz według analityka Agencji

Badanie	Rodzaj błędu						
	Metoda randomizacji	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane nt. efektów	Selektywne raportowanie	Inne czynniki
ALCANZA	niskie ryzyko	niskie ryzyko	niskie ryzyko	niskie ryzyko	niskie ryzyko	niskie ryzyko	niskie ryzyko

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- brak stratyfikacji odnośnie do leczenia zastosowanego w grupie kontrolnej (BX/MTX), jednak przeprowadzona analiza w podgrupach wskazuje, że dla obu leków uzyskiwano podobne wyniki;
Komentarz Analityka: Nie jest jasne czy analiza w podgrupach była zgodna z protokołem badania.
- 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.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy, odnaleziono tylko jedno badanie RCT, (wg oceny wnioskodawcy i analityka Agencji posiada niskie ryzyko błędu systematycznego), a także brak jest badań skuteczności praktycznej.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- 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.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Jak zaznaczono w NICE 2019, użyty w badaniu kwestionariusz SKINDEX-29 służący do oceny jakości życia pacjentów ze schorzeniami skórnymi nie ujmuje w pełni obrazu wszystkich objawów skórnych i fizjologicznych u chorych z CTCL.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy skuteczności klinicznej wnioskodawcy.

Pełne wyniki są dostępne w AKL wnioskodawcy stanowiących załącznik do niniejszego opracowania. Wyniki, dla których wnioskodawca wskazał istotną różnicę pomiędzy grupami, zapisano pogrubioną czcionką.

Odpowiedź na leczenie

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu ALCANZA, czyli długotrwałą odpowiedź na leczenie trwającą co najmniej 4 miesiące (ORR4) uzyskał istotnie wyższy odsetek pacjentów w grupie BV w porównaniu od grupy BX/MTX, zarówno po 22,9 mies. obserwacji w ocenie niezależnej komisji, jak i w wydłużonej obserwacji badacza po 33,9 mies. Również odsetek całkowitych (CR) na leczenie uzyskało istotnie więcej pacjentów w grupie BV w porównaniu do BX/MTX po 22,9 mies. obserwacji.

Ponadto wykazano statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami na korzyść BV odnośnie odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie, w tym także skórną odpowiedź na leczenie. 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 (14,3 mies. vs 5,5 mies., $p < 0,001$; okres obserwacji 22,9 mies.). Wnioskodawca podaje, że ocena czasu trwania odpowiedzi na leczenie jest natomiast utrudniona przez znaczne różnice w liczebnościach pacjentów poddanych analizie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 14. Odpowiedź na leczenie, BV vs BX/MTX w terapii MF i pcALCL (ALCANZA)

Punkt końcowy	n/N (%)		BV vs BX/MTX		
	BV	BX/MTX	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. Całkowity DoR dla tego pacjenta, w tym po otrzymaniu GEM, wyniósł 4,8 mies.					
b) 1 pacjent z pcALCL 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 15. Odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji, BV vs BX/MTX w terapii MF i pcALCL (ALCANZA)

Punkt końcowy	n/N (%)		BV vs BX/MTX	
	BV	BX/MTX	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
MF				
Obiektywna odpowiedź na leczenie trwająca ≥ 4 mies. (ORR4)	24/48 (50%)	5/49 (10%)	4,90 [2,04; 11,78]	3 [2; 5]
Obiektywna 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]
pcALCL				
Obiektywna odpowiedź na leczenie trwająca ≥ 4 mies. (ORR4)	12/16 (75%)	3/15 (20%)	3,75 [1,31; 10,73]	2 [2; 4]
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	12/16 (75%)	5/15 (33%)	2,25 [1,04; 4,86]	3 [2; 11]

Punkt końcowy	n/N (%)		BV vs BX/MTX	
	BV	BX/MTX	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
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 16. Skórna odpowiedź na leczenie wg kryteriów mSWAT w ocenie badacza, BV vs BX/MTX w terapii MF i pcALCL (ALCANZA)

Punkt końcowy	n/N (%)		BV vs BX/MTX		
	BV	BX/MTX	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	Wartość p
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 17. Czas trwania odpowiedzi na leczenie i czas do następnej terapii, BV vs BX/MTX w terapii MF i pcALC (ALCANZA)

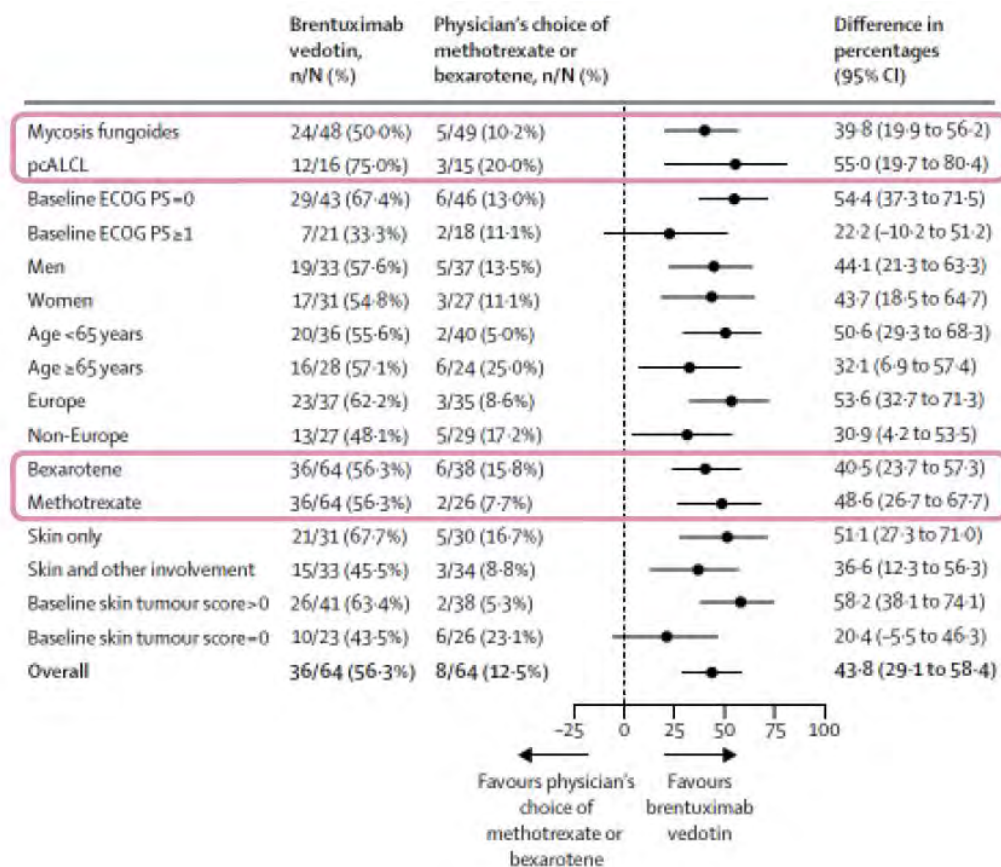
Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	BV		BX/MTX		BV vs BX/MTX	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
Ocena niezależnej komisji							
DoR^a	22,9 mies.	43	15,1 mies. [9,7; 25,5]	13	18,3 mies. [3,5; 18,4]	bd	bd
DoR (skórna)^b		47	20,6 mies. [14,1; 25,7]	19	18,3 mies. [3,5; 18,9]	bd	bd
Ocena badacza							
TTNT	22,9 mies.*	bd	14,3 mies. [12,5; 20,4]	bd	5,5 mies. [3,6; 7,2]	0,236 [0,145; 0,383]	<0,001
TTNT	33,9 mies.**	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. <i>duration of response</i>); DoR (skórna) – czas trwania odpowiedzi na leczenie – odpowiedź skórna (ang. <i>duration of skin response</i>); TTNT – czas do następnego leczenia (ang. <i>time to next treatment</i>)							
*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.							

Analiza w podgrupach

W ramach badania ALCANZA dla 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 w interpretacji wnioskodawcy oznacza, że przewaga BV nad BX/MTX dotyczy całej analizowanej populacji niezależnie od obecności (lub braku) testowanych charakterystyk.

Tabela 18. Analiza w podgrupach dla ORR4 w ocenie niezależnej komisji, BV vs BX/MTX w terapii MF i pcALC (ALCANZA)

Podgrupa	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 1. Analiza w podgrupach dla ORR4 w ocenie niezależnej komisji, BV vs BX/MTX w terapii MF i pcALCL (ALCANZA)

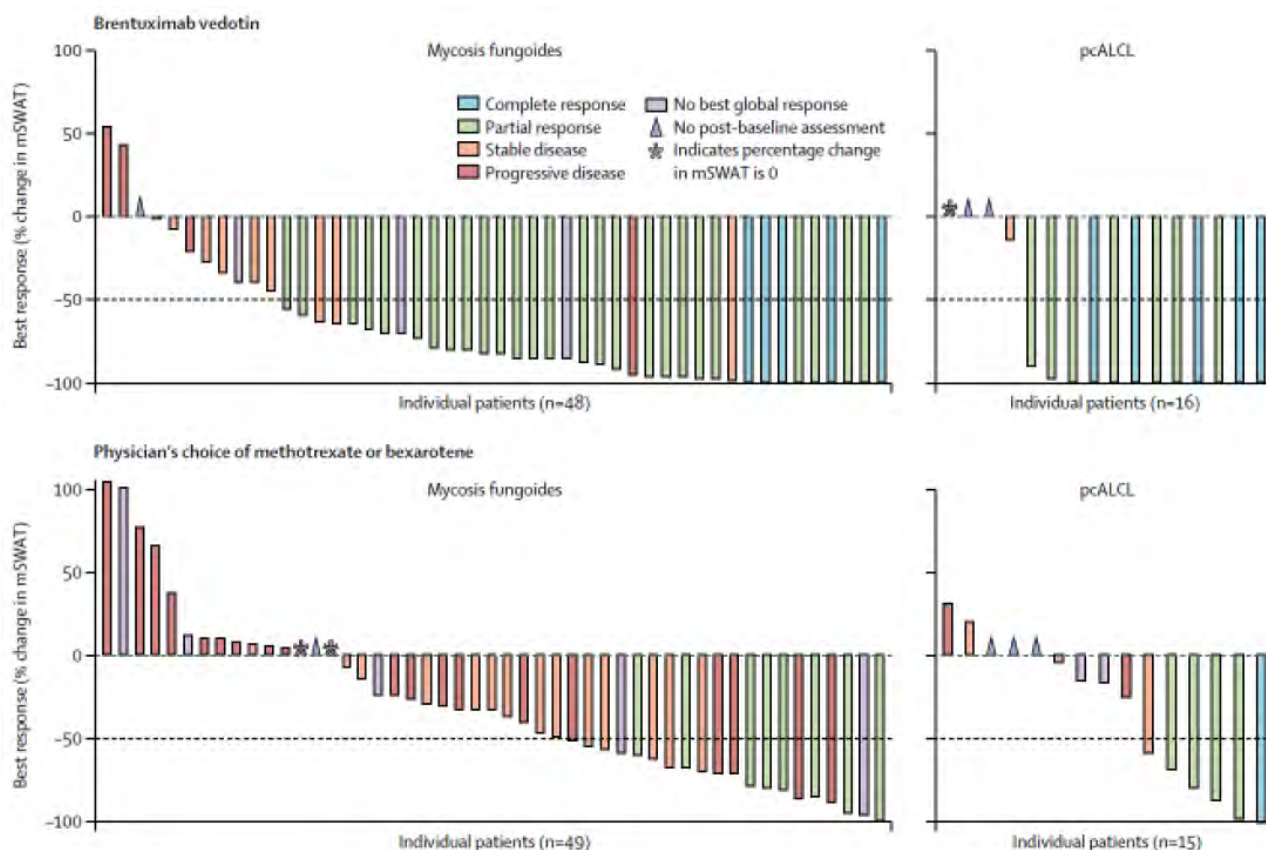
Redukcja wskaźnika mSWAT

Stosowanie BV w porównaniu z BX/MTX wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem nasilenia choroby ocenianym wg kryteriów mSWAT, zarówno w zakresie redukcji wskaźnika mSWAT o 100% jak i redukcji wskaźnika mSWAT o ≥50% w obu wnioskowanych wskazaniach.

Tabela 19. Redukcja wskaźnika mSWAT, BV vs BX/MTX w terapii MF i pcALCL (ALCANZA)

Punkt końcowy	n/N (%)		BV vs BX/MTX	
	BV	BX/MTX	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.
 mSWAT (ang. *modified Severity Weighted Assessment Tool*) – narzędzie oceny progresji, remisji zmian skórnych, i odpowiedzi na leczenie



Rysunek 2. Redukcja wskaźnika mSWAT w populacji pacjentów z MF CD30+ i pcALCL CD30+ (ALCANZA)

Przeżycie wolne od progresji choroby i przeżycie wolne od zdarzeń

Stosowanie BV powodowało istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) które było ponad 4-krotnie dłuższe niż u pacjentów stosujących BX/MTX, zarówno w ocenie badacza jak i niezależnej komisji.

Tabela 20. Przeżycie wolne od progresji, BV vs BX/MTX w terapii MF i pcALC (ALCANZA)

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
FDA ^b	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 21. Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji wg kryteriów EMA^a, BV vs BX/MTX w terapii MF i pcALC (ALCANZA)

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.

W grupie pacjentów leczonych BV w każdym punkcie czasu (6., 12., 18. oraz 24. miesiącu) od randomizacji estymowany odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby był wyższy niż w grupie BX/MTX. Ponadto, 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 22. Estymowanie odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji, BV vs BX/MTX w terapii MF i pcALC (ALCANZA)

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.).

W ocenie niezależnej komisji również czas wolny od zdarzeń (EFS, tj.: progresji choroby, wczesnego zaprzestania terapii z jakiegokolwiek powodu innego niż ukończenie maksymalnej liczby cykli leczenia, rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu) był istotnie dłuższy u pacjentów stosujących BV w porównaniu do grupy BX/MTX (HR = 0,285, $p < 0,0001$).

Tabela 23. Czas wolny od zdarzeń w ocenie niezależnej komisji, BV vs BX/MTX w terapii MF i pcALC (ALCANZA)

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 24. Estymowanie odsetki pacjentów z czasem wolnym od zdarzeń, BV vs BX/MTX w terapii MF i pcALC (ALCANZA)

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).

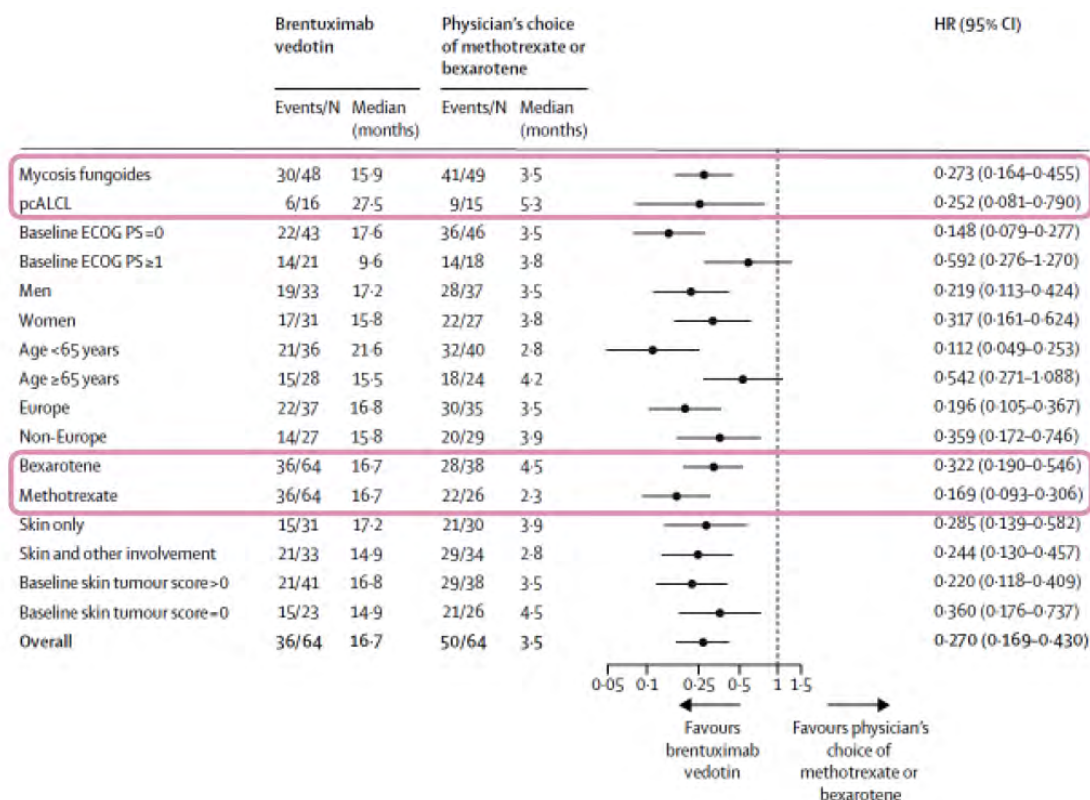
Analiza w podgrupach

W ramach badania ALCANZA dla punktu końcowego 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 w interpretacji wnioskodawcy oznacza, że przewaga BV nad BX/MTX dotyczy całej analizowanej populacji niezależnie od obecności (lub braku) testowanych charakterystyk.

Tabela 25. Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) w ocenie niezależnej komisji wg kryteriów EMA^a, BV vs BX/MTX w terapii MF i pcALC (ALCANZA)

Podgrupa		BX/MTX	
		HR [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Ogółem		0,270 [0,169; 0,430]	X
Podtyp CTCL	MF	0,273 [0,164; 0,455]	0,900
	pcALCL	0,252 [0,081; 0,790]	
Stosowana terapia	BX	0,322 [0,190; 0,546]	0,112
	MTX	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 3. Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) w ocenie niezależnej komisji, BV vs BX/MTX w terapii MF i pcALC (ALCANZA)

Jakość życia

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

Na podstawie wyników dla całego kwestionariusza Skindex-29 jak i jego podskali obejmującej ocenę objawów choroby stwierdzono istotny statystycznie wpływ leczenia BV na poprawę jakości życia pacjentów z CTCL w porównaniu do BX/MTX. U pacjentów leczonych BV w porównaniu z BX/MTX, wystąpiła także istotna klinicznie poprawa oceny stanu zdrowia w zakresie objawów (minimalna istotna klinicznie różnica wynosi 12,3 pkt), z różnicą względem grupy kontrolnej oszacowaną na -18,9 pkt.

W przypadku domen emocji i funkcjonowania również raportowano wyższą numerycznie poprawę w jakości życia pacjentów leczonych BV w porównaniu z BX/MTX, jednak ze względu na brak danych liczebności pacjentów nie przeprowadzono analizy statystycznej.

Tabela 26. Średnia maksymalna zmiana względem wartości początkowej wyników kwestionariusza Skindex-29 w skalach oceny jakości życia, BV vs BX/MTX w terapii MF i pcALC

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] ^b	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.
 SKINDEX-29 - Kwestionariusz składający się z 30 pytań obejmujący 3 skale: symptomy fizyczne, funkcjonowanie, emocje; Ocena wg 5-stopniowej skali odpowiedzi: nigdy, rzadko, czasem, często, cały czas; maksymalny wyn k to 100 pkt., poprawę oznacza wynik malejący.

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

Tabela 27. Średnia zmiana względem wartości początkowej wyników kwestionariusza FACT-G w ogólnej ocenie jakości życia, BV vs BX/MTX w terapii MF i pcALC

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.
 FACT-G - Kwestionariusz składający się z 27 stwierdzeń obejmujący 4 podskale funkcjonowania (fizyczne, społeczne/rodzinne, emocjonalne, poznawcze), składające się na ogólny wynik; Ocena wg 5-stopniowej skali odpowiedzi: 0 (wcale) do 4 (bardzo mocno); maksymalny wynik to 100 pkt., poprawę oznacza wynik rosnący.

Zaprzestanie terapii

Ryzyko zaprzestania terapii bez względu na przyczynę, a także z powodu progresji choroby było istotnie statystycznie mniejsze w grupie BV niż w grupie BX/MTX. Pacjenci z grupy BV znamienne statystycznie częściej zaprzestawali leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z grupą pacjentów leczonych BX/MTX. Wnioskodawca w AKL podkreśla, 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.).

Tabela 28. Zaprzestanie terapii, BV vs BX/MTX w terapii MF i pcALCL (ALCANZA)

Przyczyna zaprzestania terapii	n/N (%)		BV vs BX/MTX	
	BV	BX/MTX	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.

Szczegółowe wyniki badania ALCANZA znajdują się w Aneksie C. AKL wnioskodawcy (str. 68-78).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane

W grupie BV w porównaniu z BX/MTX istotnie statystycznie wyższe było ryzyko wystąpienia AE związanych z leczeniem oraz AE prowadzących do zaprzestania terapii. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami BV i BX/MTX 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.

Wnioskodawca w AKL podkreśla, 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.), a w toku badania ALCANZA nie wystąpiły nowe lub niespodziewane zdarzenia niepożądane, które odbiegałyby od tych poznanych już w ramach wcześniejszych badań klinicznych.

Tabela 29. Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, BV vs BX/MTX w terapii MF i pcALCL (ALCANZA)

Punkt końcowy	n/N (%)		BV vs BX/MTX	
	BV	BX/MTX	RR [95% CI]	NNT/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	57/66 (86%)	44/62 (71%)	1,22 [1,01; 1,47]	NNH = 6 [3; 72]
AE ≥ 3 . stopnia związane z leczeniem	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	9/66 (14%)	3/62 (5%)	2,82 [0,80; 9,93]	0,09 [-0,01; 0,19]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	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	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).

Neuropatia obwodowa wystąpiła wśród 67% pacjentów leczonych BV, tj. istotnie częściej niż w grupie BX/MTX, w tym neuropatia obwodowa 3. stopnia u 9% pacjentów. Nie stwierdzono przypadków neuropatii obwodowej 4 stopnia. W momencie ostatniej oceny (mediana okresu obserwacji 22,9 mies.) u 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 30. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania*, BV vs BX/MTX w terapii MF i pcALCL (ALCANZA)

Punkt końcowy	n/N (%)		BV vs BX/MTX		
	BV	BX/MTX	RR [95% CI]	RD/NNH/NNH [95% CI]	
Neuropatia obwodowa	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]

Punkt końcowy		n/N (%)		BV vs BX/MTX	
		BV	BX/MTX	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
	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
Hipertriglicerydemia	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]

ND – nie dotyczy; Mediana okresu obserwacji: 22,9 mies.; Mediana ekspozycji na leczenie BV vs BX/MTX: 8,8 mies. vs 2,5/3,7 mies.
 *Zdarzeniami niepożądanymi specjalnego zainteresowania były: neuropatia obwodowa (znana toksyczność u pacjentów leczonych BV) oraz hipertriglicerydemia (znana toksyczność u pacjentów leczonych BX).
 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.).

Spośród zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (raportowanych u ≥ 10 % pacjentów) w grupie BV w porównaniu z BX/MTX istotnie statystycznie wyższe było ryzyko wystąpienia: obwodowej neuropatii czuciowej, nudności, biegunki, wymiotów, łysienia, zmniejszonego apetytu, duszności, świądu i hipertriglicerydemii (szczegółowe wyniki znajdują się w Tabeli 21. na str. 34 AKL wnioskodawcy).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy weryfikacyjnej.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Adcetris

Bardzo częste ($\geq 1/10$) działania niepożądane obejmują: zakażenia i zarażenia pasożytnicze w postaci: zakażenie oraz zakażenie górnych dróg oddechowych; zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci: neutropenia; zaburzenia układu nerwowego w postaci: obwodowa neuropatia czuciowa oraz obwodowa neuropatia ruchowa; zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w postaci: kaszel oraz duszność; zaburzenia żołądka i jelit w postaci: nudności, biegunka, wymioty, zaparcia oraz ból brzucha; zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci: wysypka oraz świąd; zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej w postaci: ból stawów oraz ból mięśni; zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci: zmęczenie, gorączka, reakcje związane z podaniem wlewu; badania diagnostyczne w postaci: zmniejszenie masy ciała.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania zawarte w ChPL Adcetris dotyczą m.in.:

- Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

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

- **Zapalenie trzustki**

U pacjentów leczonych produktem Adcetris obserwowano ostre zapalenie trzustki łącznie z przypadkami zgonów.

Pacjentów należy objąć ścisłą obserwacją w kierunku pojawienia się lub nasilenia istniejącego bólu brzucha, który może wskazywać na ostre zapalenie trzustki. W każdym przypadku podejrzenia ostrego zapalenia trzustki należy przerwać podawanie produktu Adcetris. Jeżeli rozpoznanie ostrego zapalenia trzustki zostanie potwierdzone, należy zaprzestać stosowania produktu Adcetris.
- **Działanie toksyczne na płuca**

U pacjentów leczonych produktem Adcetris zgłaszano przypadki działania toksycznego na płuca, w tym zapalenia płuc, śródmiąższowych chorób płuc i zespołu ostrej niewydolności oddechowej. Niektóre ze zgłoszonych przypadków zakończyły się zgonem pacjenta. Chociaż nie ustalono związku przyczynowego z produktem Adcetris, nie można wykluczyć ryzyka działania toksycznego na płuca. W przypadku pojawienia się lub nasilenia istniejących objawów ze strony płuc (np. kaszel, duszność), należy niezwłocznie przeprowadzić ocenę diagnostyczną, a pacjentów objąć właściwym leczeniem. Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Adcetris w trakcie przeprowadzania oceny diagnostycznej oraz do uzyskania poprawy objawowej.
- **Zespół Stevens-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielenie naskórka**

Po podaniu produktu Adcetris zgłaszano wystąpienie zespołu Stevens-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielenia naskórka. Odnotowano przypadki śmiertelne. W przypadku wystąpienia zespołu Stevens-Johnsona lub toksycznego martwiczego oddzielenia naskórka podawanie produktu Adcetris należy przerwać i zastosować odpowiednie leczenie.
- **Powikłania żołądkowo-jelitowe**

U pacjentów leczonych produktem Adcetris zgłaszano powikłania żołądkowo-jelitowe, w tym niedrożność jelit, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, neutropeniczne zapalenie okrężnicy, nadżerki, owrzodzenia, perforacje i krwawienia. Niektóre z tych powikłań zakończyły się zgonem pacjenta. W przypadku pojawienia się nowych lub nasilenia istniejących objawów ze strony żołądka i jelit należy niezwłocznie przeprowadzić ocenę diagnostyczną i zapewnić właściwe leczenie.
- **Skórny chłoniak T-komórkowy CD30+**

Wielkość efektu terapeutycznego w podtypach chłoniaka skórny T-komórkowy CD30+ innych niż ziarniniak grzybiasty i pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T (pcALCL) nie jest wyraźnie widoczna z powodu braku dowodów o wysokiej jakości. W dwóch jednoramiennych badaniach 2 fazy oceniających produkt ADCETRIS aktywność choroby stwierdzono w takich podtypach, jak zespół Sezary'ego, grudkowatość limfoidalna i chłoniak skórny T-komórkowy o mieszanej histologii. Powyższe dane wskazują, że skuteczność i bezpieczeństwo stosowania można ekstrapolować na inne podtypy chłoniaka skórny T-komórkowy CD30+. Niemniej jednak, produkt leczniczy Adcetris należy stosować ostrożnie u innych pacjentów z chłoniakiem skórny T-komórkowy CD30+, po dokładnym rozważeniu stosunku potencjalnego ryzyka do korzyści w każdym indywidualnym przypadku.

Pozostałe ostrzeżenia dotyczą: ciężkich zakażeń i zakażeń oportunistycznych, reakcji związanych z podaniem wlewu, zespołu rozpadu guza, neuropatii obwodowej, toksyczności hematologicznej, gorączki neutropenicznej, hepatotoksyczności, hiperglikemii, zaburzeń czynności wątroby i nerek.

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie dodatkowych informacji i komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania BV na stronach: URPL, EMA, FDA, MHRA (nie podano daty wyszukiwania). W wyniku przeszukania nie zidentyfikowano komunikatów na stronach URPL, EMA, MHRA.

Agencja FDA wydała komunikat (FDA 2012) dotyczący ryzyka wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii podczas leczenia Adcetrisem. Ze względu na ciężkość schorzenia, które jest rzadkie ale może prowadzić do zgonu, wprowadzono nowe ostrzeżenie na ulotce pacjenta. Dodatkowo komunikat informuje o przeciwwskazaniu do stosowania BV w skojarzeniu z bleomycyną z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia toksyczności płucnej, (ostrzeżenie wprowadzono do ulotki pacjenta). W komunikacie FDA 2014 w ramach określenia potrzeby podjęcia działań regulacyjnych w związku z potencjalnym ryzykiem działania hepatotoksycznego BV, agencja FDA informuje o ujęciu w zapisach ulotki pacjenta/ChPL hepatotoksyczności będąc w trakcie oceny tego problemu.

W ramach wyszukiwania własnego analitycy Agencji, przeprowadzonego w dniu 24.05.2019 r., nie odnaleziono żadnych informacji i komunikatów bezpieczeństwa dotyczących BV na stronach URPL, FDA oraz EMA.

4.3. Komentarz Agencji

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przeprowadził ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Adcetris w leczeniu dorosłych pacjentów ze skórnymi chłoniakami T-komórkowymi: MF oraz pcALCL. Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Adcetris we wnioskowanym wskazaniach wskazał BX, jako główny komparator w MF, a także MTX jako główny komparator w pcALCL oraz dodatkowy w MF.

Ograniczeniem analizy jest dostępność tylko jednego niezaślepionego badania RCT oraz brak badań dla oceny efektywności rzeczywistej. Włączone do analizy badanie ALCANZA jest badaniem o niskim ryzyku błędu w zakresie ocenianych punktów zarówno wg oceny wnioskodawcy jak i analityków Agencji.

W badaniu brak jest możliwości wyodrębnienia wyników dla podgrupy pacjentów z pcALCL leczonej MTX oraz dla podgrupy pacjentów z MF leczonej BX oraz leczonej MTX, ponieważ dostępne są wyniki dla całej grupy kontrolnej tj. BX/MTX. Wnioskodawca na podstawie przeprowadzonej analizy 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.

Dodatkowo, jak zaznaczono w NICE 2019, użyty w badaniu kwestionariusz SKINDEX-29 służący do oceny jakości życia pacjentów ze schorzeniami skórnymi nie ujmuje w pełni obrazu wszystkich objawów skórnych i fizjologicznych u chorych z CTCL.

W wyniku wyszukiwania zarówno wnioskodawca jak i analitycy Agencji nie odnaleźli opublikowanych przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania BV w leczeniu MF i pcALCL.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztowej produktu leczniczego Adcetris (BV, brentuksymab vedotin) w terapii dorosłych pacjentów ze skórny chłoniakiem T-komórkowym (CTCL, ang. *Cutaneous T-cell lymphoma*), tj. ziarniniakiem grzybiastym (MF, ang. *Mycosis fungoides*) lub pierwotnie skórny chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek T (pcALCL, ang. *Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma*) z obecnością ekspresji antygenu CD30, uprzednio leczonych przynajmniej jedną terapią systemową.

Analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*). Dodatkowo w arkuszu kalkulacyjnym wnioskodawcy dostępne są wyniki analizy kosztów-efektywności.

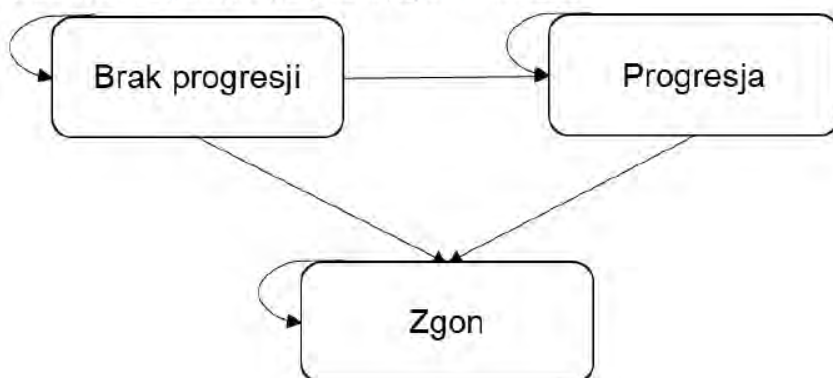
W analizie uwzględniono porównanie interwencji badanej (brentuksymab vedotin, preparat Adcetris, podawany we wlewie dożylnym w dawce 1,8 mg/kg masy ciała raz na 3 tyg.) z beksarotenenem (BX) oraz metotreksatem (MTX) podawanymi doustnie zgodnie z zarejestrowanymi schematami dawkowania. Wyniki dla porównania BV vs BX należy odnosić w warunkach polskich do subpopulacji pacjentów z MF, natomiast wyniki dla porównania BV vs MTX przede wszystkim do subpopulacji z pcALCL. Dodatkowo przedstawiono wyniki dla łącznego komparatora BX/MTX.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy przy uwzględnieniu współpłacenia za leki, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego. W ramach kategorii kosztowych uwzględnionych w analizie, koszty ponoszone są przez pacjenta jedynie w przypadku prednizolonu stosowanego w ramach schematu CHOP po progresji choroby, a wyniki analizy z perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej są niemal identyczne. W związku z tym w niniejszej AWA przedstawiono wyłącznie wyniki z perspektywy NFZ.

Model skonstruowano jako model kohortowy przy uwzględnieniu 42-letniego horyzontu czasowego (który został utożsamiony z horyzontem dożywnym) i tygodniowej długości cyklu. Model zakłada, że czas przebywania pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia jest zdeterminowany przez krzywe przeżycia wolnego od progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) określone dla ocenianych leków.

W modelu wyróżniono następujące stany: „brak progresji choroby”, „progresja choroby” oraz „zgon” (Rysunek 1). Do każdego stanu w modelu przypisano użyteczność odzwierciedlającą jakość życia pacjentów w danym stanie. Koszty oraz efekty kliniczne związane z zastosowaniem analizowanych terapii wyznaczono przy uwzględnieniu czasu spędzonego w danym stanie, kosztu danego stanu oraz przypisanej mu użyteczności.

Rysunek 1.
Schemat struktury modelu – przejścia między stanami zdrowia



W momencie rozpoczęcia symulacji 100% modelowanej kohorty pacjentów przyporządkowane zostaje do stanu „brak progresji choroby”. W kolejnych cyklach analizy, w stanie „brak progresji”, pozostaje odsetek kohorty wejściowej równy odsetkowi osób, u których nie wystąpiła progresja choroby zgodnie z krzywą PFS. Do stanu

„progresja choroby” przypisany zostaje odsetek osób wyznaczony jako różnica wartości pomiędzy krzywą OS a krzywą PFS, natomiast pozostała część kohorty zostaje przypisana do stanu „zgon”. Do każdego stanu przypisano koszty oraz użyteczności stanu zdrowia.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji ustalono w oparciu o wyniki uwzględnionego w analizie klinicznej badania ALCANZA . W ramach niniejszej oceny analizowano następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji choroby (krzywe PFS),
- przeżycie całkowite (krzywe OS),
- występowanie zdarzeń niepożądanych (AEs, ang. *adverse events*).

Uwzględnione koszty

Koszty leków

- Koszty wnioskowanego leku - cenę zbytu netto preparatu Adcetris uzyskano od Wnioskodawcy
- Jednostkowe koszty komparatorów i leków stosowanych po progresji choroby (beksaroten, metotreksat - postać doustna, gemcytabina, cyklofosfamid, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, winkrystyna, prednizolon

koszty komparatorów oraz leków uwzględnionych w ramach leczenia po progresji choroby wyznaczono na podstawie aktualnie obowiązującego wykazu leków refundowanych (WLR), zaczerpniętych z serwisu IkarPro jako średnia cena za mg substancji czynnej ważona liczbą sprzedanych jednostek (mg) w okresie 05.2017-04.2018 r.

w ramach perspektywy NFZ oszacowano koszty, jakie ponosi NFZ za mg poszczególnych leków na podstawie całkowitych kwot refundacji oraz liczby sprzedanych opakowań raportowanych w komunikatach DGL. Średnie koszty analizowanych leków zostały wyznaczone w oparciu o dane za okres 05.2017 – 04.2018 jako iloraz całkowitej kwoty refundacji i łącznej sprzedaży liczby opakowań.

Koszty podania leków

Koszt podania BV przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 75/2018/DGL zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowego [DGL 75/2018]. Założono, że podanie odbywać się będzie w ramach świadczenia *Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*, którego wycena jest identyczna jak dla świadczenia „*Hospitalizacja związana z wykonaniem programu*”, przy założeniu długości hospitalizacji równej 1 dzień. Wg zapisu proponowanego PL przed każdym podaniem leku wykonywane są: badanie podmiotowe i przedmiotowe, morfologia krwi z rozmazem, stężenie kreatyniny, poziom aktywności aminotransferaz (AspAT, AIAT) oraz stężenie glukozy. Założono, że wymienione badania rozliczane są w ramach świadczenia związanego z podaniem leku i nie generują dodatkowych kosztów.

Beksaroten podawany jest pacjentom w formie tabletek w ramach programu lekowego B.66: *Leczenie beksarotenem ziarniniaka grzybiastego lub zespołu Sezary’ego*. Zgodnie z ChPL Targretin leczenie beksarotenem powinien rozpocząć i prowadzić wyłącznie lekarz specjalista z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z CTCL [ChPL Targretin]. W związku z tym przyjęto, że pierwsze podanie leku nastąpi w ramach świadczenia: *Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu* [DGL 68/2018]. Kolejne opakowania przepisywane będą pacjentom w trakcie wizyt kontrolnych wykonywanych w ramach monitorowania terapii w programie lekowym. W związku z tym kolejne podania leku nie powodują powstawania kosztów (pacjent przyjmuje tabletki w domu).

Koszt podania leków z katalogu chemioterapii przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 56/2018/DGL zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [DGL 56/2018]. Przyjęto, że podanie leków w postaci iniekcji będzie rozliczone procedurą: *Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A*. Odnośnie do leków podawanych

doustnie założono, że pierwsze podanie leku nastąpi w ramach świadczenia: *Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią*. Następnie leki te przepisywane będą pacjentom w trakcie wizyt kontrolnych wykonywanych w ramach monitorowania terapii, więc nie będą generować dodatkowych kosztów związanych z podaniem.

Zgodnie z komunikatem DGL NFZ [DGL 2017], niektórzy świadczeniodawcy (zaliczeni do sieci szpitali i dodatkowo zaliczeni do poziomu szpitali ogólnopolskich, szpitali onkologicznych lub pulmonologicznych) realizujący świadczenia w zakresie chemioterapii (tylko w tym zakresie) mają zwiększoną wycenę świadczeń o 20%. W związku z tym, aby wycenić świadczenia w zakresie chemioterapii, wyznaczono średni mnożnik dla wszystkich świadczeniodawców – niezależnie od tego czy są w sieci czy nie. Odsetek szpitali z sieci szpitali wśród wszystkich szpitali wykonujących świadczenia związane z chemioterapią oszacowano na 50,6%. Dodatkowa wycena świadczeń w przeliczeniu dla wszystkich świadczeniodawców wynosi 0,10, zatem koszt poszczególnych świadczeń jest mnożony przez 1,10.

Koszty kwalifikacji i monitorowania

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym założono, że tygodniowy koszt kwalifikacji i monitorowania będzie o 20% wyższy w porównaniu do analizy podstawowej (Scenariusz K-2).

Koszt monitorowania leczenia beksarotenem określono w oparciu o wycenę procedury: *Diagnostyka w programie leczenia beksarotenem ziarniniaka grzybiastego lub zespołu Sezary'ego* dostępnej w ramach katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych zgodnie z zarządzeniem 75/2018/DGL [DGL 75/2018].

Założono, że monitorowanie leczenia lekami z katalogu chemioterapii odbywa się w ramach świadczenia: *Okresowa ocena skuteczności chemioterapii* (na podstawie zarządzenia 56/2018/DGL [DGL 56/2018]). Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ ocena nie może odbywać się częściej niż 1 raz na miesiąc oraz nie rzadziej niż 1 raz na 3 miesiące. Przyjęto zatem, że wizyty monitorujące odbywają się średnio co 2 miesiące. W obliczeniach uwzględniono zwiększoną o 20% wycenę świadczeń dla świadczeniodawców zaliczonych do sieci szpitali i dodatkowo do poziomu szpitali ogólnopolskich, szpitali onkologicznych lub pulmonologicznych.

Dla BV i BX założono, że w przypadku zakończenia leczenia tymi lekami (zgodnie z krzywymi ToT) i dalszego pozostawiania w stanie „brak progresji” (zgodnie z krzywymi PFS) naliczane są koszty monitorowania jak dla leków z katalogu chemioterapii.

Koszty leczenia działań niepożądanych

W analizie uwzględniono występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych (stopnia 3.-4.). Przyjęto, że ich leczenie wiąże się z hospitalizacją. Koszty leczenia analizowanych zdarzeń wyznaczono w oparciu o średnią wartość hospitalizacji raportowaną w ramach statystyk JGP (dane za rok 2016, w statystykach JGP za rok 2017 brak danych dotyczących wartości hospitalizacji) [Informator NFZ]. Wyboru grup JGP dokonano w oparciu o przypisane do nich kody ICD-10, tak by w możliwie największym stopniu odpowiadały one rozpatrywanym działaniom niepożądanym. W przypadku, gdy do rozliczenia hospitalizacji przyjęto więcej niż jedną grupę JGP, wyznaczono średni koszt ważony liczbą hospitalizacji poszczególnych grup.

Bezpieczeństwo terapii w analizie ekonomicznej modelowano na podstawie danych z badania ALCANZA. Na potrzeby analizy wyodrębniono tylko działania stopnia 3.-4. raportowane u przynajmniej 5% pacjentów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z włączeniem do analizy klinicznej randomizowanego badania klinicznego, w którym wykazano wyższość stosowania wnioskowanej technologii (BV) nad komparatorem (BX/MTX), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

W przyjętym horyzoncie czasowym, wartość ceny zbytu netto dla opakowania BV, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania BV zamiast komparatora jest równy progowi¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynoszą:

[Redacted text block]

¹ 139 953 zł

Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *Probabilistic Sensitivity Analysis*) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC, ang. *Cost-Effectiveness Acceptability Curve*) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.



Analiza jednokierunkowa

Wartości parametrów podlegające zmianom w poszczególnych scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości zestawiono w poniższej tabeli. W obrębie każdego scenariusza parametry nieprzedstawione w poniższym zestawieniu przyjmują takie wartości, jak w analizie podstawowej.

Tabela 33. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości
H-1	Horyzont czasowy (42 lata)	25 lat
D-1	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych
CH-1	Masa ciała pacjentów (72,51 kg), powierzchnia ciała pacjentów (1,84 m2)	58,01 kg – spadek o 20% 1,47 m2 – spadek o 20%
CH-2		87,01 kg – wzrost o 20% 2,20 m2 - wzrost o 20%
E-1	Łączne dane dla BX i MTX w zakresie ToT oraz PFS, TTST	Dane dla BX i MTX w zakresie ToT oraz PFS, TTST analizowane oddzielnie
U-1	Estymowane użyteczności dla BX i MTX uwzględniono łącznie	Estymowane użyteczności uwzględniono osobno dla każdej interwencji
U-2	Estymowane użyteczności dla BX i MTX uwzględniono łącznie	Obserwowane użyteczności dla BX i MTX uwzględniono łącznie
U-3	Brak spadków użyteczności związanych z występowaniem AEs	Uwzględniono spadki użyteczności związane z występowaniem AEs
S-1	Leczenie w ramach kolejnej linii trwa przez określony czas i jest modelowane w oparciu o krzywą TTST.	Leczenie w ramach kolejnej linii trwa przez określony czas i jest modelowane w oparciu o krzywą PFS
S-2		Leczenie w ramach kolejnej linii trwa od progresji do zgonu pacjenta
K-2	Koszt kwalifikacji i monitorowania terapii BV (74,00 zł tygodniowo)	88,80 zł – wzrost o 20%
K-3	Koszty działań niepożądanych (2 137,80 zł, 2 193,10 zł, 4 041,65 zł dla odpowiednio anemii, świądu i hipertriglicydemii)	1 068,90 zł, 1096,55 zł, 2 020,83 zł – spadek o 50%
K-4		4 275,60 zł, 4 386,21 zł, 8 083, 39 zł – wzrost o 100%
K-5	Koszt opieki terminalnej (2 257, 26 zł)	1128,63 zł – spadek o 50%
K-6		4514,52 zł – wzrost o 100%

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Patrz Rozdział 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywni
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W opinii analityka Agencji, wybrana technika analityczna, dobór komparatorów, horyzont czasowy, typ i struktura modelu nie budzą zastrzeżeń.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Kluczowe założenia modelu, tj. dotyczące różnicy efektu klinicznego, użyteczności stanów zdrowia i najważniejszych kosztów – ich zasadności, aktualności, wiarygodności, poprawności doboru, poprawności ekstrakcji nie budzą zastrzeżeń.

Natomiast wątpliwości budzi fakt nieuwzględnienia w ramach modelowania działań niepożądanych obwodowej neuropatii czuciowej oraz zmęczenia. Działania te występowały w ramieniu BV w badaniu ALCANZA z 5% częstotliwością w st. 3, a wnioskodawca założył wyodrębnienie działań stopnia 3.-4. Raportowanych u przynajmniej 5% pacjentów w którymkolwiek z ramion.

Z wyjątkiem powyższego przypadku, zakres pozostałych uwzględnionych w modelu danych nie budzi zastrzeżeń.

Najbardziej wrażliwe dane wejściowe, których modyfikacja ma wpływ na wyniki to dyskontowanie oraz krzywa OS dla BV.

W ocenia analityka Agencji zakres parametrów w analizie wrażliwości i ich wartości są prawidłowe.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń, wnioskodawca przeprowadził systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

Walidacja zewnętrzna

W celu przeprowadzenia walidacji zewnętrznej, wnioskodawca poszukiwał badań obserwacyjnych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami modelu. Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych umożliwiających przeprowadzenie walidacji zewnętrznej wykorzystanego w niniejszej analizie modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała istotnych ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Ponadto nie zidentyfikowano istotnych zmian w obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, które miały miejsce po złożeniu wniosku refundacyjnego. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji, wnioskodawca przeszukał w sposób systematyczny bazę MEDLINE oraz Cochrane pod kątem odnalezienia analiz ekonomicznych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami modelu. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono publikacji umożliwiających przeprowadzenie walidacji konwergencji wykorzystanego w niniejszej analizie modelu.

Poniżej zamieszczono ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę:

- Ze względu na konstrukcję badania ALCANZA, nie dysponowano wynikami dla podgrupy pacjentów z pcALCL leczonej MTX ani dla podgrupy pacjentów z MF leczonej BX oraz leczonej MTX. W badaniu dostępne są wyniki dla całej grupy kontrolnej tj. BX/MTX. Niemniej jednak wyniki analizy klinicznej wskazują, że przewaga BV nad BX/MTX w populacji łącznej badania (MF i pcALCL) zachowana jest również dla subpopulacji MF i pcALCL (dane dla ORR4 i PFS), a rodzaj zastosowanego leczenia nie ma wpływu na uzyskiwane wyniki. Zdaniem wnioskodawcy zasadne jest wnioskowanie dla ww. podgrup w oparciu o wyniki dla całej populacji włączonej do badania ALCANZA.
- Ze względu na konstrukcję badania ALCANZA, tj. brak stratyfikacji ze względu na stosowaną terapię w ramieniu komparatora (BX, MTX), w analizie uwzględniono łączne dane dla BX i MTX w zakresie PFS, ToT i TTST. Niemniej jednak wyniki analizy klinicznej wskazują, że przewaga BV nad BX/MTX zachowana jest również dla porównania z BX i MTX traktowanymi oddzielnie (dane dla ORR4 i PFS). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wspomniane dane oddzielnie dla BX i MTX. Dodatkowo w aneksie przedstawiono wyniki dla porównania BV vs BX/MTX (komparator łączny).
- Dane dotyczące OS z badania ALCANZA są niedojrzałe, większość pacjentów z obu ramion badania na koniec okresu obserwacji wciąż żyła. Ponadto w badaniu dozwolone było przechodzenie pacjentów na terapię BV w przypadku niepowodzenia terapii BX / MTX (tzw. *cross-over*). W związku z tym ekstrapolacja krzywych OS z badania ALCANZA uwzględniona w analizie obarczona jest niepewnością. Przeprowadzono analizę wrażliwości w omawianym zakresie.
- W wyniku przeszukania systematycznego dotyczącego użyteczności nie odnaleziono dodatkowych danych możliwych do implementacji w modelu, w związku z czym nie było możliwe przeprowadzenie analizy wrażliwości w oparciu o zewnętrzne źródła danych. Niemniej jednak jakość życia oceniano w badaniu ALCANZA z wykorzystaniem kwestionariuszy EQ-5D i Skindex-29, a autorzy modelu ekonomicznego przeprowadzili analizę tych danych, celem wyznaczenia modelu regresji umożliwiającego estymowanie użyteczności stanów zdrowia na potrzeby analizy ekonomicznej. W analizie podstawowej uwzględniono estymowane wartości użyteczności, a dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości w oparciu o dostępne zestawy użyteczności wyznaczone na podstawie danych z badania ALCANZA (dane estymowane / obserwowane w badaniu, dane łącznie / oddzielnie dla BX i MTX).

W opinii analityka Agencji ww. ograniczenia należy mieć na uwadze interpretując wyniki analizy ekonomicznej. Analityk nie zidentyfikował innych ograniczeń analizy.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin) w terapii dorosłych pacjentów ze skórnym chłoniakiem T-komórkowym (CTCL), tj. ziarniniakiem grzybiastym (MF) lub pierwotnie skórnym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek T (pcALCL) z obecnością ekspresji antygenu CD30, uprzednio leczonych przynajmniej jedną terapią systemową.

Przedstawiono wyłącznie wyniki z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) co wnioskodawca uzasadnia tym, że koszty ponoszone są przez pacjenta jedynie w przypadku prednizolonu stosowanego w ramach schematu CHOP po progresji choroby, wyniki analizy z perspektywy NFZ i perspektywy NFZ + pacjent są niemal identyczne (plik obliczeniowy analizy umożliwia wygenerowanie wyników z perspektywy NFZ + pacjent).

W analizie wnioskodawca uwzględnił 3-letni horyzont czasowy, poczynawszy od [REDAKTOWANE], podyktowany założeniami analizy dotyczącymi rozpowszechnienia BV, które dopiero w 3. roku analizy osiąga docelowy poziom 100%.

Przedstawiono dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący przedstawia obecną sytuację, w której produkt leczniczy Adcetris nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Scenariusz nowy zakłada sytuację, [REDAKTOWANE]

Dodatkowo w analizie przedstawiono analizę wrażliwości, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegały parametry, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzuje się największą niepewnością, takie jak: tempo napływu pacjentów, liczebność populacji docelowej (wariant minimalny i maksymalny), rozpowszechnienie BV w scenariuszu nowym, masa i powierzchnia ciała pacjentów, [REDAKTOWANE]

Wnioskowany lek będzie przejmował udziały beksarotenu i metotreksatu. W 2022 roku wnioskodawca prognozuje przejęcie 100% ich udziałów.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Źródła danych wykorzystanych do oszacowania populacji obejmowały: Główny Urząd Statystyczny, Krajowy Rejestr Nowotworów, AWA dla produktu Targretin, analiza wpływu na budżet dla produktu Targretin, badania epidemiologiczne (Gałązka 2007, Szumera-Ciećkiewicz 2014, Scarisbrick 2015, Sokołowska-Wojdyło 2018 oraz Gru 2018).

Rozpowszechnienie BV w nowym scenariuszu wnioskodawca założył na podstawie rozpowszechnienia BV w ramach programu lekowego B.77, w którym wg sprawozdania NFZ dot. realizacji programów lekowych, w pierwszym roku funkcjonowania tego programu rozpowszechnienie wyniosło ok 100%. W związku z powyższym założono, że rozpowszechnienie BV w ocenianym wskazaniu będzie również na wysokim poziomie, i w pierwszym roku funkcjonowania projektowanego PL rozpowszechnienie BV kształtować się będzie na poziomie 85%, rosnąc w kolejnych latach do wartości 100% w 2021 roku. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wariant, w którym rozpowszechnienie BV wynosi 100% już od pierwszego roku analizy.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe (źródło: AE wnioskodawcy; nie dotyczy kosztów leków):

- koszty leków (źródło: dane wnioskodawcy, obwieszczenie MZ, IkarPro),
- koszty podania leków,

- koszt kwalifikacji i monitorowania terapii,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia kolejnej linii (po progresji choroby),

koszty opieki terminalnej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	154 (PL B.77)		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (w nawiasach osobno MF i pcALCL)	■ ■	■ ■	■ ■

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria	Wariant A			Wariant B		
	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek
Wariant A						
Wzrost	■	■	■	■	■	■
Waga	■	■	■	■	■	■
Wiek	■	■	■	■	■	■
Wariant B						
Wzrost	■	■	■	■	■	■
Waga	■	■	■	■	■	■
Wiek	■	■	■	■	■	■

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Kategoria odpłatności w analizie jest zgodna z wnioskiem i spełnia kryteria ustawowe określone dla danej kategorii odpłatności (art. 14 ustawy o refundacji). Przyjęto, że lek zostanie włączony do istniejącej grupy limitowej (grupa 1142.0 Brentuksymab vedotin) i podejście to jest zasadne, biorąc pod uwagę przepisy art. 15 ustawy o refundacji.

Brak uwag analityka do konstrukcji modelu.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzuje się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (A, B, etc.). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

Parametry uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów: wariant A - tempo napływu pacjentów, wariant B - liczebność populacji docelowej, wariant C - rozpowszechnienie BV w scenariuszu nowym, wariant D - masa ciała pacjentów i powierzchnia ciała pacjentów, wariant E - [redacted] wariant F - uwzględnienie wydatków na BV we wszystkich refundowanych wskazaniach (wnioskowane wskazanie, PL B.77). Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości zamieszczono w Tabeli 38 w BIA wnioskodawcy.

Na podstawie wyników analizy wrażliwości określono wariant minimalny (wariant B1) i maksymalny (wariant B2) dla całkowitych wydatków inkrementalnych oszacowanych w analizie. Oba warianty dotyczą zmiany parametrów determinujących wielkość populacji docelowej: odsetka pacjentów z CTCL po przynajmniej jednej linii leczenia systemowego oraz odsetka pacjentów z CD30 wśród pacjentów z MF. [redacted]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Ponadto nie zidentyfikowano istotnych zmian w obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, które miały miejsce po złożeniu wniosku refundacyjnego. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu Adcetris ze środków publicznych nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego. Zidentyfikowano inną analizę przeprowadzoną dla komparatora – beksarotenu z 2014 roku, jednak obejmowała ona tylko jedno z dwóch analizowanych wskazań – ziarniniaka grzybiastego, stąd porównanie analiz może być utrudnione.

Poniżej zamieszczono ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę. W opinii analityka Agencji, należy mieć je na uwadze, interpretując jej wyniki.

- Ograniczenia analizy ekonomicznej, w związku z wykorzystaniem danych z tej analizy i przyjęciem analogicznych założeń w zakresie modelowania kosztów, są również ograniczeniami niniejszej analizy.
- Oszacowania liczebności populacji docelowej obarczone są niepewnością ze względu na wykorzystanie danych dotyczących odsetka pacjentów po niepowodzeniu leczenia systemowego oraz odsetka pacjentów z CD30+ wśród pacjentów z MF, których wartości zostały ustalone na podstawie opinii ekspertów. Przeprowadzono analizę wrażliwości w omawianym zakresie.
- W oszacowaniach liczby nowych pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do PL dla BV uwzględniono dane KRN dotyczące liczby diagnozowanych pacjentów z CTCL z lat 2020-2022. W rzeczywistości nowi pacjenci będą pacjentami zdiagnozowanymi w latach wcześniejszych (i zgodnie z danymi KRN ich liczba byłaby mniejsza niż w latach 2020-2022), co nie zostało uwzględnione ze względu na brak odpowiednich danych dotyczących przesunięcia czasowego (diagnoza choroby -> moment spełnienia kryteriów włączenia do PL dla BV). Nie uwzględniono również śmiertelności w okresie od diagnozy do momentu spełnienia kryteriów włączenia do PL dla BV. W efekcie uwzględniona w analizie liczba nowych pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do PL dla BV może być przeszacowana, co jest założeniem konserwatywnym.
- Tempo napływu pacjentów, którzy potencjalnie będą spełniać kryteria kwalifikacji do PL dla BV już w chwili wdrożenia PL, przyjęto na podstawie założeń arbitralnych. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.

W analizie przyjęto, że rok ma 52 tygodnie, co pozostaje bez istotnego wpływu na wyniki analizy.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zgodnie z przedstawioną przez wnioskodawcę analizą racjonalizacyjną (AR),

-

. Wejście do refundacji tańszego odpowiednika spowoduje obniżenie wydatków płatnika publicznego w rozważanych grupach limitowych przy jednoczesnym neutralnym wpływie na wydatki ponoszone przez świadczeniobiorców.

W związku z zapisami ustawy refundacyjnej urzędowa cena zbytu odpowiednika nie może być wyższa niż 75% tej ceny dla jedynego leku refundowanego w danym wskazaniu, w AR wnioskodawcy założono konserwatywnie, że obniżka ta będzie wynosić dokładnie 25%.

Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej wskazują, że przedstawione rozwiązanie wygeneruje oszczędności wystarczające na pokrycie wydatków wynikających z objęcia refundacją leku Adcetris we wnioskowanych wskazaniach. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy racjonalizacyjnej.

Tabela 38

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspert dr hab. n. med. Marek Hus, Konsultant Wojewódzki w dz. hematologii nie zgłasza uwag do zapisów proponowanego programu lekowego.

W opinii analityków Agencji, należałoby rozważyć połączenie wnioskowanego programu „Brentuksymab vedotin w leczeniu skórno-łoniaka T-komórkowego (ICD10 C 84)” z istniejącym programem B.77 „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)” obejmującym leczenie brentuksymabem. Wymaga to jednak ujednoczenia zapisów obu programów.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Adcetris (brentuksymab vedotin) we wskazaniach MF oraz pcALCL przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 28.05.2019 przy zastosowaniu słów kluczowych *adcetris*, *brentuximab vedotin*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne i 1 rekomendacja negatywna. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na to że wnioskowane wskazania są chorobami rzadkimi, i istnieje potrzeba wprowadzania dodatkowych terapii dla pacjentów z CTCL. Rekomendacja negatywnych została wystawiona ze względów formalnych (SMC 2018). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 39. Rekomendacje refundacyjne dla Adcetris (brentuksymab vedotin)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2019	Nawrotowy lub oporny na leczenie CTCL CD30+ (MF \geq IIB, pcALCL, SS), u dorosłych pacjentów którzy wcześniej stosowali \geq 1 linię terapii systemowej	Pozytywna rekomendacja BV jest rekomendowany jako opcja leczenia CTCL CD30+ którzy przeszli \geq 1 linię terapii systemowej, tylko gdy: - mają MF w stopniu \geq IIB, pcALCL, zespół Sezary'ego, oraz - firma dostarcza brentuximab vedotin zgodnie z umową handlową. Dowody z badań klinicznych wskazują, że BV jest lepszy niż MTX lub BX pod względem odsetka odpowiedzi i wydłużenia czasu życia bez nasilenia choroby. Ponieważ analiza kosztów-efektywności opiera się na danych pochodzących od osób z określonymi podtypami zaawansowanej choroby, BV jest zalecany tylko dla tych podtypów.
HAS 2019	Nawrotowy lub oporny na leczenie CTCL CD30+ (MF, pcALCL, zespół Sezary'ego), u dorosłych pacjentów którzy wcześniej stosowali \geq 1 linię terapii systemowej.	Pozytywna rekomendacja Komisja ocenia korzyść produktu Adcetris na ważną. Adcetris zapewnia niewielką poprawę (ASMR IV – możliwe finansowanie nawet przy wyższej cenie niż komparatory) w porównaniu z BX i niską dawką MTX we wskazaniu MF i pcALCL CD30+ u dorosłych po \geq 1 linii wcześniejszego leczenia systemowego
PBAC 2018	nawrotowy lub oporny na leczenie CTCL CD30+, u pacjentów którzy wcześniej stosowali terapię systemową.	Pozytywna rekomendacja Ocena pozytywna BV w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie CTCL CD30+. Rekomendacja PBAC opiera się m.in. na ocenie kosztów-efektywności która jest akceptowalna dla podtypów CTCL (MF, pcALCL i zespole Sezary'ego)
SMC 2018	leczenie CTCL CD30+ u dorosłych pacjentów którzy wcześniej stosowali \geq 1 linię terapii systemowej	Rekomendacja negatywna ze względów formalnych

Dodatkowo odnaleziono informację opublikowaną przez Der Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA 2018) o zatwierdzonym zakresie stosowania BV w leczeniu dorosłych pacjentów z CTCL CD30+ po co najmniej jednym wcześniejszym leczeniu ogólnoustrojowym z 2018 roku. Zakres dodatkowej korzyści oceniono jako niski.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 40. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Nie wskazano	Nie
Belgia	100%	Nie wskazano	Tak
Bułgaria	100%	Nie wskazano	Tak
Chorwacja	100%	Nie wskazano	Nie
Cypr	100%	Nie wskazano	Nie dotyczy
Czechy	Nie dotyczy	Nie wskazano	Nie dotyczy
Dania	100%	Nie wskazano	Nie
Estonia	100%	Nie wskazano	Tak
Finlandia	100%	Nie wskazano	Nie
Francja	100%	Nie wskazano	Tak
Grecja	100%	Nie wskazano	Tak
Hiszpania	100%	Nie wskazano	Nie
Holandia	100%	Nie wskazano	Nie
Irlandia	100%	Nie wskazano	Tak
Islandia	100%	Nie wskazano	Nie
Liechtenstein	100%	Nie wskazano	Nie
Litwa	100%	Nie wskazano	Nie
Luksemburg	100%	Nie wskazano	Nie
Łotwa	Nie dotyczy	Nie wskazano	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie wskazano	Nie dotyczy
Niemcy	100%	Nie wskazano	Nie
Norwegia	100%	Nie wskazano	Nie
Portugalia	100%	Nie wskazano	Tak
Rumunia	100%	Nie wskazano	Tak
Słowacja	100%	Nie wskazano	Tak
Słowenia	100%	Nie wskazano	Nie
Szwajcaria	100%	Nie wskazano	Nie
Szwecja	100%	Nie wskazano	Nie
Węgry	100%	Nie wskazano	Tak
Wielka Brytania	100%	Nie wskazano	Nie
Włochy	100%	Nie wskazano	Tak

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Adcetris jest finansowany w 28 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). We wszystkich krajach w których produkt leczniczy jest refundowany poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. We wniosku brak jest informacji na temat ograniczeń finansowania. W 11 krajach stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

Dodatkowo 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], skórną obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR odpowiedź skórna) w ocenie badacza (RR = 2,47 [1,65; 3,71]), oraz wydłużenia czasu do następnego leczenia (TTNT) w ocenie badacza (HR = 0,335 [0,218; 0,515]).

Stosowanie BV powodowało istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) które było ponad 4-krotnie dłuższe niż u pacjentów stosujących BX/MTX, zarówno w ocenie badacza jak i niezależnej komisji. Również analiza czasu wolnego od zdarzeń (EFS) w ocenie niezależnej komisji wykazała istotną statystycznie przewagę BV nad BX/MTX (HR = 0,285 [0,189; 0,429]).

W ramach badania ALCANZA dla punktu końcowego ORR4 i PFS przeprowadzono analizę w podgrupach wyodrębnionych ze względu na podtyp CTCL i stosowaną terapię w ramieniu BX/MTX, a więc w subpopulacjach odpowiadających populacji docelowej. W wyniku przeprowadzonych analiz nie stwierdzono interakcji pomiędzy podgrupami, co w interpretacji wnioskodawcy oznacza, że przewaga BV nad BX/MTX dotyczy całej analizowanej populacji niezależnie od obecności (lub braku) testowanych charakterystyk.

W ocenie jakości życia w ramach skali Skindex-29 wykazano istotną klinicznie przewagę BV nad BX/MTX odnośnie do oceny stanu zdrowia w zakresie objawów (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.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu ALCANZA spośród zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia w grupie BV w porównaniu z BX/MTX istotnie statystycznie wyższe było ryzyko wystąpienia: obwodowej neuropatii czuciowej, nudności, biegunki, wymiotów, łysienia, zmniejszonego apetytu, duszności, świądu i hipertriglicydemii. W grupie BV w porównaniu z BX/MTX istotnie statystycznie wyższe było ryzyko wystąpienia AE związanych z leczeniem oraz AE prowadzących do zaprzestania terapii.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania zawarte w ChPL Adcetris dotyczą m.in. postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii, zapalenia trzustki, działania toksycznego na płuca, zespołu Stevens-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielenia naskórka, powikłań żołądkowo-jelitowych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W związku z włączeniem do analizy klinicznej randomizowanego badania klinicznego, w którym wykazano wyższość stosowania wnioskowanej technologii (BV) nad komparatorem (BX/MTX), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Wpływ na budżet płatnika publicznego**Uwagi do zapisów programu lekowego**

Analitycy Agencji zauważają, że należałoby rozważyć połączenie wnioskowanego programu „Brentuksymab vedotin w leczeniu skórno-łoniaka T-komórkowego (ICD10 C 84)” z istniejącym programem B.77 „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)” obejmującym leczenie brentuksymabem. Wymaga to jednak ujednoczenia zapisów obu programów.

Ekspert kliniczny nie zgłosił uwag do zaproponowanego programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (NICE 2019, HAS 2019, PBAC 2018) i 1 rekomendacja negatywna (SMC 2018). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na to, że wnioskowane wskazania są chorobami rzadkimi, i istnieje potrzeba wprowadzania dodatkowych terapii dla pacjentów z CTCL. Rekomendacja negatywnych została wystawiona ze względów formalnych.

Uwagi dodatkowe

Brak dodatkowych uwag.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Przeгляд systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku, tj. kryteria selekcji nie zawierają kryterium odnoszącego się do sprawności kwalifikowanych pacjentów w wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG, tak jak jest to wskazane w opisie programu lekowego (§ 4. ust. 2 pkt 1).	?	<p>Odpowiedź wnioskodawcy: Kryteria selekcji w przeglądzie systematycznym są spójne z populacją docelową wskazaną we wniosku i programie lekowym oraz zostały skonstruowane tak, by odnaleźć wszystkie publikacje obejmujące te populacje. Odnalezione badanie ALCANZA w pełni odpowiada populacji docelowej odnośnie do stanu sprawności chorych wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG (100% pacjentów z badania miało stopień sprawności 0-2)</p> <p>Komentarz oceniającego Uwaga nie dotyczy faktu włączenia badania ALCANZA do przeglądu systematycznego, gdyż w opinii Agencji zostało ono włączone poprawnie. Uwaga dotyczy precyzyjnego określenia kryterium włączenia odnoszącego się do populacji, tak by odzwierciedlało populację kwalifikującą się do wnioskowanego programu lekowego. Przedłożona strategia wyszukiwania umożliwiła odnalezienie wszystkich publikacji obejmujących wnioskowaną populację.</p>
Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. Analizy: ekonomiczna i wpływu na budżet zawierają dokument bez wskazania autorów tj. anonimowe ankiety pt. „Ankiety eksperckie - aktualna praktyka kliniczna MF i pCALCL w Polsce” (§ 8. pkt 2).	TAK	Wnioskodawca uzupełnił dane autorów

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Nie zidentyfikowano niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Horowitz 2017a	Horwitz SM, et al. 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). <i>Blood</i> 2017; 130(Suppl 1):1509–1509.
Horowitz 2017b	Horwitz S, et al. 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. <i>Hematological Oncology</i> 2017; 35(S2):245-247.
Kima 2017a	Kim YH, et al. Brentuximab vedotin vs physician's choice in CTCL patients from the phase 3 ALCANZA study: Analysis of outcomes by CD30 expression. <i>Hematological oncology. Conference: 14th international conference on malignant lymphoma palazzo dei congressi</i> 2017; 35:77–78.
Kim 2017b	Kim YH, et al. Brentuximab vedotin demonstrates superior activity to standard therapy in CD30-expressing (CD30+) cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) in the randomized phase 3 ALCANZA study. <i>J Invest Dermatol</i> 2017; 137(5):S45.
Kim 2017c	Kim YH, et al. Outcomes by CD30 expression in patients with CTCL receiving brentuximab vedotin (BV) vs physician's choice (PC) in the Phase 3 ALCANZA study. <i>JCO</i> 2017; 35(15_suppl):7517–7517.
Prince 2017	Prince HM, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. <i>Lancet</i> 2017; 390(10094):555–566.
Prince 2017a	Prince HM, et al. Patient-Reported Outcomes and Quality of Life in Patients with Cutaneous T Cell Lymphoma: Results from the Phase 3 Alcanza Study. <i>Hematological Oncology</i> 2017; 35(S2):247–248.
NCT01578499	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01578499?show_locs=Y [data dostępu: 22.05.2019].
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AHS 2018	Alberta Health Services, Clinical Practice Guideline LYHE-002 Version 11, Lymphoma, Effective Date: July 2018
BAD 2018	Glison D., Whittaker S.J., Child F.J. et al., British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous lymphomas 2018, <i>British Journal of Dermatology</i> (2019) 180, pp496–526
ESMO 2018	Willemze R., Hodak E., Zinzani P.L. et al., Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> 29 (Supplement 4): iv30–iv40, 2018 https://www.g-ba.de/beschluesse/3397/ [dostęp: 28.05.2019]. https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/wexsservlet?genericsearch_param.start_date%3A0=19&genericsearch_param.start_date%3A1=09&genericsearch_param.start_date%3A2=2018&genericsearch_param.stop_date%3A0=19&genericsearch_param.stop_date%3A1=09&genericsearch_param.stop_date%3A2=2018&%28page.navid%3Ddetailsearchlisttodetailsearchlistupdateresetpage%29=Dokumente+anzeigen&genericsearch_param.fulltext=BAnz+AT+19.09.2018+B3 [dostęp: 28.05.2019].
G-BA 2018	https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/wexsservlet?genericsearch_param.start_date%3A0=19&genericsearch_param.start_date%3A1=09&genericsearch_param.start_date%3A2=2018&genericsearch_param.stop_date%3A0=19&genericsearch_param.stop_date%3A1=09&genericsearch_param.stop_date%3A2=2018&%28page.navid%3Ddetailsearchlisttodetailsearchlistupdateresetpage%29=Dokumente+anzeigen&genericsearch_param.fulltext=BAnz+AT+19.09.2018+B3 [dostęp: 28.05.2019].
Grupa polskich ekspertów 2018	Sokołowska-Wojdyło M., Walewski J., Jędrzejczak W.W. et al., Stanowisko polskich ekspertów dotyczące zastosowania leku brentuksymab vedotin w leczeniu chorych na pierwotne chłoniaki skóry CD30+, <i>Hematologia</i> , 2018, tom 9, nr 2, 83–89
HAS 2019	https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2963333/fr/adcetris [dostęp: 28.05.2019].
NCCN 2019	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Primary Cutaneous Lymphomas, Version 2.2019 – December 17, 2018
NICE 2019	https://www.nice.org.uk/guidance/ta577 [dostęp: 28.05.2019].
PBAC 2018	http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-11/files/brentuximab-vedotin-psd-november-2018.pdf [dostęp: 28.05.2019].
PLRG 2010	Sokołowska-Wojdyło M., Lech-Marańda E., Placek W. et al., Leczenie pierwotnych chłoniaków skóry. Rekomendacje Sekcji Chłoniaków Skóry Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG), <i>Onkol. Prak. Klin.</i> 2010; 6, 1: 29–47
PTD 2017	Sokołowska-Wojdyło M., Maj J., Robak E. et al., Primary cutaneous lymphomas – diagnostic and therapeutic guidelines of the Polish Dermatological Society, <i>Dermatol Rev/Przegl Dermatol</i> 2017, 104, 243–268
PTOK 2013	Sokołowska-Wojdyło M., Pierwotne Chłoniaki Skóry http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_27_Pierwotne_chloniaki_skory_20130301.pdf (data dostępu: 09.05.2019 r.)
SMC 2018	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/brentuximab-vedotin-adcetris-non-submission-smc2098/ [dostęp: 28.05.2019].
Pozostałe publikacje	
ChPL Adcetris	Charakterystyka Produktu Leczniczego Adcetris (03.2019)
ChPL Targretin	Charakterystyka produktu leczniczego Targretin (04.2018)

DGL 2017	Komunikat DGL z dnia 1 grudnia 2017r. w sprawie rozliczania świadczeń produktami rozliczeniowymi przez szpitale ogólnopolskie, szpitale onkologiczne lub pulmonologiczne. http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosciocentrali/komunikat-dgl,7078.html (16.4.2018).
DGL 56/2018	Zarządzenie Nr 56/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 25 czerwca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-562018dgl,6775.html (18.7.2018).
DGL 68/2018	Zarządzenie Nr 68/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 lipca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej. http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-682018dgl,6792.html (17.7.2018).
DGL 75/2018	Zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej. http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-752018dgl,6799.html (10.8.2018).
DSOZ 74/2018	Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-742018dsoz,6798.html (10.8.2018).
FDA 2012	https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-new-boxed-warning-and-contraindication-adcetris-brentuximab-vedotin [dostęp: 24.05.2019].
FDA 2014	https://www.fda.gov/drugs/fda-adverse-event-reporting-system-faers/potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event-reporting-system-5 [dostęp: 24.05.2019].
Gałązka 2007	Gałązka K, Szpor J, Maryniak R, Olszewski W, Mioduszevska O, Stachura J. (2007) Incidence of lymphomas in Poland. The national register data for 2006. Pol. J. Pathol. Off. J. Pol. Soc. Pathol. 58(3):199–206.
Gru 2018	Gru A, Kim J, Pulitzer M, Guitart J, Battistella M, S. Wood G, 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 Sezary Syndrome: A Multi-institutional and International Pathology Study. Am. J. Surg. Pathol. 42:1.
Gruber 2016	Gruber J., Tupkowska M., Dębicka M et al., Pierwotnie skórnym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek T CD30+, ALK(-), https://podyplomie.pl/dermatologia/22076_pierwotnie-skorny-chloniak-anaplastyczny-z-duzych-komorek-t-cd30-a-k (dostęp: 08.05.2019 r.)
IKARpro	IKAR pro. Dostęp: http://ikarpro.pl/ (17.4.2018).
Informator NFZ	Informator o umowach NFZ. Dostęp: https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/ (17.4.2018).
Nafees 2008	Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. (2008) Health state utilities for non small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes 6:84.
Opinia Rady Przejrzystości nr 217/2017 z dnia 24.07.2017 r.	Opinia Rady Przejrzystości nr 217/2017 z dnia 24 lipca 2017 roku w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w schemacie dawkowania leku Adcetris (Brentuximabum vedotinum) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)” poprzez zróżnicowanie opisu dawkowania w zależności od wieku pacjenta.
Ossa 2007	Ossa DF, Briggs A, McIntosh E, Cowell W, Littlewood T, Sculpher M. (2007) Recombinant erythropoietin for chemotherapy-related anaemia: economic value and health-related quality-of-life assessment using direct utility elicitation and discrete choice experiment methods. Pharmacoeconomics 25(3):223–237.
Polakiewicz-Gilowska 2010	Polakiewicz-Gilowska A., Mrochen-Domin I., Nowara E., Ziarniak grzybiasty — opis przypadku i przegląd piśmiennictwa, Onkol. Prak. Klin. 2010; 6, 4: 195–201
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 96 z dnia 05.08.2013 r.	Rekomendacja nr 96/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Adcetris, brentuksymab vedotin, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, w ramach programu lekowego: leczenie chłoniaków CD 30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 83 z dnia 28.10.2015 r.	Rekomendacja nr 83/2015 z dnia 28 października 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin), 50 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiołka, w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”
Scarisbrick 2015	55. Scarisbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, Quagliano 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 Sezary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 33(32):3766–3773.
Sokołowska-Wojdyło 2018	Sokołowska-Wojdyło M, Walewski J, Jędrzejczak WW, Robak T, Prochorec-Sobieszek M, Zaucha JM, Jankowska-Konsur A, Słowińska M, Chmielowska E, Rudnicka L, Giebel S. (2018) Stanowisko polskich ekspertów dotyczące zastosowania leku brentuksymab vedotin w leczeniu chorych na pierwotne chłoniaki skóry CD30+. Hematologia 9(2):83–89.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 136 z dnia 26.10.2015 r.	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 136/2015 z dnia 26 października 2015 roku w sprawie oceny leku Adcetris (brentuksymab vedotin) kod EAN: 5909991004545, w ramach programu lekowego: „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 150 z dnia 05.08.2013 r.	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 150/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Adcetris (brentuksymab vedotin), EAN: 5909991004545 we wskazaniu „Leczenie chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”
Szumera-Ciećkiewicz 2014	Szumera-Ciećkiewicz A, Gałązka K, Szpor J, Rymkiewicz G, Jesionek-Kupnicka D, Gruchała A, Ziarkiewicz-Wroblewska B, Poniatońska-Broniek G, Demczuk S, Prochorec-Sobieszek M. (2014) Distribution of lymphomas in Poland according to World Health Organization classification: analysis of 11718 cases from National Histopathological Lymphoma Register project - the Polish Lymphoma Research Group study. Int. J.Clin. Exp. Pathol. 7(6):3280–3286.

Strony internetowe

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/adcetris> (data dostępu: 07.05.2019 r.)

https://www.csioz.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf (data dostępu: 08.05.2019 r.)

15. Załączniki

Załącznik 1. Wykaz leków refundowanych we wnioskowanych wskazaniach

Załącznik 2. Uzgodniony projekt programu lekowego

Załącznik 1. Wykaz leków refundowanych we wnioskowanych wskazaniach

Tabela 42. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanych wskazaniach

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym, Refundacja we wskazaniach: C 84.0 ziarniniak grzybiasty oraz C84.5 inne i nieokreślone chłoniaki T*							
1003.0, Bleomycinum							
Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiol.po 10 ml	05909990946983	97,20	102,06	102,06	bezpłatny	0
1005.0, Carboplatinum							
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	260,28	273,29	273,29	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	39,96	41,96	41,96	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	102,06	107,16	107,16	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	18,25	19,16	19,16	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	173,88	182,57	182,57	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	24,62	25,85	25,85	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990450022	45,90	48,20	48,20	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990450039	139,32	146,29	146,29	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990662753	186,84	196,18	196,18	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	36,72	38,56	38,56	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	104,76	110,00	110,00	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	12,74	13,38	13,38	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	131,76	138,35	138,35	bezpłatny	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990477425	41,90	44,00	44,00	bezpłatny	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990477432	102,28	107,39	107,39	bezpłatny	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990477418	24,84	26,08	26,08	bezpłatny	0
1099.0, Chlorambucilum							
Leukeran, tabl. powł., 2 mg	25 szt.	05909990345618	241,48	253,55	253,55	bezpłatny	0
1008.0, Cisplatinum							
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	72,36	75,98	75,98	bezpłatny	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	9,03	9,48	9,48	bezpłatny	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	42,12	44,23	44,23	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	6,26	6,57	6,57	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	62,64	65,77	65,77	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	31,32	32,89	32,89	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990838752	17,28	18,14	18,14	bezpłatny	0
1009.0, Cladribinum							
Biodribin, roztwór do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990713417	493,34	518,01	518,01	bezpłatny	0

1010.1, Cyclophosphamidum inj.							
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.po 75 ml	05909990241019	54,96	57,71	57,71	bezpłatny	0
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990240913	14,58	15,31	11,54	bezpłatny	0
1010.2, Cyclophosphamidum p.o.							
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	72,52	76,15	76,15	bezpłatny	0
1011.1, Cytarabinum							
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990640188	8,42	8,84	8,84	bezpłatny	0
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990181216	42,12	44,23	44,23	bezpłatny	0
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990181223	84,24	88,45	88,45	bezpłatny	0
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	05909990624935	168,48	176,90	176,90	bezpłatny	0
Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol. z prosz.	05909990314614	83,16	87,32	87,32	bezpłatny	0
Cytosar, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 fiol.z prosz. + 1 amp.z rozp.	05909990154715	11,03	11,58	11,58	bezpłatny	0
Cytosar, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. z prosz. (+ rozp.)	05909990314515	41,77	43,86	43,86	bezpłatny	0
1011.2, Cytarabinum depocyte							
DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990219278	6318,00	6633,90	6633,90	bezpłatny	0
1012.0, Dacarbazinum							
Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	151,20	158,76	158,76	bezpłatny	0
Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	151,20	158,76	158,76	bezpłatny	0
Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	302,40	317,52	317,52	bezpłatny	0
Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	75,60	79,38	79,38	bezpłatny	0
1014.1, Doxorubicinum							
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990471027	36,72	38,56	38,56	bezpłatny	0
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990471010	10,93	11,48	11,48	bezpłatny	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990429011	8,64	9,07	9,07	bezpłatny	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990614837	82,08	86,18	86,18	bezpłatny	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990614844	164,16	172,37	172,37	bezpłatny	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990429028	41,04	43,09	43,09	bezpłatny	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	30,24	31,75	31,75	bezpłatny	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991030599	16,20	17,01	17,01	bezpłatny	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	120,96	127,01	127,01	bezpłatny	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	6,70	7,04	7,04	bezpłatny	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	61,56	64,64	64,64	bezpłatny	0
1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum							

Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	2 zest. po 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest.po 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów)	05909990213559	4212,00	4422,60	4422,60	bezpłatny	0
1015.0, Epirubicinum							
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909991104313	27,00	28,35	28,35	bezpłatny	0
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909991104337	270,00	283,50	283,50	bezpłatny	0
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909991104344	540,00	567,00	567,00	bezpłatny	0
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909991104320	135,00	141,75	141,75	bezpłatny	0
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990796403	328,32	344,74	344,74	bezpłatny	0
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990796397	82,08	86,18	86,18	bezpłatny	0
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990796373	16,42	17,24	17,24	bezpłatny	0
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990796380	43,20	45,36	45,36	bezpłatny	0
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991029869	164,16	172,37	172,37	bezpłatny	0
Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990752515	128,50	134,93	134,93	bezpłatny	0
1016.0, Etoposidum							
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	20,52	21,55	21,55	bezpłatny	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	41,04	43,09	43,09	bezpłatny	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	82,08	86,18	86,18	bezpłatny	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	12,31	12,93	12,93	bezpłatny	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	30,13	31,64	31,64	bezpłatny	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 12,5 ml	05909991198138	28,08	29,48	29,48	bezpłatny	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	60,37	63,39	63,39	bezpłatny	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	11,88	12,47	12,47	bezpłatny	0
1017.2, Fludarabinum p.o.							
Fludara Oral, tabl. powl., 10 mg	20 szt. (4 blist.po 5 szt.)	05909991183325	1663,74	1746,93	1746,93	bezpłatny	0
Fludarabine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909991262365	135,00	141,75	141,75	bezpłatny	0
Fludarabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909991226329	135,00	141,75	141,75	bezpłatny	0
1020.0, Gemcitabinum							
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. o poj. 10 ml (200 mg)	05909990775200	18,36	19,28	19,28	bezpłatny	0
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. o poj. 50 ml (1000 mg)	05909990775224	67,50	70,88	70,88	bezpłatny	0
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol.po 2000 mg	05909990818143	124,20	130,41	130,41	bezpłatny	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990976089	81,00	85,05	85,05	bezpłatny	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990976096	118,80	124,74	124,74	bezpłatny	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990976072	17,82	18,71	18,71	bezpłatny	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990976102	162,00	170,10	170,10	bezpłatny	0

Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990871032	102,60	107,73	107,73	bezpłatny	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990870998	27,00	28,35	28,35	bezpłatny	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990871049	205,20	215,46	215,46	bezpłatny	0
1023.0, Ifosfamidum							
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	120,42	126,44	126,44	bezpłatny	0
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	217,62	228,50	228,50	bezpłatny	0
1024.2, Interferonum alfa recombinatum 2a							
Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 3 mln j.m./0,5 ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml + igła	05909990465118	44,60	46,83	46,83	bezpłatny	0
Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 6 mln j.m./0,5 ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml + igła	05909990465316	89,21	93,67	93,67	bezpłatny	0
Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 9 mln j.m./0,5 ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml + igła	05909990465415	133,81	140,50	140,50	bezpłatny	0
1024.3, Interferonum alfa recombinatum 2b							
IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doz.po 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	05909990858118	302,10	317,21	317,21	bezpłatny	0
IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1 doz.po 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	05909990858217	503,49	528,66	528,66	bezpłatny	0
1098.0, Melphalanum							
Alkeran, tabl. powl., 2 mg	25 szt.	05909990283514	292,04	306,64	306,64	bezpłatny	0
1027.0, Mercaptopurinum							
Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990186112	21,06	22,11	22,11	bezpłatny	0
1028.2, Methotrexatum inj							
Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990333936	378,00	396,90	396,90	bezpłatny	0
1028.3, Methotrexatum p.o							
Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	05909990453924	32,36	33,98	33,98	bezpłatny	0
Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 szt.	05909990453726	8,09	8,49	8,49	bezpłatny	0
Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg	50 szt.	05909990453825	16,18	16,99	16,99	bezpłatny	0
1033.0, Pegaspargasum							
Oncaspar, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji, 750 j.m./ml	1 fiol. proszku	00642621070989	7203,06	7563,21	7563,21	bezpłatny	0
1037.0, Thiotepa							
Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05909990893553	3499,20	3674,16	3674,16	bezpłatny	0
Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 15 mg	1 fiol.	05909990893546	577,80	606,69	551,12	bezpłatny	0
1100.0, Tioguaninum							
Lanvis, tabl., 40 mg	25 szt.	05909990185214	677,70	711,59	711,59	bezpłatny	0
1041.0, Vincristinum							
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	25,38	26,65	26,65	bezpłatny	0
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	124,20	130,41	130,41	bezpłatny	0
1126.0, Pleryksafor							
Mozobil, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 1,2 ml	05909990728473	25142,40	26399,52	26399,52	bezpłatny	0

1141.0, Mitoxantronum							
Mitoxantron Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991238872	216,00	226,80	226,80	bezpłatny	0
Mitoxantron Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991238896	118,80	124,74	113,40	bezpłatny	0
Mitoxantron-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991018269	324,00	340,20	226,80	bezpłatny	0
C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazanym określonym stanem klinicznym Refundacja we wskazaniu C84.5 inne i nieokreślone chłoniaki T*							
1115.0, Bendamustyna							
Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	05909991198183	1620,00	1701,00	1701,00	bezpłatny	0
Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	05909991198145	486,00	510,30	425,25	bezpłatny	0
Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (100 mg)	05902020241508	2587,68	2717,06	1701,00	bezpłatny	0
Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (25 mg)	05902020241492	646,92	679,27	425,25	bezpłatny	0
Bendamustine Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	1 fiol. 100 mg	05909991296186	518,40	544,32	340,20	bezpłatny	0
Bendamustine Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	1 fiol. 25 mg	05909991296179	129,60	136,08	85,05	bezpłatny	0
Bendamustine STADA, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	05909991242022	1620,00	1701,00	1701,00	bezpłatny	0
Bendamustine STADA, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	05909991242039	405,00	425,25	425,25	bezpłatny	0
Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	05909991267285	864,00	907,20	907,20	bezpłatny	0
Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	05909991267292	216,00	226,80	226,80	bezpłatny	0
Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	05909990802234	4890,24	5134,75	1701,00	bezpłatny	0
Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	05909990802210	1222,56	1283,69	425,25	bezpłatny	0
B. Leki dostępne w ramach programu lekowego Refundowane we wskazaniu C84.0 Ziarniniak grzybiasty							
1129.0, Beksaroten							
Targretin, kaps. miękkie, 75 mg	100 kaps.	05909990213504	5454,00	5726,70	5726,70	bezpłatny	0
* Istnieją wątpliwości dotyczące przypisania jednostki chorobowej pcALCL do kodu C84.5 Inne nie określone chłoniaki z komórek T							
Skróty:							
CHB – cena hurtowa brutto, PO – poziom odpłatności, UCZ – urzędowa cena zbytu, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, WLF – wysokość limitu finansowania							