

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 1.0



**BRENTUKSYMAB VEDOTIN (ADCETRIS®) W LECZENIU
PACJENTÓW Z CHŁONIAKIEM HODGKINA (CHŁONIAKIEM
ZIARNICZYM) CD30+, U KTÓRYCH WYSTĘPUJE ZWIĘKSZONE
RYZYSKO NAWROTU LUB PROGRESJI CHOROBY PO ASCT**

████████████████████
████████████████
██████████████

HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 29 stycznia 2019 roku.

W dniu 5 marca 2019 roku dokument został uzupełniony o opublikowane 28 lutego 2019 roku najnowsze wytyczne praktyki klinicznej dla wskazania będącego przedmiotem analizy.

[Redacted text block]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

[Redacted text block]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Takeda Pharma

Ul. Prosta 68
00-838 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP	7
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	7
1.2. Uzasadnienie celu analiz	7
2. PROBLEM ZDROWOTNY	9
2.1. Definicja i klasyfikacja	9
2.2. Epidemiologia i obciążenie społeczno-ekonomiczne	10
2.2.1. Epidemiologia – chłoniak Hodgkina	10
2.2.2. Epidemiologia – autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych i czynniki ryzyka	13
2.2.3. Obciążenie społeczno-ekonomiczne	14
2.3. Etiologia i patogenezę oraz czynniki ryzyka rozwoju choroby	15
2.4. Rozpoznanie	16
2.5. Ocena stopnia zaawansowania	18
2.6. Obraz kliniczny, przebieg choroby, powikłania	20
2.7. Rokowanie i czynniki ryzyka progresji choroby	21
2.8. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii	22
2.9. Postępowanie medyczne	24
3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ	26
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	28
4.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce	28
4.2. Rekomendacje agencji HTA	28
5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA	30
6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO	31
6.1. Populacja docelowa	31
6.2. Interwencja	31
6.3. Komparatory	31
6.4. Punkty końcowe	31
6.5. Metodyka badań	32
7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPARATORÓW	33
7.1. Brentuksymab vedotin	33

Indeks skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych / autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku (<i>Autologous stem cell transplantation</i>)
bd	Brak danych
BV	Brentuksymab vedotin (<i>Brentuximab vedotin</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CD30+	Obecność ekspresji antygenów różnicowania komórkowego/kompleksu różnicowania (CD, ang. cluster of differentiation) (<i>Cluster of differentiation</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologiczne (<i>European Society for Medical Oncology</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
HL	Chłoniak Hodgkina (chłoniak ziarniczny) (<i>Hodgkin's lymphoma</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IWG	Międzynarodowa Grupa Robocza (<i>International Working Group</i>)
Komórki H	Komórki Hodgkina
Komórki H/RS	Komórki Hodgkina oraz komórki Reed i Sternberga
Komórki RS	Komórki Reed i Sternberga
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NCCN	Narodowa Sieć Ośrodków Onkologicznych w USA (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)

PET	Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (<i>Positron emission tomography</i>)
PET-TK	Pozytonowa tomografia emisyjna sprzężona z tomografią komputerową
PFS	Przeżycie wolne od progresji (czas od randomizacji do progresji lub zgonu) (<i>Progression-free survival</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
TK	Tomografia komputerowa
TNF/TNF-α	Czynnik martwicy guza / Czynnik martwicy guza typu alfa (<i>Tumor necrosis factor / Tumor necrosis factor alfa</i>)
TTST/TTSST	Czas do otrzymania kolejnej terapii (<i>Time to subsequent treatment / time to second subsequent treatment</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie produktu leczniczego Adcetris® (BV, brentuksymab vedotin) w terapii pacjentów z chłoniakiem Hodgkina (HL, ang. *Hodgkin's lymphoma*, chłoniak ziarniczny) z obecnością ekspresji CD30 (CD30+), u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT (ASCT, ang. *autologous stem cell transplantation*).

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
4. analizę rekomendacji dotyczących finansowania brentuksymabu vedotin oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
5. definicję problemu decyzyjnego wraz z wyborem opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać brentuksymab vedotin w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem.

1.2. Uzasadnienie celu analiz

HL to rzadki¹ nowotwór układu chłonnego wywodzący się z komórek linii B, który w 2015 roku w Polsce zdiagnozowano u prawie 800 osób. W tym samym roku odnotowano prawie 200 zgonów spowodowanych HL [3]. Część pacjentów z nowo rozpoznanym HL zostaje wyleczona w ramach chemioterapii 1. linii, jednak u 20% chorych HL będzie oporny na zastosowane leczenie, a u kolejnych 20% pacjentów pojawi się nawrót choroby. Zastosowanie leczenia ratunkowego 2. linii i przebycie procedury ASCT prowadzi do długotrwałej remisji u około połowy pacjentów z HL. Jednak u części pacjentów wystąpi nawrót choroby po ASCT. Mediana przeżycia osób, u których nastąpiła progresja lub nawrót HL po ASCT nie przekracza 2–3 lat [4–10]. Wśród pacjentów z HL, którzy przeżyli ASCT i są w stanie remisji istnieje grupa, która cechuje się obecnością czynników mogących zwiększać ryzyko niepowodzenia tej procedury, m.in.: pierwotnie oporny HL, nawrotowy HL w przebiegu którego remisja trwała krócej niż 12 miesięcy, umiejscowienie pozawęzłowe choroby w momencie rozpoczęcia leczenia ratunkowego czy obecność objawów B HL.

Obecnie w Polsce nie jest refundowana ani stosowana żadna terapia, mająca na celu ograniczenie ryzyka wystąpienia utraty remisji choroby po ASCT. Oceniana interwencja, brentuksymab vedotin (BV)

¹ Jest to choroba rzadka zgodnie z kryteriami przyjętymi przez EMA (tj. chorobowość maksymalnie 5/10 000 osób) [1]. Dla HL chorobowość w Unii Europejskiej wynosi 1/10 000 osób [2].

jest aktualnie jedyną opcją terapeutyczną zalecaną przez wytyczne praktyki klinicznej do stosowania w ramach terapii konsolidującej u chorych z HL z wysokim ryzykiem nawrotu choroby po przebytych ASCT [11, 12]. W krajach, gdzie BV nie jest refundowany w tym wskazaniu, w tym także w Polsce, standardem postępowania jest jedynie obserwacja pacjenta, nie stosuje się też niczego, co mogłoby wspomóc zapobieganiu wznowie HL.

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja i klasyfikacja

Chłoniak Hodgkina (HL, ang. *Hodgkin's lymphoma*, w klasyfikacji ICD-10: C81; w najnowszej klasyfikacji ICD-11: 2B30), inaczej ziarnica złośliwa, jest rzadkim nowotworem układu chłonnego wywodzącym się z komórek linii B [13–17]. HL charakteryzuje się występowaniem nieprawidłowych, dużych jednojądrzastych komórek Hodgkina oraz olbrzymich komórek Reed i Sternberga o wielopłatowym jądrze (komórki H/RS), otoczonych komórkami odczynowymi zrębu tkankowego mikrośrodowiska (naciek ziarniczny stanowiący główną masę nowotworu, stąd dawna nazwa ziarnica złośliwa) [13–16]. HL rozwija się głównie w obrębie węzłów chłonnych z tendencją do szerzenia się początkowo przez ciągłość na inne węzły chłonne, a w bardziej zaawansowanych stadiach drogą naczyń krwionośnych [13].

Z uwagi na różnice w morfologii komórek nowotworowych oraz środowiska komórkowego otaczającego komórki nowotworowe, HL według klasyfikacji WHO z 2008 roku dzieli się na następujące podtypy:

- klasyczny chłoniak Hodgkina (cHL, ang. *classical Hodgkin lymphoma*; ICD-10: C81.1; ICD-11: 2B30.1) – 95% przypadków HL:
 - typu stwardnienia guzkowego (NSHL, ang. *nodular sclerosis HL*) – 60–80% rozpoznań,
 - postać mieszanokomórkowa (MCHL, ang. *mixed cellularity HL*) – 15–20% rozpoznań,
 - postać bogata w limfocyty (LRHL, ang. *lymphocyte-rich HL*) – 5% rozpoznań,
 - postać uboga w limfocyty (LDHL, ang. *lymphocyte-depleted HL*) stanowiący <1% rozpoznań,
- chłoniak Hodgkina guzkowy z przewagą limfocytów (NLPHL, ang. *nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma*; ICD-10: C81.0; ICD-11: 2B30.0) – 5% przypadków HL [14, 16–18].

Ekspresja antygenu CD30

Antygeny różnicowania komórkowego/kompleks różnicowania (CD, ang. *cluster of differentiation*) to markery używane do identyfikacji cząsteczki na powierzchni komórek (marker powierzchniowy komórek). Antygeny CD mogą ulegać ekspresji na różnych liniach komórkowych, działając na wiele sposobów m.in. jako receptor albo ligand [19, 20].

Antygen CD30 jest przezbłonowym receptorem cytokininowym, który należy do rodziny receptorów czynnika martwicy guza (TNF, ang. *tumor necrosis factor*). Funkcja antygenu CD30 nie jest do końca poznana, niemniej jednak uważa się, że uczestniczy on w aktywacji czynnika jądrowego kappa B (NFkappaB). CD30 odpowiada m.in. za proliferację limfocytów oraz apoptozę komórek. Ekspresja antygenu CD30 jest niska (CD30-) na zdrowych komórkach i pojawia się zwykle na aktywowanych przez infekcję wirusową limfocytach B i T. Obecność ekspresji CD30 (CD30+) stwierdza się w przypadku komórek nowotworowych chłoniaków systemowych – m.in. w cHL. [19–25].

2.2. Epidemiologia i obciążenie społeczno-ekonomiczne

2.2.1. Epidemiologia – chłoniak Hodgkina

Świat i Europa

HL jest rzadkim nowotworem układu chłonnego, stanowiącym <1% wszystkich nowotworów złośliwych, z częstością występowania 0,9/100 tys. mieszkańców na rok (Tabela 1) [26, 27]. Zgodnie z danymi GLOBOCAN (projekt Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem, *International Agency for Research on Cancer, IARC*), w 2012 roku na świecie odnotowano 66 tys. zachorowań na HL. Chorobę tą częściej rozpoznawano wśród mężczyzn niż u kobiet. Liczba zgonów spowodowana HL wynosiła natomiast 25 tys. (Tabela 1) [28]. W Europie, zgodnie z danymi GLOBOCAN, w 2012 roku odnotowano prawie 18 tys. zachorowań na HL, a liczba zgonów spowodowana tym nowotworem wynosiła ponad 4 tys. (Tabela 1) [28].

Zgodnie z estymacjami GLOBOCAN w 2018 roku na świecie odnotowanych zostanie prawie 80 tys. zachorowań na HL, a liczba zgonów spowodowana HL wzrośnie do 26 tys., natomiast w Europie odnotowanych zostanie odpowiednio 19 tys. zachorowań i 4 tys. zgonów z powodu HL (Tabela 2) [29, 30].

Tabela 1.
Liczba zachorowań i zgonów na HL na świecie i w Europie w 2012 roku (GLOBOCAN 2012) [27]

Płeć	Zachorowalność		Zgony	
	Liczba zachorowań	Współczynnik standaryzowany [na 100 tys. osób/rok]	Liczba zgonów	Współczynnik standaryzowany [na 100 tys. osób/rok]
Świat				
Kobiety	27 000	0,7	10 000	0,3
Mężczyźni	39 000	1,1	15 000	0,4
Ogółem	66 000	0,9	25 000	0,3
Europa				
Kobiety	8 300	2,0	2 000	0,3
Mężczyźni	9 300	2,3	2 600	0,5
Ogółem	17 600	bd	4 600	bd

W raportach GLOBOCAN 2012 dla Europy nie podano współczynników standaryzowanych ogółem.

Tabela 2.
Estymowana liczba zachorowań i zgonów na HL na świecie i w Europie w 2018 roku (GLOBOCAN 2018) [29, 30]

Płeć	Zachorowalność		Zgony	
	Liczba zachorowań	Współczynnik standaryzowany [na 100 tys. osób/rok]*	Liczba zgonów	Współczynnik standaryzowany [na 100 tys. osób/rok]*
Świat				
Kobiety	33 431	0,80	10 397	0,22
Mężczyźni	46 559	1,1	15 770	0,37
Ogółem	79 990	0,97	26 167	0,30
Europa				
Kobiety	8 733	2,1	1 885	0,26
Mężczyźni	10 460	2,6	2 422	0,42
Ogółem	19 193	2,4	4 307	0,33

*W raportach GLOBOCAN 2018 współczynniki standaryzowane <1,0/100 tys. osób/rok raportowane były z dokładnością dwóch miejsc po przecinku.

Polska

Zachorowalność na HL w populacji polskiej wynosi 1,70/100 tys. osób na rok (Tabela 3) [13–15].

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2016 roku w Polsce odnotowano prawie 700 zachorowań na HL, z porównywalną częstością dla obydwu płci. W tym samym roku odnotowano prawie 200 zgonów spowodowanych HL, więcej wśród mężczyzn niż u kobiet (Tabela 3) [3].

Według danych Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (PTO) w 2012 roku w Polsce roczna, 3- oraz 5-letnia chorobowość² HL wynosiła odpowiednio prawie 600, 1,7 tys. oraz 2,7 tys. osób [31].

Zapadalność i chorobowość rejestrowaną³ związaną z HL w Polsce w 2014 rok przedstawiono w Mapach Potrzeb Zdrowotnych opracowanych przez Ministerstwo Zdrowia (MZ). Zgodnie z tymi danymi w 2014 roku wskaźnik zapadalności rejestrowanej związanej z HL wynosił 3,4/100 tys. mieszkańców Polski, w wskaźnik chorobowości rejestrowanej oszacowano na 37,9/100 tys. mieszkańców Polski [32].

Według estymowanych danych GLOBOCAN w Polsce w 2018 roku odnotowanych zostanie prawie 600 zachorowań na HL oraz prawie 200 zgonów z powodu HL. W 2018 roku w Polsce estymowana 5-letnia chorobowość HL wśród mężczyzn i kobiet wyniesie ponad 2 tys. osób (Tabela 4) [29, 33].

² Liczba chorych z rozpoznaniem w ciągu ostatniego roku, 3 oraz 5 lat.

³ Wskaźnik zapadalności rejestrowanej to liczba nowych pacjentów z danym rozpoznaniem pojawiających się w systemie publicznej służby zdrowia. W przypadku chorób przewlekłych zapadalność rejestrowaną obliczono dla roku 2014, na podstawie danych NFZ z lat 2009–2015. Pacjenta pojawiającego się w systemie sprawozdawczości NFZ w tym okresie uznawano za nowego pacjenta (pacjenta pierwszorazowego), jeżeli wystąpił z danym rozpoznaniem po raz pierwszy w roku 2014. Chorobowość rejestrowaną oszacowano na dzień 31.12.2014 r. Za chorych w tym dniu uznano wszystkich pacjentów, zaklasyfikowanych jako nowe przypadki zachorowania w publicznym systemie opieki zdrowotnej od 2009 roku i którzy nie zmarli do 31.12.2014 r.

Tabela 3.
Zachorowania i zgony z powodu HL (ICD-10: C81) w Polsce w 2016 roku (KRN) [3]

Płeć	Zachorowalność		Zgony	
	Liczba zachorowań	Współczynnik standaryzowany [na 100 tys. osób/rok]*	Liczba zgonów	Współczynnik standaryzowany [na 100 tys. osób/rok]*
Kobiety	329	1,64	91	0,32
Mężczyźni	347	1,78	100	0,47
Ogółem	676	1,70	191	0,39

*Standaryzacja: populacja Europy.

Tabela 4.
Estymowana liczba zachorowań i zgonów oraz chorobowość 5-letnia z HL w Polsce w 2018 roku (GLOBOCAN 2018) [29, 33]

Płeć	Zachorowalność		Zgony		Chorobowość 5-letnia
	Liczba zachorowań	Współczynnik standaryzowany [na 100 tys. osób/rok]*	Liczba zgonów	Współczynnik standaryzowany [na 100 tys. osób/rok]*	
Kobiety	286	1,2	85	0,22	1 107
Mężczyźni	294	1,5	98	0,34	1 167
Ogółem	580	1,4	183	0,28	2 274

*Standaryzacja: populacja świata.

Dostępne są także dane dotyczące liczebności populacji z rozpoznaniem ICD-10: C81 (chłoniak Hodgkina) wraz z podkodami, określonym u pacjentów w wieku co najmniej 18 lat jako:

- rozpoznanie główne lub współistniejące dostępne w analizie weryfikacyjnej dla niwolumabu (Opdivo), opublikowanej w czerwcu 2017 roku przez AOTMiT, dostarczone przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) [34],
- rozpoznanie główne dostępne w analizie weryfikacyjnej dla brentuksymabu vedotin (Adcetris) opublikowanej w październiku 2015 roku przez AOTMiT, dostarczone przez NFZ [35].

Należy jednak mieć na uwadze, że dane te nie dotyczą zachorowalności na HL, ale chorobowości i obejmują wszystkich pacjentów bez względu na stadium zaawansowania oraz stosowany rodzaj i linię leczenia (Tabela 5) [34, 35].

Tabela 5.
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C81 (chłoniak Hodgkina) [AOTMiT, NFZ] [34, 35]

Źródło (rok publikacji)	HL jako rozpoznanie	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
AWA Opdivo (2017)^a [34]	Główne lub współistniejące	x	x	x	x	x	9 316	9 297	9 429	9 416	9 412
AWA Adcetris (2015)^b [35]	Główne	309 ^c	1 348	1 141	1 087	783	721	623	587	359 ^c	x

a) W AWA dla Opdivo zostały przedstawione dane NFZ odnośnie do liczby pacjentów ≥ 18 roku życia z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym dla kodu ICD-10: C81 wraz z podkodami (Chłoniak Hodgkina).

b) W AWA dla Adcetris zostały przedstawione dane NFZ odnośnie do liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym dla kodu ICD-10: C81 wraz z podkodami (Chłoniak Hodgkina).

c) W AWA dla Adcetris podano informację, że dla lat 2007 oraz 2015 były dostępne niepełne dane.

Pierwotnie oporny HL dotyczy do 20% pacjentów, a u kolejnych 20% pacjentów pojawia się nawrót choroby po 1 linii leczenia (Tabela 6).

Tabela 6.
Odsetek pacjentów z HL, u których wystąpiła oporność / nawrót po 1 linii leczenia

Pierwotnie oporny / nawrotowy HL po 1 linii leczenia	Publikacja	Odsetek pacjentów
Pierwotnie oporny / nawrotowy ogółem	Meder 2018 [13]	10–20%
	Nikolaenko 2017 [36]	20–30%
	Tresckow 2016 [37]	10–20%
	Hołowiecki 2015 [38]	20–30%
	Kuruvilla 2011 [39]	10–20%
Pierwotnie oporny / nawrotowy – wczesne stadia HL	Meder 2018 [13]	10%
Pierwotnie oporny / nawrotowy – zaawansowane stadia HL		25–35%
	Hołowiecki 2015 [38]	Do 40%
Pierwotnie oporny	Moskowitz 2009 [4]	Do 20%
Nawrotowy		20 %

ASCT – autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *autologous stem cell transplantation*);

2.2.2. Epidemiologia – autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych i czynniki ryzyka

U pacjentów z nawrotem po 1. linii / pierwotnie opornym HL następną opcją leczenia jest zastosowanie wysokodawkowej chemioterapii oraz autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT, ang. *autologous stem cell transplantation*) [4, 13, 36–39].

Liczba pacjentów z HL, u których w 2017 roku wykonano ASCT w Polsce, zgodnie z danymi udostępnionymi przez Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne do Spraw Transplantacji „POLTRANSPLANT” wyniosła 119 (Tabela 7) [40–42].

Tabela 7.
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C81 (chłoniak Hodgkina), u których wykonano ASCT w Polsce w latach 2015–2017 (POLTRANSPLANT) [40–42]

Okres czasu (rok)	Liczba pacjentów, u których wykonano ASCT
2015	116
2016	103
2017	119

ASCT – autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *autologous stem cell transplantation*);

Progresja choroby po ASCT dotyczy w zależności od źródła 23%–35%, a nawet do 50% pacjentów, u których wykonano tę procedurę terapeutyczną [4, 5, 10].

Progresja lub nawrót choroby po ASCT jest silnie skorelowana z obecnością i liczbą obecnych czynników ryzyka progresji, które są obecne w momencie rozpoznania choroby lub na dalszych jej etapach, do których należą m.in. pierwotnie oporny na leczenie HL (od 5–10% do nawet 60% chorych), nawrotowy HL z remisją trwającą krócej niż 12 miesięcy (nawet do 47% pacjentów), umiejscowienie pozawęzłowe w momencie stosowania terapii ratunkowej (nawet do 24% pacjentów) czy obecność objawów nieswoistych choroby (tzn. objawy B, stwierdzane u 8% do nawet 52% pacjentów) [43–46].

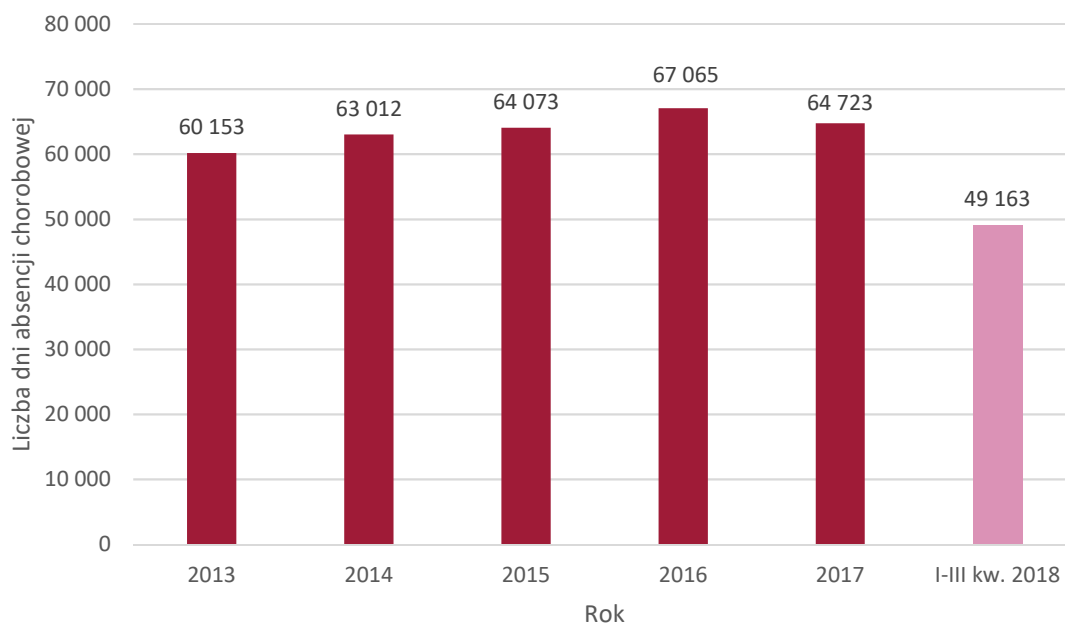
Natomiast zgodnie z badaniem przeprowadzonym przez PEX PharmaSequence Sp. z o. o, bazującym na dokumentacji medycznej pacjentów, występowanie niekorzystnych czynników rokowniczych dotyczyło 24% pacjentów (ocena dla okresu bezpośrednio poprzedzającego ASCT) [48].

2.2.3. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

HL w większości przypadków występuje u młodych osób, będących pomiędzy 15 i 40 rokiem życia. HL jest diagnozowany u połowy mężczyzn i aż 65% kobiet będących w tym wieku [49]. Są to osoby młode, w wieku produkcyjnym, które mają przed sobą jeszcze wiele lat pracy, często też posiadają dzieci.

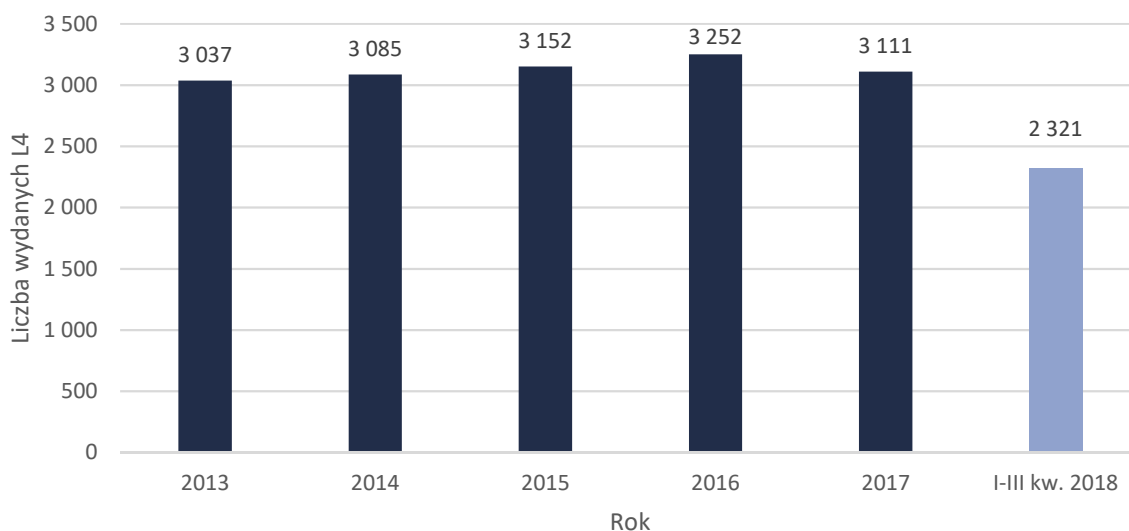
HL jest nowotworem generującym koszty społeczne i ekonomiczne związane m.in. z leczeniem pacjentów, a także koszty pośrednie związane z utratą możliwości świadczenia pracy przez chorych. Według danych Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) pozyskanych z raportów o absencji chorobowej z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS, w latach 2013–2017 liczba dni, w ciągu których pracownik nie przyszedł do pracy z powodu HL (dla rozpoznania ICD-10 C81, Wykres 1) wynosiła od 60 tys. do 67 tys. [50]. Z kolei liczba zaświadczeń lekarskich (druk L4) wydanych pacjentom z HL (dla rozpoznania ICD-10 C81) to około 3–3,2 tys. (Wykres 2) [51].

Wykres 1.
Liczba dni absencji chorobowej osób chorych na HL ICD-10 C81 wg danych ZUS [50]



Dla 2018 roku dla I-III kwartału.

Wykres 2.
Liczba zaświadczeń lekarskich (L4) wydanych osobom chorym na HL dla rozpoznania ICD-10 C81 wg danych ZUS [50]



Dla 2018 roku dla I-III kwartału.

2.3. Etiologia i patogenezę oraz czynniki ryzyka rozwoju choroby

Etiologia HL pozostaje niewyjaśniona. Nie zdefiniowano również czynników ryzyka jego rozwoju [13–15]. Niemniej jednak jako potencjalne czynniki etiologiczne choroby rozważa się m.in.:

- zakażenia wirusowe: wirus Epstein-Barr (EBV), ludzkie wirusy limfotropowe T-komórkowe typu 1. i 2. (HTLV-I, HTLV-II), ludzki wirus *herpes* typu 6. (HHV-6), ludzki wirus niedoboru odporności (HIV), wirus cytomegalii (CMV),

- promieniowanie jonizujące,
- immunosupresję [13–15].

W etiologii choroby wskazuje się na predyspozycje genetyczne oraz na znaczenie czynników infekcyjnych lub środowiskowych. Istnieje predyspozycja genetyczna zachorowania na HL powodująca zwiększanie ryzyka zachorowania u rodzeństwa tej samej płci (10-krotny wzrost ryzyka) oraz u bliźnięt jednojajowych (około 100-krotny wzrost ryzyka) w porównaniu z populacją ogólną [13–15]. Dodatkowo większe ryzyko zachorowania związane jest z wyższym statusem socjoekonomicznym oraz mniejszą liczbą rodzeństwa (prawdopodobnie jest to konsekwencja mniejszego narażenia na czynniki zakaźne w dzieciństwie) [13–15]. Liczne badania epidemiologiczne i serologiczne wskazują na związek zakażenia wirusem Epstein-Barr (EBV, ang. *Epstein-Barr virus*) z rozwojem HL, a także na większą częstość występowania HL wśród osób zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, ang. *human immunodeficiency virus*). Ponadto u palaczy tytoniu częstość zachorowań na HL jest około 2-krotnie większa [13–15, 52].

Wskazuje się, że powstanie nowotworowego klonu w HL wynika bezpośrednio z utraty supresyjnego działania genu TP53 na wzrost komórek. Komórki nowotworowe Hodgkina oraz komórki Reed i Sternberga (H/RS) wywodzą się z komórek B z centrów rozrodczych węzłów chłonnych. Charakterystyczne dla nich są: duża zmienność morfologiczna, zaburzenia molekularne prowadzące do unikania przez nie apoptozy i do ich klonalnej proliferacji, jak również obecność antygenu CD30. Komórki nowotworowe mogą stanowić około 30% nacieku ziarniczego. W patogenezie HL dużą rolę odgrywa mikrośrodowisko nacieku ziarniczego oraz niektóre cytokiny wytwarzane przez komórki nowotworowe (m.in. interleukina 1., 2., oraz 5.–9. TNF- α), które nie tylko powodują migrację różnych komórek do nacieku ziarniczego (nadanie charakteru odczynowego / zapalnego komórkom tła), ale również powodują występowanie niektórych objawów klinicznych HL [13–15, 52].

2.4. Rozpoznanie

Podstawę rozpoznania HL stanowi ocena histopatologiczna i immunohistochemiczna węzła chłonnego lub wycinka innej zajętej tkanki [13–15]. W tym celu zalecane jest pobieranie do badania całego węzła, jeśli jest taka możliwość, lub innej zajętej tkanki. Biopsja aspiracyjna nie stanowi natomiast adekwatnej metody diagnostycznej z uwagi na mały odsetek komórek Reed i Sternberga (RS) znajdujących się w masie guza [13–15]. Inne obowiązkowe badania pomocne w diagnostyce HL to m.in. badania laboratoryjne krwi i moczu oraz badania obrazowe (Tabela 8) [13–15].

Podstawą klasyfikacji histopatologicznej HL jest odmienna morfologia komórek nowotworowych oraz komórek w otaczających je środowiskach. Charakterystykę komórek w zależności od podtypu histologicznego w dwóch podstawowych podtypach HL, tj. cHL i NLPHL przedstawiono poniżej (Tabela 9) [13].

Obraz histologiczny cHL (95% przypadków HL) jest bardzo charakterystyczny, stwierdza się obecność komórek RS, obecność markerów aktywowanych limfocytów B – CD30 i CD25, a także CD15 i CD71, a ponadto komórki nowotworowe wykazują nadekspresję białek Bcl-2, p53, p21, PCNA. W przypadku NLPHL (5% przypadków HL) nie stwierdza się typowych komórek RS, natomiast obecny jest naciek dużych komórek limfocytarno-histiocytarnych charakteryzujących się ekspresją antygenu CD19, CD20 przy braku ekspresji CD30. Stwierdza się również somatyczne mutacje w obrębie łańcuchów ciężkich immunoglobulin oraz ekspresję białka Bcl-6 (Tabela 9) [13, 15].

Obraz histologiczny najczęstszego podtypu HL tj. cHL powinien być różnicowany z chłoniakami nie-Hodgkina (NHL, ang. *non-Hodgkin lymphoma*), takimi jak pierwotny chłoniak śródpiersia B-komórkowy, chłoniaki rozlane z dużych komórek B, chłoniak z dużych komórek anaplastyczny [13–15].

W toku procesu diagnostycznego niezbędne jest też przeprowadzenie oceny immunofenotypowej węzła chłonnego lub innej zajętej tkanki, która daje możliwość identyfikacji ekspresji antygenów, w tym antygenu CD30. Obecność ekspresji CD30 jest warunkiem rozpoznania najczęściej występującego podtypu histopatologicznego HL – cHL. [13–15].

Tabela 8.
Badania pomocnicze w diagnostyce HL [13, 15]

Grupa badań	Charakterystyka
Badania laboratoryjne krwi i moczu	<ul style="list-style-type: none"> • Morfologia krwi, OB • Podstawowe badania biochemiczne surowicy – glukoza, mocznik, kreatynina, bilirubina, enzymy (fosfataza zasadowa, GGT, LDH, AST, ALT), elektroforeza białek surowicy, albumina, białko C-reaktywne • Test w kierunku zakażenia wirusem zakażenia wątroby typu B i C (HBV, HCV), ludzkim wirusem upośledzenia odporności HIV
Badania obrazowe	<ul style="list-style-type: none"> • Pozytonowa tomografia emisyjna sprzężona z tomografią komputerową (PET-TK) – wskazana do oceny zaawansowania przed rozpoczęciem leczenia oraz do oceny odpowiedzi po jej zakończeniu, rozważa się również jej wykorzystanie w trakcie leczenia (<i>interim</i> PET-TK: i PET-TK) • Tomografia komputerowa (TK, z kontrastem) szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy mniejszej (z pomiarem guzowatych zmian patologicznych) – zalecana do oceny stopnia zaawansowania; wykonanie TK z kontrastem w tym samym czasie co PET-TK przed leczeniem pozwala określić rodzaj kolejnych badań obrazowych (z kontrastem lub bez) • RTG klatki piersiowej, z pomiarem stosunku maksymalnych wymiarów poprzecznych guza i klatki piersiowej – jedynie w razie braku możliwości wykonania TK • Trepanobiopsja szp ku z talerza biodrowego – u chorych, u których nie wykonano PET-TK lub u których występują cytopenie pomimo niestwierdzenia cech zajęcia szp ku w PET-TK • Badanie czynności serca – EKG i echokardiografia • Badanie wydolności płuc (spirometria, TL_{CO}) • Test ciążowy u kobiet w wieku prokreacyjnym

Tabela 9.
Charakterystyka komórek w zależności od podtypu histologicznego HL [13]

Typ HL (częstość występowania)	Rodzaj komórek	Zwłóknienie	CD15	CD30	CD20	CD45	EBV w komórkach RS
cHL (95% przypadków HL)	RS jednojądrzaste i lakunarne	powszechne	+	+	-/+	-	u ok. 40% przypadków
NLPHL (5% przypadków HL)	Limfocyty, histiocyty lub komórki <i>popcorn</i>	rzadko	-	-	+	+	-

cHL – klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. *classical Hodgkin lymphoma*); EBV – wirus Epstein-Barr (ang. *Epstein-Barr virus*); NLPHL – chłoniak Hodgkina guzkowy z przewagą limfocytów (ang. *nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma*); RS – komórki Reed i Sternberga;

2.5. Ocena stopnia zaawansowania

Rozpoznanie histopatologiczne HL w każdym przypadku musi być uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby. Obecnie za podstawową klasyfikację służącą do oceny stopnia zaawansowania HL uznawana jest klasyfikacja Ann Arbor zmodyfikowana w Lugano w 2014 roku (Tabela 10) [13, 15, 53].

Tabela 10.
Stopnie zaawansowania chłoniaków pierwotnie węzłowych według klasyfikacji Ann Arbor zmodyfikowanej w Lugano w 2014 roku [13, 15, 53]

Stopień	Zasięg zmian węzłowych	Zasięg zmian pozawęzłowych (E)
Ograniczony		
I	Jeden węzeł chłonny lub jedna grupa przyległych węzłów chłonnych	Pojedyncza zmiana pozawęzłowa bez zajęcia węzłów chłonnych
II	≥2 grupy węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony	Stopień I lub II dla zmian węzłowych z ograniczonym zajęciem narządu pozawęzłowego przez ciągłość
II masywny*	Stopień II, jak wyżej oraz masywna zmiana węzłowa (<i>bulky disease</i>)	Nie dotyczy
Zaawansowany		
III	Węzły chłonne po obu stronach przepony lub węzły chłonne powyżej przepony z równoczesnym zajęciem śledziony	Nie dotyczy
IV	Zajęcie narządu pozalimfatycznego nie przez ciągłość z zajętymi węzłami chłonnymi	Nie dotyczy
Dodatkowe oznaczenia w HL		
A	Objawy ogólne nieobecne, tj. bez objawów B (nieswoistych)	
B	Obecne objawy ogólne (gorączka >38°C bez uchwytnej przyczyny, poty nocne lub utrata masy ciała >10% w ciągu ostatnich 6 miesięcy)	
X	Pojedyncza masywna zmiana węzłowa (ang. <i>bulky disease</i>) o wie kości ≥10 cm lub obejmująca więcej niż 1/3 szerokości klatki piersiowej oceniana w tomografii komputerowej (TK) na każdej wysokości kręgosłupa piersiowego (obecność masywnej zmiany węzłowej stanowi czynnik rokowniczy w HL)	

Migda ki, pierścień Waldayera i śledzionę uznaje się za tkankę węzłową.

*Stopień II masywny (ang. *bulky*) jest uważany za chorobę ograniczoną lub zaawansowaną w zależności od typu histologicznego chłoniaka i liczby czynników rokowniczych.

Rokowanie w HL zależy od obecności czynników, których obecność może być stwierdzona już w momencie rozpoznania choroby, jak i na dalszych jej etapach – przed, w trakcie oraz po przebyciu leczenia, w tym także ASCT.

Stopień zaawansowania choroby stanowi najważniejszy czynnik rokowniczy HL. W zależności od stopnia zaawansowania oraz występujących czynników prognostycznych w momencie rozpoznania choroby wg Europejskiej Organizacji do Badań i Leczenia Raka (EORTC, ang. *European Society for Research and Treatment of Cancer*), francuskiej Grupy Badań nad Chłoniakami u dorosłych (GELA, fr. *Grupe d'Etude des Lymphomes de l'adulte*) oraz niemieckiej grupy do spraw HL (GHSG, ang. *German*

Hodgkin Study Group) wyróżnia się trzy grupy zaawansowania HL istotne z punktu widzenia rokowania choroby (Tabela 11) [15]. Dla stadiów wczesnych HL opracowano dodatkowe czynniki prognostyczne (Tabela 11) [15].

U chorych z zaawansowaną postacią HL dodatkowym narzędziem rokowniczym jest Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny (IPS, ang. *International Prognostic Score*). Uwzględnia on siedem niekorzystnych czynników rokowniczych:

- stężenie albuminy w surowicy <40 g/l,
- stężenie hemoglobiny <10,5 g/dl,
- płeć męska,
- wiek >45 lat,
- stadium zaawansowania IV wg Ann Arbor,
- liczba leukocytów >15 g/l,
- liczba limfocytów <0,6 g/l lub 8% wartości leukocytozy [13, 15].

Zgodnie z IPS chorych z zaawansowaną postacią HL klasyfikuje się do dwóch grup rokowniczych

- niskiego (≤ 2 niekorzystne czynniki),
- wysokiego ryzyka (> 2 niekorzystne czynniki) [15].

Aktualnie w zaawansowanych stadiach HL coraz większe znaczenie prognostyczne zyskuje badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, ang. *positron emission tomography*), którego dodatni wynik po 2 cyklach standardowej chemioterapii 1 linii jest niezależnym od IPS niekorzystnym czynnikiem prognostycznym HL [6, 15].

Tabela 11. Podział HL zależnie od stopnia zaawansowania i czynników rokowniczych wg EORTC/GELA i GHSG (w momencie rozpoznania HL) [15]

Grupa chorych	EORTC/GELA	GHSG
Z wczesną postacią HL o korzystnym rokowaniu bez czynników ryzyka	CS I–II bez czynników ryzyka (lokalizacja nadprzeponowa)	CS I–II bez czynników ryzyka
Z wczesną postacią HL o niekorzystnym rokowaniu z czynnikami ryzyka (pośrednia)	CS I–II z ≥ 1 czynnikiem ryzyka (lokalizacja nadprzeponowa)	CS I, IIA z ≥ 1 czynnikiem ryzyka CS IIB z C/D, ale bez A/B
Z zaawansowaną postacią HL	CS III–IV	CS IIB z A/B CS III–IV
Czynniki ryzyka dla wczesnych postaci		
Z wczesną postacią HL	<ul style="list-style-type: none"> • Duże śródpiersie, • wiek ≥ 50 lat, • podwyższony OB, • zajęcie ≥ 4 regionów 	<ul style="list-style-type: none"> • Duże śródpiersie, • lokalizacja pozawęzłowa, • podwyższony OB, • zajęcie ≥ 3 regionów

CS – stopień zaawansowania klinicznego; EORTC – Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka (ang. *European Society for Research and Treatment of Cancer*); GELA – francuska Grupa Badań nad chłoniakami u dorosłych (fr. *Grupe d'Etude des Lymphomes de l'adulte*); GHSG – niemiecka grupa do spraw HL (ang. *German Hodgkin Study Group*); OB – odczyn Biernackiego;

2.6. Obraz kliniczny, przebieg choroby, powikłania

HL zajmuje głównie węzły chłonne (limfadenopatia), których niebolesne powiększenie jest podstawowym objawem choroby występującym u 95% chorych [13, 15]. Limfadenopatia obwodowa zlokalizowana powyżej przepony, często z towarzyszącym powiększeniem węzłów chłonnych przedniego śródpiersia stanowi główny powód z jakim ponad 80% pacjentów zgłasza się do lekarza. Choroba manifestuje się najczęściej zajęciem węzłów powyżej przepony: szyjnych i śródpiersia (60–80%) oraz pachowych (20–40%), a rzadziej zajęciem węzłów poniżej przepony (10%): pachwinowych i zaotrzewnowych [13, 15, 52].

W około 30% przypadków dochodzi do wtórnego zajęcia śledziony, natomiast powiększenie węzłów chłonnych w lokalizacji wyłącznie podprzeponowej występuje jedynie wśród 10–20% chorych. Układowa limfadenopatia występuje rzadko, podobnie rzadko dochodzi do zajęcia pierścienia Waldeyera, tylnego śródpiersia, węzłów krezkowych [13, 15, 52].

Bardzo często powiększenie węzłów chłonnych nie współistnieje z żadnymi innymi dolegliwościami [13, 15]. Objawy systemowe HL są objawami nieswoistymi (tzw. objawy typ B) występującymi u jedynie około 30% pacjentów z HL [13]. Są to gorączka powyżej 38 stopni Celsjusza utrzymująca się przez ponad 2 tygodnie bez współistnienia zakażenia, nocne poty oraz zmniejszenie masy ciała (>10% w ciągu 6 ostatnich miesięcy). W przebiegu HL może występować również znaczne osłabienie, męczliwość, uporczywy świąd skóry, a u niektórych pacjentów po spożyciu alkoholu może pojawić się ból zajętych węzłów chłonnych wskazujący na nietolerancję alkoholu. Objawy systemowe zauważa się częściej u starszych chorych, a ich obecność związana jest z niekorzystnym rokowaniem [13, 15, 52].

Niektóre z objawów obserwowanych u chorych na HL są wynikiem bezpośredniego uszkodzenia tkanek przez nacieki ziarnicze lub są wynikiem ucisku mas węzłowych na okoliczne struktury:

- w śródpiersiu: wtedy występują takie objawy jak duszność, uporczywy kaszel, a w skrajnych przypadkach zespół żyły głównej górnej,
- w przestrzeni zaotrzewnowej – wtedy pojawia się dyskomfort w jamie brzusznej, trudności w oddawaniu moczu, wzdęcie, zaparcie, a nawet objawy niedrożności w chorobie zaawansowanej [13, 15, 52].

Lokalizacja pozawęzłowa HL jest rzadka [15, 52]. Zmiany ziarnicze rozprzestrzeniają się przez ciągłość lub rozsiewają się drogą krwionośną. Do najczęściej zajmowanych narządów pozalimfatycznych należą: płuca, wątroba, szpik kostny oraz kości, przy czym nacieki w wątrobie zawsze towarzyszą powiększeniu śledziony (splenomegalia) [13, 15, 52].

U pacjentów z HL mogą również pojawić się:

- zmiany w morfologii krwi obwodowej (10–15% chorych) m.in. neutrofilia, eozynofilia, limfocytopenia, małopłytkowość, niedokrwistość normocytową ze zmniejszonym stężeniem żelaza, niedokrwistość autoimmunohemolityczną,

- zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych m.in. wzrost aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy i aktywności fosfatazy zasadowej, wzrost OB (w zaawansowanych stadiach HL), hipergammaglobulinemię, zmniejszenie stężenia albuminy i zwiększenie stężenia β_2 -mikroglobuliny w surowicy [13, 52].

Głównym objawem klinicznym HL jest limfadenopatia. Przyjmuje się, że we wczesnym okresie choroby (I i II stopień zaawansowania) HL rozpoczyna się jako proces miejscowy, w którym rozprzestrzenianie się procesu ziarniczego z ogniska pierwotnego odbywa się na przyległe okolice (w 90% przypadków) drogą naczyń limfatycznych na sąsiadujące węzły chłonne. W bardziej zaawansowanych stadiach dochodzi do rozsiewu procesu ziarniczego drogą krwi i występowania zmian w odległych strukturach limfatycznych i narządach wewnętrznych (tkankach i narządach pozawęzłowych) [13, 52].

Powikłania HL to spowodowane przez masę nowotworową:

- zespół żyły głównej górnej,
- ucisk na rdzeń kręgowy,
- ucisk na drogi oddechowe,
- ucisk na moczowody,
- objawy ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego (bardzo rzadko) – m.in. podostre zwyrodnienie mózdzku, mielopatia martwicza, obwodowa neuropatia czuciowa [13].

2.7. Rokowanie i czynniki ryzyka progresji choroby

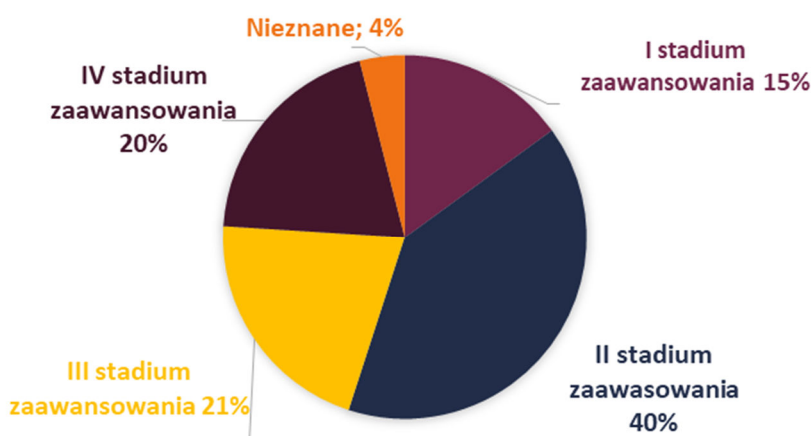
Rokowanie pacjentów z HL zależne jest od stadium zaawansowania choroby (55% ma HL w stadium I lub II, a 41% w stadium III lub IV, Wykres 3) oraz od występowania niekorzystnych czynników prognostycznych [6, 13, 54]. Czynniki ryzyka są bardzo różnie definiowane, ponadto mogą być potwierdzone w momencie rozpoznania choroby, ale też i mogą pojawić się na dalszych jej etapach, będąc związanymi z zastosowanym leczeniem oraz reakcjami i cechami pacjentów stwierdzanych w dalszym przebiegu HL i w toku terapii HL.

Ważnym faktem jest, że pacjenci z progresją lub nawrotem po przebytej procedurze ASCT żyją bardzo krótko. Mediana przeżycia osób, u których nastąpiła progresja lub nawrót po ASCT nie przekracza 2 lub 3 lat, i jest wysoce zależna od obecności czynników ryzyka, a rokowanie pacjentów jest tym gorsze im wcześniej wystąpi nawrót po ASCT [4–10]. Progresja lub nawrót choroby po ASCT jest silnie skorelowana z obecnością i liczbą obecnych czynników ryzyka progresji, stwierdzanych przed przejściem tej procedury. Ze względu na bardzo niekorzystne rokowanie u pacjentów z nawrotem lub progresją po ASCT, istnieje niezaspokojona potrzeba ograniczenia zagrożenia wystąpienia takich zdarzeń u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem nawrotu/progresji. Dla takich pacjentów istnieje konieczność zastosowania terapii konsolidującej w celu poprawy wyników leczenia, a tym samym w celu przeciwdziałania kolejnemu nawrotowi lub progresji choroby.

Najczęściej wymienianymi w literaturze czynnikami ryzyka progresji po ASCT są czynniki, które stwierdzono przed przejściem tej procedury:

- pierwotnie oporny HL,
- nawrotowy HL z remisją trwającą krócej niż 12 miesięcy,
- umiejscowienie pozawęzłowe w momencie stosowania terapii ratunkowej,
- stadium zaawansowania wynoszące III i IV wg Ann Arbor,
- pozytywny wynik badania PET (PET+) w momencie wykonywania ASCT,
- obecność objawów nieswoistych (tzn. objawy B),
- zastosowanie więcej niż jednej kolejnej / ratunkowej terapii HL,
- stan sprawności wg Eastern Cooperative Study Group (ECOG) lub Zubroda-WHO wyższy niż 0 (w 5-punktowej skali, gdzie wartość 0 oznacza prawidłową sprawność, a wyższa liczba w skali oznacza coraz mniejszy stan sprawności) [6, 11, 12, 55].

Wykres 3.
Odsetki pacjentów z rozpoznaniem HL zależności od stadium zaawansowania choroby wg klasyfikacji Ann Arbor (NCI, Program SEER, 2008–2014) [54]



NCI – Narodowy Instytut Onkologii (ang. *National Cancer Institute*); SEER – Program nadzoru, epidemiologii oraz wyników końcowych (ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results*)

2.8. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

Analiza skuteczności leczenia konsolidacyjnego, polegającego na zapobieganiu wystąpienia niekorzystnego zdarzenia, jakim jest w tym przypadku nawrót lub progresja HL po ASCT, ściśle połączona jest z oceną punktów końcowymi związanymi z czasem:

- PFS – czas wolny od progresji (ang. *progression-free survival*), definiowany jako czas od randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu pacjenta z jakiegokolwiek powodu,
- TTST / TTSST – czas do otrzymania kolejnej terapii (ang. *time to subsequent treatment / time to second subsequent treatment*), definiowane jako czas od randomizacji do zgonu pacjenta z jakiegokolwiek powodu lub otrzymania odpowiednio kolejnej (TTST) lub jeszcze kolejnej terapii (TTSST) HL [55, 56].

Pacjenci włączani do leczenia konsolidacyjnego po ASCT są najczęściej w stanie remisji (przynajmniej częściowej), u wielu z nich remisja będzie się utrzymywać przez długi okres czasu. W sposób oczywisty odróżnia to interpretację PFS w tym przypadku od najczęściej spotykanej sytuacji typowego leczenia przeciwnowotworowego, w którym oczekuje się odpowiedzi na leczenie.

OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), definiowane jako czas od randomizacji do zgonu pacjenta z jakiegokolwiek powodu, ma mniejsze znaczenie w przypadku terapii konsolidacyjnej, ze względu na to, że na ten punkt końcowy silnie wpływać będzie skuteczność terapii stosowanych po nawrocie lub progresji choroby. Z kolei u chorych, u których nawrót nie nastąpi, oczekiwane są długie przeżycia, porównywalne nawet z tymi w populacji ogólnej, co biorąc pod uwagę średni wiek chorych na HL (około 35 lat) sprawia, że niezwykle trudno interpretować jest OS lub jest to wręcz niemożliwe.

W przypadku oceny skuteczności leczenia HL stosowane są zaktualizowane kryteria Międzynarodowej Grupy Roboczej (*International Working Group (IWG)*) stworzone w ramach *International Harmonization Project in Lymphoma 2007* [57].

Ocena bezpieczeństwa terapii HL obejmuje najczęściej następujące punkty końcowe:

- ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE, ang. *serious adverse event*), które definiuje się jako wystąpienie wszelkiego niepożądanego zdarzenia natury medycznej lub zdarzenia pojawiającego się po zastosowaniu leku w dowolnej dawce, które powoduje: zgon, zagrożenie życia, hospitalizację lub przedłużenie dotychczasowej hospitalizacji, będące przyczyną długotrwałego lub znacznego upośledzenia czynności lub inwalidztwa, prowadzące do powstania wady lub choroby wrodzonej;
- zdarzenie niepożądane (AE, ang. *adverse event*), które definiuje się jako wszelkie niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjenta, niekoniecznie mające związek przyczynowy z zastosowanym u pacjenta leczeniem [58, 59].

Zdarzenia niepożądane raportowane są według kryteriów NCI CTCAE (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), które obok właściwego nazewnictwa zdarzeń niepożądanych z wykorzystaniem jednolitej terminologii, kategoryzują je do odpowiednich grup (stopień/poziom ich nasilenia) w skali od 1 (łagodne) do 5 (zgon z powodu zdarzenia niepożądanego). Aktualnie najnowsza opublikowana wersja kryteriów to kryteria NCI CTCAE v4.3 [58].

W opisie bezpieczeństwa nazewnictwo konkretnych zdarzeń niepożądanych stosowane jest zgodnie ze słownikiem MedDRA (ang. *the Medical Dictionary for Regulatory Activities*) [60].

Europejski kwestionariusz Euro-Quality of Life (EQ-5D) jest stosowany w ocenie jakości, w tym też pacjentów z HL. W pierwszej części kwestionariusz opisuje stan zdrowia według 5 kategorii obejmujących poruszanie się, zdolność samoopieki, zwykle czynności (praca, nauka, obowiązki domowe, rodzina, wypoczynek), ból / dyskomfort oraz niepokój / przygnębienie. Druga część kwestionariusza zawiera skalę wartościowania, na której pacjent zaznacza ogólną ocenę swojego zdrowia w skali VAS (Aneks B.1) [61–64].

2.9. Postępowanie medyczne

Leczenie pierwszej linii HL obejmuje zastosowanie chemioterapii (najczęściej wg schematu ABVD lub BEACOPP⁴) oraz dodatkowo w przypadku niższych stadiów zaawansowania również radioterapii. Jeżeli po tym leczeniu wystąpi nawrót choroby, to standardem postępowania jest zastosowanie alternatywnej chemioterapii (leczenie ratunkowe), jednak trudno wskazać protokół chemioterapii, który cechowałby się zdecydowaną przewagą nad innymi. Pacjenci po otrzymaniu dwóch cykli takiej chemioterapii powinni przejść ocenę jej skuteczności. W przypadku braku osiągnięcia przynajmniej częściowej odpowiedzi na leczenie, stosowany schemat chemioterapii należy zmienić na inny. Jeżeli odpowiedź zostanie uzyskana, to chorzy powinni być kwalifikowani do wysokodawkowej chemioterapii (najczęściej schemat BEAM⁵) oraz do procedury ASCT. Podejście to pozwala wyleczyć około 50–60% chorych z HL [14]. W przypadku braku powodzenia ASCT (oporność/nawrót), pacjenci kwalifikowani są do m.in. dalszego leczenia chemioterapeutycznego lub leczenia obejmującego leki nowej generacji, np. brentuksymab vedotin (BV) [14], a po jego niepowodzeniu obejmującego podanie pembrolizumabu lub niwolumabu [12].

Aktualnie, w analizowanej populacji tj. u pacjentów z HL CD30+, którzy są w stanie remisji po ASCT, z obecnością zwiększonego ryzyka nawrotu lub progresji choroby po ASCT nie stosuje się żadnej aktywnej terapii, a standardem postępowania jest obserwacja pacjenta. Najnowsze wytyczne NCCN 2018 oraz ESMO 2018 zalecają, by u pacjentów, którzy przebyli ASCT i mają stwierdzoną obecność czynników ryzyka niepowodzenia tej procedury stosować BV [11, 12].

BV jest koniugatem przeciwciała i leku (ADC, ang. Antibody drug conjugate), który transportuje lek przeciwnowotworowy (cytotoksynę) powodujący wybiórczo apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30. BV to rekombinowana chimeryczna immunoglobulina G1 (IgG1) kowalencyjnie związana z lekiem – aurystatyną E jednometylowaną (MMAE, ang. *Monomethyl auristatin E*) działająca na mikrotubule (Rysunek 1) [25, 65].

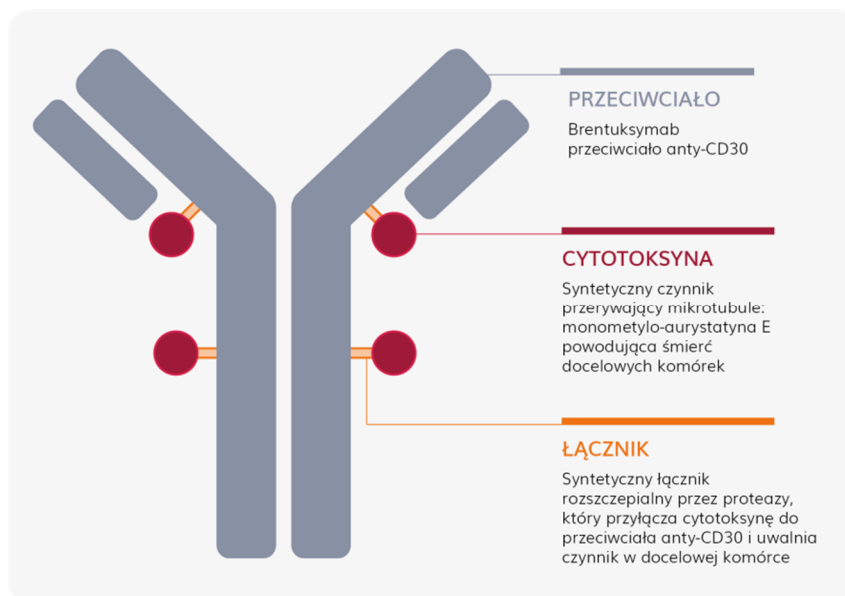
Działanie BV obejmuje następujące etapy:

1. wiązanie ADC do CD30 na powierzchni komórek oraz zapoczątkowanie internalizacji kompleksu ADC-CD30, który następnie przenika do przestrzeni lizosomalnej,
2. uwalnianie pojedynczej substancji czynnej MMAE (cytotoksyny) w obrębie komórki poprzez rozkład proteolityczny,
3. rozerwanie sieci mikrotubuli w obrębie komórki poprzez związanie MMAE (cytotoksyny) z tubuliną,
4. indukowanie zatrzymania cyklu komórkowego,
5. wywołanie apoptozy (śmierci) komórek nowotworowych z ekspresją CD30 (Rysunek 2) [25, 65].

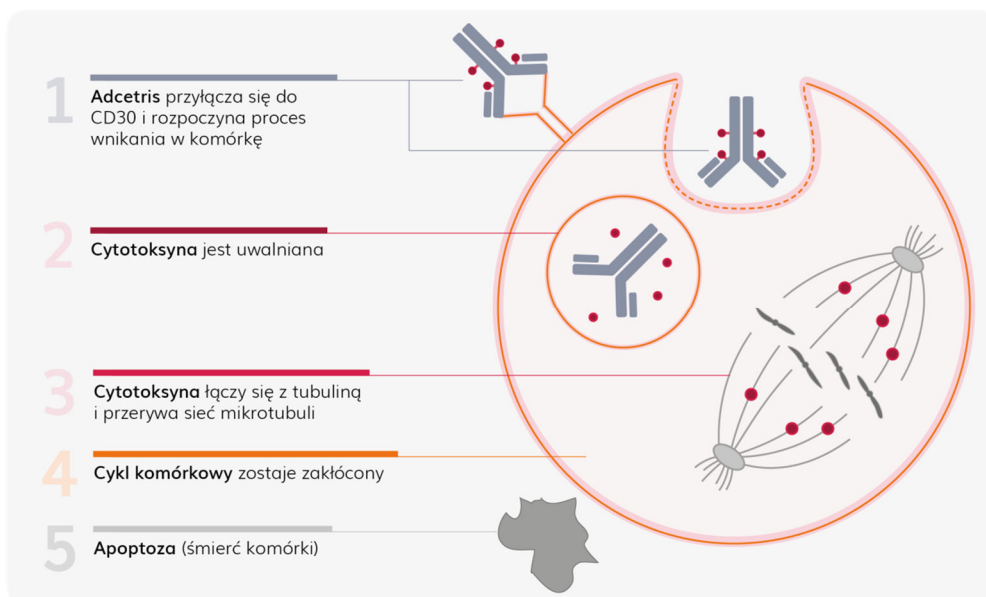
⁴ ABVD: adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna ; BEACOPP: bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon

⁵ BEAM: karmustyna, etopozyd, Ara-C, melfalan

Rysunek 1.
Budowa BV (opracowanie na podstawie [25, 65])



Rysunek 2.
Mechanizm działania BV (opracowanie na podstawie [25, 65])



3. Wytyczne praktyki klinicznej

W drodze przeszukania literatury zidentyfikowano i uznano za aktualne 7 opracowań zawierających zalecenia praktyki klinicznej odnośnie do postępowania u pacjentów z HL, którzy przebyli ASCT. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji oraz wskazaniem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 12).

Tabela 12.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentów z HL

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w HL	2013	[14]
Polska Grupa Badawcza Chłoniaków (PGDCh)	Zalecenia odnośnie do monitorowania pacjenta po zakończeniu leczenia HL	2015	[66]
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w HL	2018	[12]
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w HL	2018	[11]
Alberta Health Services (AHS)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w chłoniakach, w tym w HL	2018	[67]
British Committee for Standards in Hematology (BCSH) / British Society of Blood and Marrow Transplantation (BSBMT) / British Society for Haematology (BSH)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w pierwotnie opornym / nawrotowym cHL	2014	[68]
The American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT), Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR), and European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)	Zalecenia postępowania odnośnie do postępowania terapeutycznego obejmującego leczenie podtrzymujące po ASCT w HL i chłoniakach niezziarnicznych (konsensus ekspercki)	2019	[69]

Najnowsze wytyczne opublikowane w 2019 roku (ASBMT, CIBMTR i EBMT) i 2018 roku (ESMO, NCCN) zalecają stosowanie BV w leczeniu konsolidującym u chorych w remisji z HL po przebytych ASCT w celu zapewnienia lepszej kontroli choroby wśród pacjentów, u których występują czynniki ryzyka nawrotu choroby [11, 12, 69]. Wytyczne ASBMT, CIBMTR i EBMT 2019 mówią również o stosowaniu BV w leczeniu konsolidującym także u chorych o wcześniejszej ograniczonej ekspozycji na BV (pacjenci, u których BV stosowany był przez kilka cykli (4–6) przed ASCT). Wszyscy chorzy z HL po przebytych ASCT poddawani są natomiast obserwacji zmian [11, 12, 14, 66–69].

W wytycznych ASBMT, CIBMTR i EBMT 2019 oraz ESMO 2018 wysokie ryzyko nawrotu HL po ASCT dotyczy pacjentów, u których obecny jest przynajmniej jeden czynnik ryzyka. W treści obu dokumentów zacytowano (ESMO) lub skierowano (ASBMT, CIBMTR, EBMT) do badania AETHERA, w którym czynnikami ryzyka były:

- pierwotnie oporny HL,
- wczesny nawrót choroby (<12 miesięcy po zakończeniu I linii leczenia),

- umiejscowienie pozawęzłowe w momencie nawrotu [12, 69].

Wytyczne NCCN 2018 wskazują natomiast, że wysokie ryzyko nawrotu HL po ASCT dotyczy pacjentów, u których obecne są co najmniej dwa czynniki ryzyka:

- remisja HL trwająca <12 miesięcy,
- umiejscowienie pozawęzłowe choroby,
- pozytywny wynik badania PET (PET+) w momencie wykonywania ASCT,
- obecność objawów nieswoistych (tzn. objawy B),
- zastosowanie >1 kolejnej / ratunkowej terapii HL [11].

Wszyscy pacjenci po zakończonej terapii HL, w tym pacjenci po ASCT, powinni być podani obserwacji i monitorowaniu w celu:

- wykrycia ewentualnych nawrotów HL i podjęcia kolejnej odpowiedniej terapii nawrotowego/progresującego HL,
- wykrycia objawów toksyczności terapii oraz wtórnych nowotworów z uwagi na zwiększone ryzyko ich wystąpienia wśród wyleczonych pacjentów z HL [11, 12, 14, 66–68].

Obserwacja pacjentów obejmuje wykonywanie badań przedmiotowych i podmiotowych, badań laboratoryjnych (m.in. morfologii krwi z rozmazem, OB, badań biochemicznych), a w szczególnych przypadkach – tj. wśród pacjentów z objawami klinicznymi sugerującymi wznowę – wykonywane są również badania obrazowe obejmujące PET i TK [11, 12, 14, 66–68].

Należy dodać, że BV do stosowania w konsolidacji został zarejestrowany w 2016 roku i z tego względu nie jest ujęty we wcześniej opublikowanych wytycznych praktyki klinicznej.

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce

Aktualnie we wskazaniu HL (kod ICD-10 C.81) refundowane są leki w ramach:

- programu lekowego,
- katalogu chemioterapii [70].

W ramach program lekowego B.77 [70] refundowany jest BV we wskazaniu oporny/nawrotowy HL:

„Do leczenia brentuksymabem w ramach programu kwalifikują się pacjenci z potwierdzonym histologicznie chłoniakiem Hodgkina spełniający poniższe kryteria łącznie:

1. Nawrotowy lub oporny na leczenie HL
 - a. po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplantation*, ASCT)
lub
 - b. po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia;
2. Potwierdzona histologicznie obecność antygenu CD30;
3. Sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
4. Nieobecność przeciwwskazań do allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych w razie uzyskania odpowiedzi częściowej.”

Z kolei w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu określonym kodem C.81 (HL) refundowany jest szereg substancji [70], zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej są to jednak terapie stosowane w przypadku aktywnej choroby (pacjenci w stanie progresji). **Należy podkreślić, że żadna z ww. terapii nie jest aktualnie zalecana przez wytyczne praktyki klinicznej do stosowania w populacji docelowej tj. u pacjentów z HL CD30+ będących w stanie remisji po ASCT, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT.**

4.2. Rekomendacje agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące finansowania BV stosowanego w terapii konsolidującej HL u pacjentów będących w remisji po przebytych ASCT. W tym celu przeszukano strony internetowe agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz za granicą (NICE, SMC, CADTH, PBAC oraz HAS). Podsumowanie wniosków z rekomendacji finansowych wydanych przez poszczególne agencje HTA przedstawiono poniżej (Tabela 13).

Trzy agencje HTA (SMC, HAS, CADTH) odniosły się do finansowania BV stosowanego w terapii konsolidującej HL u pacjentów będących w remisji po przebytych ASCT [71–73].

Francuska agencja HAS oraz kanadyjska agencja CADTH wydały pozytywne rekomendacje finansowe w przedmiotowym wskazaniu, z tym że rekomendacja agencji CADTH była dodatkowo warunkowana finansowo [72, 73]. Pozytywna rekomendacja agencji HAS oraz CADTH dotyczy finansowania BV u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem nawrotu/progresji po ASCT definiowanym jako:

- występowanie HL pierwotnie opornego na leczenie CTH, lub
- wystąpienie nawrotu/progresji choroby w ciągu 12 miesięcy po zastosowaniu 1. linii leczenia, lub
- wystąpienie nawrotu/progresji po okresie dłuższym niż 12 miesięcy, gdy doszło do zajęcia pozawęzłowych regionów w momencie rozpoczęcia CTH ratunkowej przed ASCT [72, 73].

Szkocka agencja SMC wydała negatywną rekomendację finansową dla BV stosowanego w terapii konsolidującej HL u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem nawrotu/progresji po ASCT ze względu na fakt, że podmiot odpowiedzialny nie złożył wniosku do SMC o ocenę BV w analizowanym wskazaniu [71].

Agencja NICE analizowała stosowanie BV w ramach HL (dokument TA524), jednak nie jest jasno określone stanowisko odnośnie do stosowania BV w konsolidacji [74].

Tabela 13.
Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania BV stosowanego w terapii konsolidującej HL u pacjentów w remisji po przebytych ASCT

Substancja czynna	AOTMIT	NICE	SMC	HAS	CADTH	PBAC
BV	BR	NJ [74]	NR, ponieważ nie złożono wniosku [71]	PR [72]	PR ^w [73]	BR

BR – brak rekomendacji; NR – negatywna rekomendacja; PR – pozytywna rekomendacja; W – warunek finansowy; NJ - niejasne

5. Aktualna praktyka kliniczna

W czerwcu i lipcu 2018 roku firma PEX PharmaSequence na zlecenie firmy Takeda przeprowadziła badanie, którego celem było m.in. ustalenie schematu opieki nad pacjentami z HL w remisji po procedurze ASCT [48].

Zgodnie z wynikami badania, schemat opieki i kontroli pacjentów ze stwierdzoną remisją po ASCT jest ukierunkowany na ocenę aktualnego stanu pacjenta [48].

W ramach kontrolnych wizyt hematologicznych odbywanych przez chorego pozostającego w remisji po ASCT realizowane są następujące badania:

- morfologia i badania biochemiczne krwi wykonywane zgodnie z trybem wizyt kontrolnych,
- a dodatkowo badania obrazowe, takie jak RTG, USG lub (rzadko) PET-TK [48].

Pacjenci z całkowitą remisją po ASCT nie są obejmowani żadną standardową formą farmakoterapii, a około połowa pacjentów nie otrzymuje w ogóle żadnej terapii wspomagającej. U pozostałych chorych, jeżeli już są stosowane jakiegokolwiek leki, to dobierane są na bieżąco w zależności od potrzeb pacjenta i najczęściej związane są z zapobieganiem zakażeniom wirusowym, bakteryjnym i grzybiczym po ASCT [48]. Aktualnie nie jest więc stosowana żadna forma farmakoterapii, której celem jest wspieranie długości remisji lub niwelowanie ryzyka nawrotu.

6. Definiowanie problemu decyzyjnego

6.1. Populacja docelowa

- Pacjenci z HL CD30+ po przebytych ASCT, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT.

6.2. Interwencja

- Monoterapia BV w terapii konsolidującej po ASCT zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania [25].

6.3. Komparatory

- Obserwacja pacjenta.

Komparatorami w opracowaniach oceniających technologie medyczne powinny być interwencje, których zastąpienie przez brentuksymab vedotin jest możliwe w praktyce klinicznej. Według wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji komparatorem względem ocenianej interwencji w pierwszej kolejności ma być aktualna praktyka, czyli postępowanie terapeutyczne, które w praktyce medycznej z dużym prawdopodobieństwem zostanie zastąpione przez ocenianą technologię [75]. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej (ASBMT, CIBMTR i EBMT 2019, ESMO 2018, NCCN 208) jedyną zalecaną opcją terapeutyczną stosowaną w populacji pacjentów z HL będących w remisji po przebytych ASCT, którzy mają zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT jest leczenie BV, którego dotyczy niniejsza analiza i wnioski o refundację w Polsce. Pozostałe odnalezione dokumenty nie zawierają zaleceń odnośnie do stosowania terapii po ASCT u chorych będących w stanie remisji. Standardem w praktyce klinicznej jest obserwacja pacjenta (monitorowanie i kontrola stanu pacjenta), a aktualnie nie jest stosowana żadna forma farmakoterapii ukierunkowanej na utrzymanie remisji lub niwelowanie ryzyka nawrotu choroby [48]. Zatem komparatorem dla BV w terapii konsolidującej u chorych z HL będących w remisji po przebytych ASCT jest obserwacja i monitorowanie pacjenta.

6.4. Punkty końcowe

- Przeżycie wolne od progresji,
- przeżycie całkowite,
- czas do otrzymania kolejnych terapii,
- jakość życia pacjentów,

- bezpieczeństwo terapii.

6.5. Metodyka badań

- Badania randomizowane,
- badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej),
- przeglądy systematyczne.

7. Charakterystyka interwencji i komparatorów

Opracowano w oparciu o Charakterystyki Produktów Leczniczych.

7.1. Brentuksymab vedotin

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne (kod ATC: L01XC12) [25].

Mechanizm działania

Brentuksymab vedotin jest koniugatem przeciwciała i leku (ADC, ang. *antibody drug conjugate*), 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 [25]. Nie wyklucza się, że do mechanizmu działania mogą przyczyniać się inne funkcje związane z przeciwciałem [25].

Postać farmaceutyczna

Brentuksymabu vedotin (produkt leczniczy Adcetris) występuje w następującej postaci farmaceutycznej:

- Adcetris 50 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji [25].

Każda fiolka zawiera 50 mg brentuksymabu vedotin. Po rekonstytucji, każdy ml zawiera 5 mg brentuksymabu vedotin [25].

ADCETRIS jest koniugatem przeciwciała i leku zawierającym przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko CD30 (rekombinowana chimeryczna immunoglobulina G1 [IgG1], produkowana w komórkach jajników chomika chińskiego za pomocą technologii rekombinacji DNA), które jest powiązane kowalencyjnie z aurystatyną E jednometylowaną (ang. *monomethyl auristatin E*, MMAE) działającą na mikrotubule [25].

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Biały lub białawy zbrylony proszek lub proszek [25].

Wskazania do stosowania

ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem ziarnicznym CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT [25].

ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarnicznym (chłoniakiem Hodgkina, HL, ang. *Hodgkin's lymphoma*) CD30+:

1. po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplant*, ASCT) lub
2. po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia [25].

ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (ang. *systemic anaplastic large cell lymphoma*, sALCL) [25].

ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem skórnym T-komórkowym CD30+ (ang. *cutaneous T-cell lymphoma*, CTCL), u których stosowano uprzednio co najmniej 1 leczenie systemowe [25].

Dawkowanie i sposób podawania

Brentuksymab vedotin należy podawać pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych [25].

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie [25].

U pacjentów z HL, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT, leczenie produktem ADCETRIS należy rozpocząć po zakończeniu okresu rekonwalescencji po przeszczepie, na podstawie oceny stanu klinicznego. Pacjenci z tej grupy powinni otrzymać maksymalnie 16 cykli leczenia [25].

Zaburzenia czynności nerek

Zalecana dawka początkowa u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wynosi 1,2 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy objąć ścisłą obserwacją w kierunku działań niepożądanych [25].

Zaburzenia czynności wątroby

Zalecana dawka początkowa u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wynosi 1,2 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy objąć ścisłą obserwacją w kierunku działań niepożądanych [25].

Jeśli masa ciała pacjenta przekracza 100 kg, do obliczenia dawki należy przyjąć 100 kg [25].

Należy monitorować morfologię krwi przed podaniem każdej dawki tego produktu leczniczego. Pacjentów należy objąć obserwacją podczas podawania i po podaniu wlewu. Leczenie należy kontynuować aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności [25].

Modyfikacje dawkowania w szczególnych przypadkach dostępne są w charakterystyce produktu leczniczego [25].

Sposób podawania

Zalecana dawka produktu leczniczego ADCETRIS jest podawana we wlewie trwającym 30 minut. Brentuksymabu vedotin nie wolno podawać w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego ani bolusa. Brentuksymab vedotin należy podawać przez osobny dostęp do żyły i nie wolno go mieszać z innymi produktami leczniczymi [25].

Przeciwwskazania

Brentuksymabu vedotin (produkt leczniczy Adcetris) jest przeciwwskazany w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą [25].

Jednoczesne podawanie bleomycyny i brentuksymabu vedotin powoduje toksyczność płucną [25].

Zdarzenia niepożądane

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem brentuksymabu vedotin (produkt leczniczy Adcetris) przedstawiono poniżej (Tabela 14) [25].

Tabela 14.
Częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem brentuksymabu vedotin (produkt leczniczy Adcetris) [25]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
zakażenie ^a , zakażenie górnych dróg oddechowych; neutropenia; obwodowa neuropatia czuciowa, obwodowa neuropatia ruchowa; kaszel, duszność, nudności, biegunka, wymioty, zaparcia, ból brzucha; wysypka ^a , świąd; ból stawów, ból mięśni; zmęczenie, gorączka, reakcje związane z podaniem wlewu ^a ; zmniejszenie masy ciała	pólpasiec, zapalenie płuc, zakażenie wirusem opryszczki, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej; niedokrwistość, trombocytopenia; hipergl kemia; zawroty głowy; zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej (AIAT/AspAT); łysienie; ból pleców; dreszcze

AIAT – aminotransferaza alaninowa; AspAT – aminotransferaza asparaginianowa;

Nie przedstawiono zdarzeń niepożądanych, występujących niezbyt często, rzadko oraz bardzo rzadko. Te listy zdarzeń niepożądanych są dostępne w poszczególnych charakterystykach produktów leczniczych (ChPL).

a) Stanowi zbiór zalecanych terminów.

Status rejestracyjny

Brentuksymabu vedotin (produkt leczniczy Adcetris, podmiot odpowiedzialny Takeda Pharma A/S) otrzymał w dniu 25 października 2012 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (rejestracja warunkowa), ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 10 września 2018 roku [25]. We wnioskowanym wskazaniu Brentuksymab vedotin (Adcetris®) zarejestrowany jest od 2016 roku. BV otrzymał status leku sierocego, czyli leku stosowanego w chorobach rzadkich i ultraradkich [76].

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2019 roku, produkt leczniczy Adcetris jest refundowany w ramach programu lekowego B.77 „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T) [70].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 15.
Preparaty brentuksymabu vedotin dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [77]

Preparat	Wytwórca
Adcetris	Takeda Pharma A/S*; Delpharm Novara S.r.l.**; Takeda Austria GmbH**

*Podmiot odpowiedzialny.

**Wytwórca.

7.2. Obserwacja pacjenta

Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w Polsce pacjenci z HL po przebytym ASCT zaawansowania poddawani są obserwacji.

Wszyscy pacjenci po zakończonej terapii HL, w tym pacjenci po ASCT, powinni być monitorowani w celu:

- wykrycia ewentualnych nawrotów HL i podjęcia kolejnej odpowiedniej terapii nawrotowego/progresującego HL,
- wykrycia objawów toksyczności terapii oraz wtórnych nowotworów z uwagi na zwiększone ryzyko ich wystąpienia wśród wyleczonych pacjentów z HL [11, 12, 14, 66–68].

Obserwacja pacjentów obejmuje wykonywanie badań przedmiotowych i podmiotowych, badań laboratoryjnych (m.in. morfologii krwi z rozmazem, OB, badań biochemicznych) a w szczególnych przypadkach – tj. wśród pacjentów z objawami klinicznymi sugerującymi wznowę – wykonywane są również badania obrazowe za pomocą PET i TK [11, 12, 14, 66–68].

8. Bibliografia

1. Orphan designation: Overview | European Medicines Agency. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview> (24.1.2019).
2. EU/3/08/596 | European Medicines Agency. Public-summary-positive-opinion-orphan-designation. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu308596> (24.1.2019).
3. KRN. Krajowy Rejestr Nowotworów: Raporty. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (24.1.2019).
4. Moskowitz AJ, Perales M-A, Kewalramani T, Yahalom J, Castro-Malaspina H, Zhang Z, Vanak J, Zelenetz AD, Moskowitz CH. (2009) Outcomes for patients who fail high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell rescue for relapsed and primary refractory Hodgkin lymphoma. *Br. J. Haematol.* 146(2):158–163.
5. Sirohi B, Cunningham D, Powles R, Murphy F, Arkenau T, Norman A, Oates J, Wotherspoon A, Horwich A. (2008) Long-term outcome of autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann. Oncol.* 19(7):1312–1319.
6. Paszkiewicz-Kozik E, Walewski J. (2015) Chłoniak Hodgkina — bliżej leczenia bez niepowodzeń. *Onkologia w Praktyce Klinicznej - Edukacja* 1(1):65–77.
7. Akhtar S, Al-Sugair AS, Abouzied M, Alkadhi Y, Dingle M, Abdelsalam M, Soudy H, Darwish A, Eltigani A, Elhassan T a. M, Nabil-Ahmed M, Maghfoor I. (2013) Pre-transplant FDG-PET-based survival model in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: outcome after high-dose chemotherapy and auto-SCT. *Bone Marrow Transplant.* 48(12):1530–1536.
8. Arai S, Fanale M, deVos S, Engert A, Illidge T, Borchmann P, Younes A, Morschhauser F, McMillan A, Horning SJ. (2013) Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. *Leukemia & Lymphoma* 54(11):2531–2533.
9. Isidori A, Piccaluga PP, Loscocco F, Guiducci B, Barulli S, Ricciardi T, Picardi P, Visani G. (2013) High-dose therapy followed by stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma: past and future. *Expert Rev Hematol* 6(4):451–464.
10. Crump M. (2008) Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologous stem cell transplant. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 326–333.
11. NCCN. (2018) NCCN Guidelines Version 3.2018. Hodgkin Lymphoma. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf.
12. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, Engert A, Ladetto M, ESMO Guidelines Committee. (2018) Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 29(Supplement 4):iv19-iv29.
13. Meder J, Robak T, Meder J, Dmoszyńska A, Giannopoulos K. Nowotwory limfoproliferacyjne. Chłoniak Hodgkina *Interna Szczeklika Podręcznik Chorób Wewnętrznych* Kraków 2018.
14. Wróbel T. (2013) Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Chłoniak Hodgkina. PTOK Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_chloniak_Hodgkina.pdf (21.11.2018).
15. Wróbel T, Puła B. (2017) Rozpoznawanie i leczenie chorych na chłoniaka Hodgkina. *Hematologia* 8(3):163–176.
16. (2016) International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)-2016-WHO Version for 2016. Dostęp: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/C81-C96> (21.11.2018).
17. ICD-11 - Mortality and Morbidity Statistics. Dostęp: <https://icd.who.int/dev11/l-m/en> (24.1.2019).
18. Prochorec-Sobieszek M. (2013) Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego. PTOK Dostęp: http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_klasyfikacja.pdf (21.11.2018).
19. Campbell SM, Peters SB, Zirwas MJ, Wong HK. (2010) Immunophenotypic Diagnosis of Primary Cutaneous Lymphomas. *J Clin Aesthet Dermatol* 3(10):21–25.
20. Human CD antigen chart. CD30+. Dostęp: <http://www.abcam.com/primary-antibodies/human-cd-antigen-guide> (21.11.2018).
21. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, Zinzani PL, Wolter P, Sanches JA, Ortiz-Romero PL, Akilov OE, Geskin L, Trotman J, Taylor K, Dalle S, i in. (2017) Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet* 390(10094):555–566.
22. Brentuximab vedotin w terapii chłoniaków CD30+. Dostęp: <http://ziarniczlosliwa.pl/brentuximab-vedotin-w-terapii-chloniakow-cd30/> (21.11.2018).
23. Cluster of Differentiation. CD30+. Dostęp: http://www.sciencegateway.org/resources/prow/guide/987522133_g.htm (21.11.2018).

24. Vaklavas C, Forero-Torres A. (2012) Safety and efficacy of brentuximab vedotin in patients with Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma. *Ther Adv Hematol* 3(4):209–225.
25. ChPL Adcetris (brentuksymabu vedotin). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/adcetris-epar-product-information_pl.pdf.
26. Khodamoradi F, Pakzad R, Ghoncheh M, Sadeghi Gandomani H, Salehiniya H. (2018) Epidemiology, incidence and mortality of Hodgkin's cancer in the world and its relation with development. *World Cancer Research Journal* 5(2):e1085.
27. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. (2015) Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer* 136(5):E359-386.
28. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. (2015) Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer* 136(5):E359-386.
29. IARC. (2018) GLOBOCAN 2018. Cancer today. Epidemiology of all cancers. Online Analysis - Poland, Europe, Word. Dostęp: <http://gco.iarc.fr/today/online-analysis> (13.9.2018).
30. IARC. (2018) GLOBOCAN 2018. Epidemiology of all cancers by cancer type - Worldwide. Dostęp: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>.
31. Polskie Towarzystwo Onkologiczne. (2014) Obecny Stan Zwalczenia Nowotworów w Polsce. Dostęp: https://pto.med.pl/content/download/7709/84400/file/Obecny_Stan.pdf.
32. Ministerstwo Zdrowia. (2018) Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski. Mapa dla 30 grup chorób. Dostęp: <http://www.mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2018/01/polska-1.pdf>.
33. IARC. (2018) GLOBOCAN 2018. Epidemiology of all cancers by cancer type - Poland. Dostęp: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/616-poland-fact-sheets.pdf>.
34. AOTMiT. (2017) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku OPDIVO (nivolumab) we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81)”. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/064/AWA/064_AWA_OT_4351_20_OPDIVO_ch%C5%82oniak_Hodgkina_30.06.2017.pdf (21.11.2018).
35. AOTMiT. (2015) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Adcetris (brentuksymab vedotin) w ramach programu lekowego we wskazaniu: Leczenie chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T). Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/114/AWA/114_AWA_OT_4351_39_Adcetris_16.10.2015.pdf (22.11.2018).
36. Nikolaenko L, Chen R, Herrera AF. (2017) Current strategies for salvage treatment for relapsed classical Hodgkin lymphoma. *Ther Adv Hematol* 8(10):293–302.
37. Tresckow B von, Moskowitz C. (2016) Treatment of relapsed and refractory Hodgkin Lymphoma. *Semin Hematol* 53(3):180–185.
38. Hołowiecki J. (2015) Chłoniak Hodgkina. *Głos Pacjenta Onkologicznego* (2):.
39. Kuruvilla J, Keating A, Crump M. (2011) How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 117(16):4208–4217.
40. POLTRANSPLANT. (2016) POLTRANSPLANT. Biuletyn informacyjny (Nr 1 (24)). Dostęp: http://poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2016_www.pdf.
41. POLTRANSPLANT. (2017) POLTRANSPLANT. Biuletyn informacyjny (Nr 1 (25)). Dostęp: http://poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2017.pdf.
42. POLTRANSPLANT. (2018) POLTRANSPLANT. Biuletyn informacyjny (Nr 1 (26)). Dostęp: http://poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2018.pdf.
43. Jabbour E, Hosing C, Ayers G, Nunez R, Anderlini P, Pro B, Khouri I, Younes A, Hagemeister F, Kwak L, Fayad L. (2007) Pretransplant positive positron emission tomography/gallium scans predict poor outcome in patients with recurrent/refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer* 109(12):2481–2489.
44. Josting A, Franklin J, May M, Koch P, Beykirch MK, Heinz J, Rudolph C, Diehl V, Engert A. (2002) New Prognostic Score Based on Treatment Outcome of Patients With Relapsed Hodgkin's Lymphoma Registered in the Database of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 20(1):221–230.
45. Kaloyannidis P, Voutiadou G, Baltadakis I, Tsigiriotis P, Spyridonidis A, Repousis P, Balta A, Tsimberis S, Karakasis D, Sakellari I, Dervenoulas I, Harhalakis N, Anagnostopoulos A. (2012) Outcomes of Hodgkin's Lymphoma Patients with Relapse or Progression following Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 18(3):451–457.
46. Sureda A, Constans M, Iriondo A, Arranz R, Caballero MD, Vidal MJ, Petit J, López A, Lahuerta JJ, Carreras E, García-Conde J, García-Laraña J, Cabrera R, Jarque I, Carrera D, i in. (2005) Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse. *Ann. Oncol.* 16(4):625–633.

48. PEX PharmaSequence. (2018) Raport z badania dla firmy Takeda. Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u pacjentów z HL po ASCT. PEX PharmaSequence Dostęp: https://www.pexps.pl/files/upload/files/PEX_TAKEDA_Raport_Pacjenci-z-HL-po-ASCT.pdf (28.1.2019).
49. Chłoniak Hodgkina (C81) | KRN. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/chloniak-hodgkina-c81/> (24.1.2019).
50. ZUS. Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS - Absencja chorobowa. Dostęp: <http://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytulu-choroby-wlasnej-osob-ubezpieczonych-w-zus> (21.11.2018).
51. ZUS. Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS - Absencja chorobowa. Dostęp: <http://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytulu-choroby-wlasnej-osob-ubezpieczonych-w-zus> (18.10.2018).
52. Smolewski P. (2012) Hodgkin's lymphoma. *Postępy Nauk Medycznych*.
53. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA. (2014) Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol* 32(27):3059–3067.
54. Hodgkin Lymphoma - Cancer Stat Facts. Dostęp: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html> (26.11.2018).
55. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, Chen AI, Stiff P, Gianni AM, Carella A, Osmanov D, Bachanova V, Sweetenham J, Sureda A, Huebner D, i in. (2015) Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 385(9980):1853–1862.
56. Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, Chen AI, Stiff P, Viviani S, Bachanova V, Sureda A, McClendon T, Lee C, Lisano J, i in. (2018) Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood*.
57. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, i in. (2007) Revised response criteria for malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 25(5):579–586.
58. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Dostęp: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm (13.4.2018).
59. First Clinical Research. (2012) Adverse Event Terminology. Dostęp: https://firstclinical.com/journal/2012/1207_Adverse.pdf (13.4.2018).
60. MedDRA. Dostęp: <https://www.meddra.org/> (26.11.2018).
61. (2017) EQ-5D-5L Kwestionariusz Dotyczący Zdrowia wersja polska do użytku w Polsce (Polish version for Poland). Dostęp: http://mmcup.se/wp-content/uploads/2017/02/9_10_Polish_EQ-5D-5L_Poland.pdf.
62. Cieslik B, Podbielska H. (2015) Przegląd wybranych kwestionariuszy oceny jakości życia. *Acta Bio-Optica et Informatica Medica Inżynieria Biomedyczna* 21(102–135):.
63. Leppert W, Forycka M, Walden-Gałuszko K de, Majkiewicz M, Buss T. (2014) Quality of life assessment in cancer patients – recommendations for the staff of oncology and palliative care units. *Psychoonkologia* 18(1):17–29.
64. Paczkowska A, Nowakowska E, Bryl W, Hoffmann K. (2011) Ocena jakości życia dzieci i młodzieży chorujących na nadciśnienie tętnicze - metody pomiaru, zastosowania, problemy i bariery. *Arterial Hypertension* 15(1):21–28.
65. (2015) Refundacja Adcetrisu. Budowa i zasada działania leku Adcetris (Brentuksymab vedotin). Dostęp: <http://www.refundacjaadcetrisu.pl/2015/06/10/budowa-i-zasada-dzialania-leku-adcetris-brentuksymab-vedotin/> (18.4.2018).
66. Kurczab P, Czyż A, Turska E, Drozd-Sokołowska J, Subocz E, Szymczyk A, Tomczak W, Hołojda J, Jurczak W, Walewski J, Zaucha JM. (2015) Monitorowanie wczesne i późne chorych po zakończeniu leczenia chłoniaka Hodgkina — rekomendacje Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków. *Onkologia w Praktyce Klinicznej - Edukacja* 1(3):157–166.
67. AHS. (2018) Clinical practice guideline LYHE-002. Version 11. Lymphoma. Dostęp: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf>.
68. Collins GP, Parker AN, Pocock C, Kayani I, Sureda A, Illidge T, Ardeszna K, Linch DC, Peggs KS, British Committee for Standards in Haematology, British Society of Blood and Marrow Transplantation. (2014) Guideline on the management of primary resistant and relapsed classical Hodgkin lymphoma. *Br. J. Haematol.* 164(1):39–52.
69. Kanate AS, Kumar A, Dreger P, Dreyling M, Gouill SL, Corradini P, Bredeson C, Fenske TS, Smith SM, Sureda A, Moskowitz A, Friedberg JW, Inwards DJ, Herrera AF, Khafan-Dabaj MA, i in. (2019) Maintenance Therapies for Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphomas After Autologous Transplantation: A Consensus Project of ASBMT, CIBMTR, and the Lymphoma Working Party of EBMT. *JAMA Oncol.*
70. (2019) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2019 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp:

https://www.gov.pl/documents/292343/436711/Za%C5%82%C4%85cznik_do_obwieszczenia2019.pdf/0200103f-ceac-0e74-788f-9abe754f4c1e.

71. SMC. (2018) Brentuximab vedotin 50mg powder for concentrate for solution for infusion (Adcetris®). SMC2085. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3403/brentuximab-vedotin-adcetris-non-sub-final-april-2018-for-website.pdf> (27.11.2018).
72. HAS. (2018) ADCETRIS (brentuximab vedotin), monoclonal antibody. CT15701. Dostęp: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-06/adcetris_summary_ct15701.pdf (27.11.2018).
73. CADTH. (2018) Adcetris for Hodgkin's Lymphoma (post-ASCT) Resubmission. pCODR 10116. Dostęp: <https://www.cadth.ca/adcetris-hodgkins-lymphoma-post-asct-resubmission-details> (27.11.2018).
74. (2018) Brentuximab vedotin for treating edotin for treating CD30-positive Hodgkin lymphoma. Technology appraisal guidance: ta524. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta524/resources/brentuximab-vedotin-for-treating-cd30positive-hodgkin-lymphoma-pdf-82606840474309>.
75. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (15.5.2018).
76. EMA. (2017) Assessment report. Adcetris International non-proprietary name: brentuximab vedotin Procedure No. EMEA/H/C/002455/II/0048. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/adcetris-h-c-002455-ii-0048-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
77. (2018) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 16 kwietnia 2018 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2018/23/journal/4509.

9. Spis tabel, rysunków i wykresów

Tabele

Tabela 1.	Liczba zachorowań i zgonów na HL na świecie i w Europie w 2012 roku (GLOBOCAN 2012) [27]...	10
Tabela 2.	Estymowana liczba zachorowań i zgonów na HL na świecie i w Europie w 2018 roku (GLOBOCAN 2018) [29, 30].....	11
Tabela 3.	Zachorowania i zgony z powodu HL (ICD-10: C81) w Polsce w 2016 roku (KRN) [3].....	12
Tabela 4.	Estymowana liczba zachorowań i zgonów oraz chorobowość 5-letnia z HL w Polsce w 2018 roku (GLOBOCAN 2018) [29, 33].....	12
Tabela 5.	Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C81 (chłoniak Hodgkina) [AOTMiT, NFZ] [34, 35].....	12
Tabela 6.	Odsetek pacjentów z HL, u których wystąpiła oporność / nawrót po 1 linii leczenia.....	13
Tabela 7.	Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C81 (chłoniak Hodgkina), u których wykonano ASCT w Polsce w latach 2015–2017 (POLTRANSPLANT) [40–42].....	13
Tabela 8.	Badania pomocnicze w diagnostyce HL [13, 15].....	17
Tabela 9.	Charakterystyka komórek w zależności od podtypu histologicznego HL [13].....	17
Tabela 10.	Stopnie zaawansowania chłoniaków pierwotnie węzłowych według klasyfikacji Ann Arbor zmodyfikowanej w Lugano w 2014 roku [13, 15, 53].....	18
Tabela 11.	Podział HL zależnie od stopnia zaawansowania i czynników rokowniczych wg EORTC/GELA i GHSG (w momencie rozpoznania HL) [15].....	19
Tabela 12.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentów z HL.....	26
Tabela 13.	Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania BV stosowanego w terapii konsolidującej HL u pacjentów w remisji po przebytych ASCT.....	29
Tabela 14.	Częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem brentuksymabu vedotin (produkt leczniczy Adcetris) [25].....	35
Tabela 15.	Preparaty brentuksymabu vedotin dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [77].....	36

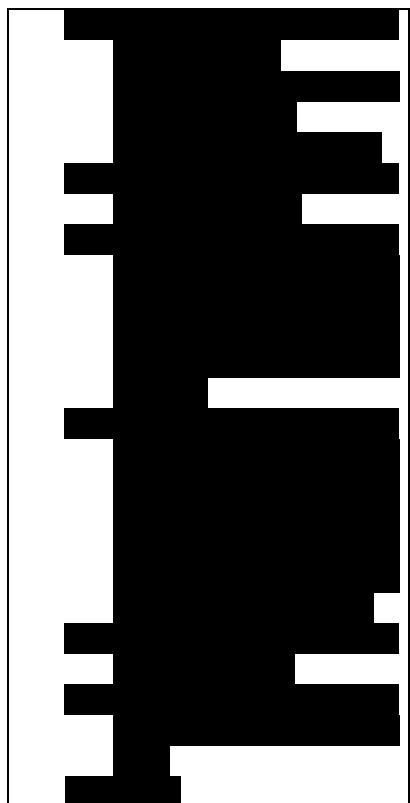
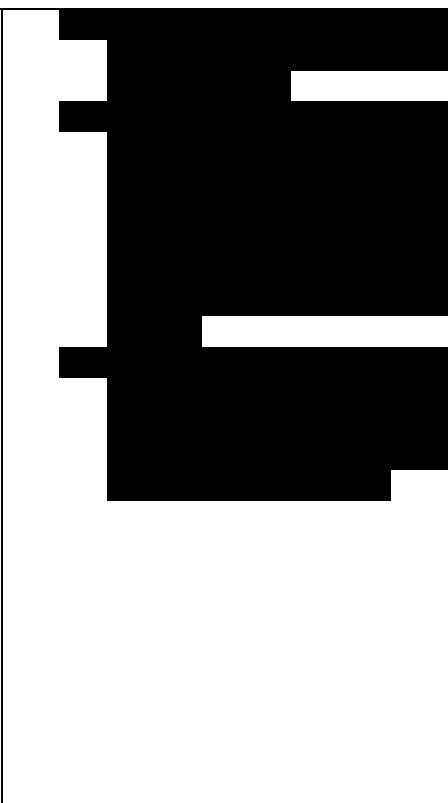
Rysunki

Rysunek 1.	Budowa BV (opracowanie na podstawie [25, 65]).....	25
Rysunek 2.	Mechanizm działania BV (opracowanie na podstawie [25, 65]).....	25

Wykresy

Wykres 1.	Liczba dni absencji chorobowej osób chorych na HL ICD-10 C81 wg danych ZUS [50].....	15
Wykres 2.	Liczba zaświadczeń lekarskich (L4) wydanych osobom chorym na HL dla rozpoznania ICD-10 C81 wg danych ZUS [50].....	15
Wykres 3.	Odsetki pacjentów z rozpoznaniem HL zależności od stadium zaawansowania choroby wg klasyfikacji Ann Arbor (NCI, Program SEER, 2008–2014) [54].....	22

<p>[Redacted text]</p>		<p>[Redacted text]</p>
------------------------	--	------------------------

		
---	--	--

Aneks B. Ocena jakości życia pacjentów

B.1. Kwestionariusz EQ5D

Pierwsza część kwestionariusza: Pod każdym nagłówkiem proszę zaznaczyć JEDEN kwadrat, aby wybrać stwierdzenie najlepiej określające Pana/Pani zdrowie DZISIAJ. Źródło: [61]

PORUSZANIE SIĘ

Nie mam żadnych problemów z chodzeniem

Mam niewielkie problemy z chodzeniem

Mam umiarkowane problemy z chodzeniem

Mam poważne problemy z chodzeniem

Nie jestem w stanie chodzić

ZDOLNOŚĆ SAMOOPIEKI

Nie mam żadnych problemów z myciem i ubieraniem się

Mam niewielkie problemy z myciem i ubieraniem się

Mam umiarkowane problemy z myciem i ubieraniem się

Mam poważne problemy z myciem i ubieraniem się

Nie mogę sam/a się umyć ani ubrać

ZWYKŁE CZYNNOŚCI

Nie mam żadnych problemów z wykonywaniem moich zwykłych czynności

Mam niewielkie problemy z wykonywaniem moich zwykłych czynności

Mam umiarkowane problemy z wykonywaniem moich zwykłych czynności

Mam poważne problemy z wykonywaniem moich zwykłych czynności

Nie jestem w stanie wykonywać moich zwykłych czynności

BÓL/DYSKOMFORT

Nie odczuwam żadnego bólu ani dyskomfortu

Odczuwam niewielki ból lub dyskomfort

Odczuwam umiarkowany ból lub dyskomfort

Odczuwam silny ból lub dyskomfort

Odczuwam krańcowy ból lub dyskomfort

NIEPOKÓJ / PRZYGNĘBIENIE

Nie jestem niespokojny/a ani przygnębiony/a

Jestem trochę niespokojny/a lub przygnębiony/a

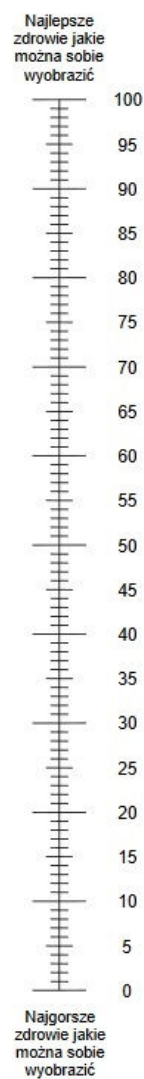
Jestem umiarkowanie niespokojny/a lub przygnębiony/a

Jestem bardzo niespokojny/a lub przygnębiony/a

Druga część kwestionariusza:

- Chcielibyśmy wiedzieć jak dobre lub jak złe jest Pana/Pani zdrowie DZISIAJ.
- Ta skala jest ponumerowana od 0 do 100.
- 100 oznacza najlepsze zdrowie jakie można sobie wyobrazić. 0 oznacza najgorsze zdrowie jakie można sobie wyobrazić.
- Proszę zaznaczyć krzyżykiem (X) miejsce na skali, które pokazuje jakie jest Pana/Pani zdrowie DZISIAJ.
- Teraz liczbę, którą zaznaczył/a Pan/i na skali proszę wpisać w okienko poniżej.

PANA/PANI ZDROWIE DZISIAJ =



Źródło grafiki: [61]