



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Adcetris (brentuksymab vedotin)
we wskazaniu
ziarniniak grzybiasty (ICD-10: C84.0)
Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych

nr OT.422.102.2019

Data ukończenia: 4 grudnia 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** 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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 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.).

Wykaz wybranych skrótów

| | |
|-------------------------|--|
| AE | zdarzenia niepożądane (ang. adverse events) |
| Agencja / AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| AHS | Alberta Health Services |
| AOTM | Agencja Oceny Technologii Medycznych |
| ATC | klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna |
| AWA | analiza weryfikacyjna Agencji |
| b.d. | brak danych |
| BAD | British Association of Dermatologists |
| BV | brentuksymab vedotin |
| BX | beksaroten |
| CD | cena detaliczna |
| CHB | cena hurtowa brutto |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | przedział ufności (ang. confidence interval) |
| CR | odpowiedź całkowita (ang. complete response) |
| CTCL | chłoniak skórny T-komórkowy (ang. cutaneous T cell lymphoma) |
| CZN | cena zbytu netto |
| EAN | europejski kod towarowy (ang. european article number) |
| ECOG | skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group |
| EMA | Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency) |
| ESMO | ang. European Society for Medical Oncology |
| FDA | Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration) |
| HTA | ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment) |
| ICD-10 | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych |
| IS | wynik istotny statystycznie (ang. Statistically Significant) |
| 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.) |
| MF | ziarniniak grzybiasty (ang. mycosis fungoides) |
| MTX | metotreksat |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| n | liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy |
| N | liczebność grupy |
| NCCN | ang. National Comprehensive Cancer Network |
| nd | nie dotyczy |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NS | wynik nieistotny statystycznie (ang. Statistically Insignificant) |
| ORR | obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ang. objective response rate) |
| OS | przeżycie całkowite (ang. overall survival) |

| | |
|--|---|
| pcALCL | pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek - (ang. primary cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma) |
| PD | choroba postępująca (ang. progressive disease) |
| PFS | przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival) |
| PICO | schemat: Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne (ang. Population, Intervention, Comparator, Outcome) |
| PKB | produkt krajowy brutto |
| PLRG | Polska Grupa Badawcza Chłoniaków |
| PR | odpowiedź częściowa (ang. partial response) |
| PTD | Polskie Towarzystwo Dermatologiczne |
| PTOK | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej |
| RCT | kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją(ang. randomized controlled trial) |
| 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) |
| RP/RK | Rada Przejrzystości/Rada Konsultacyjna |
| RSS | instrument podziału ryzyka (ang. risk schering scheme) |
| RTX | rytuksymab |
| Technologia | Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art.2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji |
| UCZ | urzędowa cena zbytu |
| UE | Unia Europejska |
| Ustawa o refundacji | Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844) |
| Ustawa o świadczeniach | Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510) |

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Wykaz wybranych skrótów | 3 |
| Spis treści | 5 |
| 1. Podstawowe informacje o zleceniu | 6 |
| 2. Podsumowanie | 7 |
| 3. Przedmiot i historia zlecenia | 9 |
| 4. Problem decyzyjny | 10 |
| 4.1 Problem zdrowotny..... | 10 |
| 4.2 Technologia wnioskowana | 11 |
| 4.2.1 Charakterystyka wnioskowanej technologii | 11 |
| 4.2.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii..... | 11 |
| 5. Istotność stanu klinicznego | 12 |
| 6. Skuteczność kliniczna i praktyczna | 13 |
| 6.1 Przegląd Agencji | 13 |
| 6.1.1 Opis metodyki przeglądu | 13 |
| 6.1.2 Opis badań włączonych do przeglądu | 14 |
| 6.1.3 Ograniczenia i jakość badań..... | 14 |
| 6.2 Wyniki badań włączonych do przeglądu | 15 |
| 6.2.1 Analiza skuteczności | 15 |
| 6.2.2 Bezpieczeństwo stosowania..... | 19 |
| 6.2.3 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa | 20 |
| 7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania..... | 22 |
| 8. Konkurencyjność cenowa | 23 |
| 9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców..... | 24 |
| 10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania | 25 |
| 11. Piśmiennictwo | 33 |
| 12. Załączniki..... | 35 |
| 13.1 Strategie wyszukiwania publikacji | 35 |

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

13.11.2019 r., PLD.46434.6221.2019.3.AK

Wnioskowana technologia:

Produkt leczniczy:

- Adcetris (brentuksymab vedotin), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, fiolka à 50 mg,

Wnioskowane wskazanie:

- ziarniniak grzybiasty (ICD-10: C84.0)

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz.U. z 2000 r. nr 114 poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. nr 98 poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii:

- [REDACTED]

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, fiolka à 50 mg, we wskazaniu ziarniniak grzybiasty (ICD-10: C84.0). Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach. Produkt leczniczy Adcetris był oceniany w Agencji w omawianym wskazaniu uzyskując pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT oraz pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości.

Problem zdrowotny

Ziarniniak grzybiasty należy do pierwotnych chłoniaków skóry z komórek T, zaliczanych do nowotworów z dojrzałych komórek T, będących chłoniakami nieziarnicznymi (chłoniakami nie-Hodgkina). 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.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Odnaleziono 1 badanie RCT ALCANZA porównujące brentuksymab vedotin z beksarotenenem lub metotreksatem (BV vs BX/MTX) w populacji pacjentów z CTCL, w tym 97 (76%) z MF i 31 (24%) z pcALCL.

ALCANZA

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, tj. 56% vs 13% po 22,9 mies. obserwacji w ocenie niezależnej komisji oraz 61% vs 8% po 33,9 mies. obserwacji badacza. Również odsetek całkowitych (CR) na leczenie uzyskało istotnie więcej pacjentów w grupie BV w porównywaniu do BX/MTX po 22,9 mies. Obserwacji (16% vs 2%).

Ponadto wykazano statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami na korzyść BV odnośnie odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie, w tym także skórną odpowiedź na leczenie (73% vs 30%). 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.).

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 (15,7 vs 3,6) jak i niezależnej komisji (16,7 vs 3,5).

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.

Bezpieczeństwo stosowania

ALCANZA

W grupie BV w porównaniu z BX/MTX istotnie statystycznie wyższe było ryzyko wystąpienia AE związanych z leczeniem (86% vs 71%) oraz AE prowadzących do zaprzestania terapii (24% vs 8%).

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.

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.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Zgodnie z informacją na stronie EMA u pacjentów z chłoniakiem skórnym T-komórkowym (CTCL) zaobserwowano klinicznie znaczącą korzyść w porównaniu z leczeniem beksarotenenem lub metotreksatem. EMA zauważyła ponadto, że ogólny profil bezpieczeństwa Adcetris był do zaakceptowania, biorąc pod uwagę poważne warunki, w których jest stosowany. Dlatego EMA uznała, że korzyści płynące ze stosowania Adcetris przewyższają ryzyko i zaleciła jego dopuszczenie do stosowania w UE.

Konkurencyjność cenowa

Zgodnie ze złożonym wnioskiem koszt trzech miesięcy terapii lekiem Adcetris (20 fiolek à 50 mg, dawkowanie 200 mg co trzy tygodnie, łącznie 5 podań) wyniesie [REDACTED] zł brutto.

Na podstawie aktualnej listy refundacyjnej można oszacować, że koszt wnioskowanej terapii dla NFZ, tj. 20 fiolek à 50 mg, wynosi 275 108,40 zł. Powyższe oszacowanie nie uwzględnia ewentualnych RSS. Koszt 3-miesięcznej terapii lekiem Poteligeo (mogamulizumab) wynosi 701 218,90 zł. Należy jednak mieć na uwadze, że w obliczeniach wykorzystano dane nt. kosztów leku w USA a rzeczywisty koszt leku w Polsce może się znacząco różnić.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Koszty 3-miesięcznej terapii lekiem Adcentris dla 38 pacjentów z perspektywy NFZ, oszacowane na podstawie złożonego wniosku wynoszą [REDACTED]. Te same koszty oszacowane na podstawie listy refundacyjnej wynoszą 10,45 mln zł. Koszt 3-miesięcznej terapii lekiem Poteligeo (mogamulizumab) wynosi 26,65 mln zł. Te same koszty w horyzoncie rocznym wynoszą odpowiednio [REDACTED], 33,45 mln zł i 82,90 mln zł. Powyższe oszacowania nie uwzględniają ewentualnych RSS. Należy mieć na uwadze, że w obliczeniach wykorzystano dane nt. kosztów leku w USA a rzeczywisty koszt leku w Polsce może się znacząco różnić.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Produkt leczniczy Poteligeo (mogamulizumab) jest zarejestrowany przez EMA we wnioskowanym wskazaniu, jednak nie jest zalecany przez NCCN w końcowym stadium zaawansowania choroby, na którym może znajdować się pacjent wnioskujący o RDTL. W opinii analityków Agencji wybór komparatora wymagałby szczegółowych informacji na temat pacjenta oraz konsultacji z ekspertami klinicznymi.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 13.11.2019 r., znak PLD.46434.6221.2019.3.AK (data wpływu do AOTMiT 13.11.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Adcetris (brentuksymab vedotin), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, fiolka à 50 mg we wskazaniu ziarniniak grzybiasty (ICD-10: C84.0)

Zgodnie ze zleceniem MZ, wnioskowana terapia dotyczy pacjenta dorosłego, dotychczasowe leczenie: PUVA, metotreksat i beksaroten, brachyterapię (na pojedyncze zmiany).

Produkt leczniczy Adcetris był oceniany w Agencji w omawianym wskazaniu.

Tabela 1. Wcześniejsze oceny Prezesa Agencji i Rady Przejrzystości

| | |
|--|--|
| <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 46/2019 z dnia 10 czerwca 2019 r.</p> | <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin) w ramach programu lekowego: „Brentuksymab vedotin w leczeniu skórniego chłoniaka T-komórkowego (ICD-10: C84)” pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka obniżającego koszt stosowania wnioskowanej terapii.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka obniżającego koszt stosowania wnioskowanej terapii.</p> <p>Powyższe wnioskowanie odnajduje potwierdzenie w rekomendacjach refundacyjnych gdzie większość z nich pozytywnie odnosiła się do finansowania wnioskowanej technologii.</p> |
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2019 z dnia 10 czerwca 2019 roku</p> | <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Adcetris (brentuximabum vedotinum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1, fiol. Proszku, EAN: 5909991004545, w ramach programu lekowego „Brentuksymab Vedotin w leczeniu skórniego chłoniaka T komórkowego (ICD-10: C84)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Dowody naukowe. Randomizowane badanie kliniczne ALCANZA wykazało znaczący wzrost odpowiedzi na leczenie w grupie BX w stosunku do grupy leczonej beksarotenenem (BX) lub metotreksatem (MTX).</p> <p>Główne argumenty decyzji. Dowody naukowe i stosowanie zawężone do rzadkich sytuacji klinicznych (ok 100 chorych rocznie).</p> |

4. Problem decyzyjny

4.1 Problem zdrowotny

Definicja problemu zdrowotnego

C84.0 Ziarniniak grzybiasty

Ziarniniak grzybiasty należy do pierwotnych chłoniaków skóry z komórek T, zaliczanych do nowotworów z dojrzałych komórek T, będących chłoniakami niezziarnicznymi (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 chłoniakowatego, w tym erythrodermią, powiększeniem węzłów chłonnych, powiększeniem wątroby i śledziony, zajęciem szpiku i krwi obwodowej. Kariotyp wykazuje często złożone zaburzenia, bez zmian typowych.

Źródło: Szczeklik 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.

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.

Źródło: Gruber 2016, Polakiewicz-Gilowska, PTOK 2013

4.2 Technologia wnioskowana

4.2.1 Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

| | |
|--|--|
| Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN | Adcetris (brentuksymab vedotin), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, fiolka à 50 mg, EAN: 5909991004545 |
| Kod ATC | L01XC12 |
| Substancja czynna | brentuksymab vedotin |
| Wnioskowane wskazanie | ziarniniak grzybiasty (ICD-10: C84.0) |
| Dawkowanie | 200 mg dożylnie 1 raz na 3 tygodnie |
| Droga podania | dożylna |
| Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia | 3 miesiące |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | Brentuksymab vedotin jest koniugatem przeciwciała i leku (ang. ant body drug conjugate, 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 m krotubuli w obrębie komórki, indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego i powoduje apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30. |

Dodatkowe uwagi:

Zgodnie ze zleceniem MZ, wnioskowana terapia dotyczy pacjenta dorosłego, dotychczasowe leczenie: PUVA, metotreksat i beksaroten, brachyradioterapia (na pojedyncze zmiany).

Źródło: ChPL Adcetris, zlecenie MZ

4.2.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. 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 ziarnicznym (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 ziarnicznym 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> <ul style="list-style-type: none"> • Adcetris jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem skórnym T-komórkowym CD30+ (ang. <i>cutaneous T-cell lymphoma</i>, CTCL), u których stosowano uprzednio co najmniej 1 leczenie systemowe. |
| Status leku sierocego | TAK (chłoniak Hodgkina, chłoniak anaplastyczny z dużych komórek, chłoniak skórnym T-komórkowy) |
| Warunki dopuszczenia do obrotu | Podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest do przekładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu. |

Źródło: ChPL Adcetris.

5. Istotność stanu klinicznego

Z prośbą o opinię dotyczącą istotności stanu klinicznego zwrócono się do 5 ekspertów. Nie otrzymano żadnej odpowiedzi.

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1 Przegląd Agencji

6.1.1 Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących zastosowania brentuksymabu vedotin w leczeniu ziarniniaka grzybiastego dokonano przeszukiwania w bazach informacji medycznej *The Cochrane Library*, Embase via Ovid i Medline via PubMed. Przeszukiwano też referencje bibliograficzne w odnalezionych publikacjach. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 26.11.2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13. *Załączniki*.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Populacja: Osoby dorosłe (wiek ≥ 18 lat) z ziarniniakiem grzybiastym

Interwencja: brentuksymab vedotin (BV)

Komparator: nie ograniczono

Punkty końcowe: wykluczano badania, w których dostępne były jedynie wyniki badań laboratoryjnych

Typ badań:

- badania wtórne – przeglądy systematyczne RCT z metaanalizą lub bez,
- badania pierwotne – RCT, *quasi*-RCT, w sytuacji braku badań najwyższej jakości (RCT) włączano badania kliniczno-kontrolne, badania obserwacyjne, wykluczano badania typu opis przypadku lub serii przypadków

Inne: włączano badania opublikowane w jęz. polskim i angielskim, opublikowane w postaci pełnego tekstu (wykluczano publikacje dostępne jedynie w formie abstraktu/posteru lub gdy nie był dostępny abstrakt)

Ograniczeniem niniejszego opracowania jest to, że wyszukiwania i selekcji abstraktów dokonała tylko jedna osoba.

Odnaleziono 1 badanie RCT ALCANZA porównujące brentuksymab vedotin z beksarotenenem lub metotreksatem (BV vs BX/MTX) w populacji pacjentów z CTCL, w tym 97 (76%) z MF i 31 (24%) z pcALCL.

Poniżej na podstawie publikacji Prince 2017 oraz AWA.OT.4311.11.2019 przedstawiono wyniki badania ALCANZA.

6.1.2 Opis badań włączonych do przeglądu

Tabela 4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---|--|---|---|
| <p>ALCANZA</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>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: <p>Grupa BV: brentuksymab vedotin dożylnie w dawce 1,8 mg/kg raz na 3 tygodnie,</p> <p>Grupa BX/MTX: beksaroten doustnie w dawce 300 mg/m² raz dziennie; lub metotreksat doustnie w dawce 5–50 mg raz na tydzień.</p> <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></p> <p>Grupa BV: 64 Grupa BX/MTX: 64</p> | <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ORR4 - długostrwała 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 |

6.1.3 Ograniczenia i jakość badań

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową ocenę ryzyka błędu systematycznego we włączonym badaniu.

Tabela 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego włączonego badania wg Cochrane

| 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 |

Źródło: AWA.4311.11.2019

6.2 Wyniki badań włączonych do przeglądu

6.2.1 Analiza skuteczności

ALCANZA

Do badania włączono 128 pacjentów z CTCL, w tym 97 (76%) z MF i 31 (24%) z pcALCL. Część wyników przedstawiono dla całej włączonej populacji, część dla subpopulacji pacjentów z MF.

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 porównywaniu 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.).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 6. 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 7. Odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji, BV vs BX/MTX w terapii MF (ALCANZA)

| Punkt końcowy | n/N (%) | | BV vs BX/MTX | |
|---------------|---------|--------|--------------|-----------------|
| | BV | BX/MTX | RR [95% CI] | RD/NNT [95% CI] |
| MF | | | | |

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

Mediana okresu obserwacji: 22,9 mies.
a) obliczenia własne.

Tabela 8. 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 9. 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. *duration of response*); DoR (skórna) – czas trwania odpowiedzi na leczenie – odpowiedź skórna (ang. *duration of skin response*); TTNT – czas do następnego leczenia (ang. *time to next treatment*)
*Dane pochodzą z raportu EMA 2017 (OrphanReport) oraz EMA 2017 dla produktu leczniczego Adcetris.
**Dane pochodzą z publikacji Horwitz 2017a.
a) Wśród pacjentów z odpowiedzią na leczenie.
b) Wśród pacjentów z odpowiedzią skórną na leczenie.

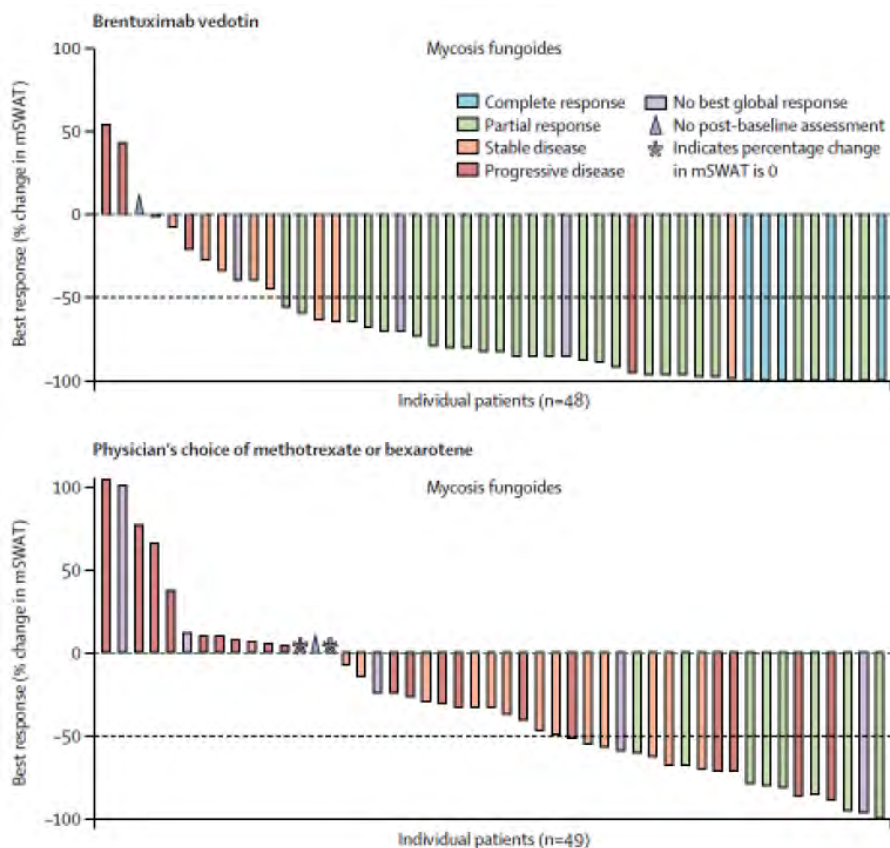
Redukcja wskaźnika mSWAT

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 $\geq 50\%$ w obu wnioskowanych wskazaniach.

Tabela 10. Redukcja wskaźnika mSWAT, BV vs BX/MTX w terapii MF (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 $\geq 50\%$ | 37/48 (77%) | 20/49 (41%) | 1,89 [1,30; 2,74] | 3 [2; 6] |

| Punkt końcowy | n/N (%) | | BV vs BX/MTX | |
|--|---------|--------|--------------|--------------|
| | BV | BX/MTX | RR [95% CI] | NNT [95% CI] |
| Mediana okresu obserwacji: 22,9 mies. mSWAT (ang. <i>modified Severity Weighted Assessment Tool</i>) – narzędzie oceny progresji, remisji zmian skórnych, i odpowiedzi na leczenie | | | | |



Rysunek 1. 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 istotnie 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 11. 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 12. Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji wg kryteriów EMA^a, BV vs BX/MTX w terapii MF (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 |

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 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 13. 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).

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 skórnymi.

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 14. 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 15. 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 wyn k 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 16. Zaprzestanie terapii, BV vs BX/MTX w terapii MF i pcALC (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 suplementie skąd zaczerpnięto dane na temat wszystkich pozostałych przyczyn zaprzestania terapii podano wartość 17/66 (26%). Ponadto w tabeli w suplementie (str. 19) także podano wartość 16.

Źródło: OT.4311.11.2019

6.2.2 Bezpieczeństwo stosowania

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.

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 17. Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, BV vs BX/MTX w terapii MF i pcALC (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] |

| Punkt końcowy | n/N (%) | | BV vs BX/MTX | |
|-------------------------|------------------------|-----------|---------------------|---------------------|
| | BV | BX/MTX | RR [95% CI] | NNT/NNH [95% CI] |
| 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 MX/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 zaprzestano 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 hipertriglicydemii ogółem oraz 3. stopnia.

Tabela 18. 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] |
| | 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 |
| Hipertriglicydemia | 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 MX/MTX: 8,8 mies. vs 2,5/3,7 mies.
*Zdarzeniami niepożądanymi specjalnego zainteresowania były: neuropatia obwodowa (znana toksyczność u pacjentów leczonych BV) oraz hipertriglicydemia (znana toksyczność u pacjentów leczonych BX).
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 hipertriglicydemii.

Źródło: OT.4311.11.2019

6.2.3 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

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 skórnym T-komórkowym 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.

Dnia 26.11.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, na stronach internetowych URPL, EMA oraz FDA.

Nie zidentyfikowano ostrzeżeń innych niż zawarte w ChPL Adcetris.

7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Zgodnie z informacją na stronie EMA u pacjentów z chłoniakiem skórnym T-komórkowym (CTCL) zaobserwowano klinicznie znaczącą korzyść w porównaniu z leczeniem beksarotenem lub metotreksatem. EMA zauważyła ponadto, że ogólny profil bezpieczeństwa Adcetris był do zaakceptowania, biorąc pod uwagę poważne warunki, w których jest stosowany. Dlatego EMA uznała, że korzyści płynące ze stosowania Adcetris przewyższają ryzyko i zaleciła jego dopuszczenie do stosowania w UE.

8. Konkurencyjność cenowa

Nie zidentyfikowano leków generycznych.

Poniżej zamieszczono dane o kosztach wnioskowanej technologii (zgodnie z art. 47 e ust. 1 pkt 12 ustawy o świadczeniach), tj. wartościach netto wnioskowanych terapii albo cykli leczenia wskazanych we wniosku świadczeniodawcy.

Tabela 19. Koszty technologii wnioskowanej zgodnie ze zleceniem MZ [zł]

| Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia | Opakowania | Koszt netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia | Koszt brutto (netto + 8% VAT) wnioskowanej terapii albo cykli leczenia |
|---|-------------------|--|--|
| 3 miesiące | 20 fiolek à 50 mg | ██████████ | ██████████ |

Zgodnie ze złożonym wnioskiem koszt trzech miesięcy terapii lekiem Adcetris (20 fiolek à 50 mg, dawkowanie 200 mg co trzy tygodnie, łącznie 5 podań) wyniesie ██████████ zł brutto.

W ocenianym wskazaniu zarejestrowany jest produkt leczniczy Poteligeo (mogamulizumab). Koszt mogamulizumabu oszacowano na podstawie ceny leku w USA podanej na stronie Drugs.com oraz średniego kursu NBP z dnia 29.11.2019 r. Zużycie wnioskowanego leku wskazuje, że waga pacjenta wynosi co najmniej 83 kg, zatem na potrzeby obliczeń przyjęto, że zużycie Poteligeo będzie wynosić 5 opakowań à 20 mg (łącznie 80-100 mg, 1 mg/kg) na podanie. Schemat dawkowania i dawkowanie na podstawie ChPL Poteligeo. Oszacowano, że w ciągu 3-miesięcznej terapii lek Poteligeo zostanie podany 9 razy. Dodatkowo oszacowano koszt wnioskowanej technologii na podstawie aktualnej listy refundacyjnej.

Tabela 20. Porównanie kosztów 3-miesięcznej terapii

| Produkt leczniczy | Źródło danych kosztowych | Koszt terapii [zł] |
|---------------------------------|---|--------------------|
| Adcetris (brentuksymab vedotin) | zlecenie MZ/wniosek | ██████████ |
| Adcetris (brentuksymab vedotin) | aktualne obwieszczenie refundacyjne, wysokość limitu finansowania | 275 108,40 |
| Poteligeo (mogamulizumab) | Drugs.com | 701 218,90 |

Na podstawie aktualnej listy refundacyjnej można oszacować, że koszt wnioskowanej terapii dla NFZ, tj. 20 fiolek à 50 mg, wynosi 275 108,40 zł. Powyższe oszacowanie nie uwzględnia ewentualnych RSS. Koszt 3-miesięcznej terapii lekiem Poteligeo (mogamulizumab) wynosi 701 218,90 zł. Należy jednak mieć na uwadze, że w obliczeniach wykorzystano dane nt. kosztów leku w USA a rzeczywisty koszt leku w Polsce może się znacząco różnić.

9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Populację docelową ustalono na podstawie raportu nr OT.4331.11.2019 dotyczącego wniosku o objęcie refundacją leku Adcetris (brentuksymab vedotin) w ramach programu lekowego „Brentuksymab vedotin w leczeniu skórno-łoniaka T-komórkowego (ICD-10: C84)”. Przyjęto, że liczba pacjentów będzie równa prognozowanej liczbie pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym w pierwszym roku analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, tj. 38. Zgodnie z zapisami ChPL Adcentris liczbę podań leku ograniczono do 16.

Tabela 21. Porównanie kosztów terapii ponoszonych przez NFZ

| Produkt leczniczy | Źródło danych kosztowych | Koszt NFZ [mln zł] | |
|---------------------------------|---|--------------------|-------------|
| | | 3 miesiące | 12 miesięcy |
| Adcetris (brentuksymab vedotin) | zlecenie MZ/wniosek | ■ | ■ |
| Adcetris (brentuksymab vedotin) | aktualne obwieszczenie refundacyjne, wysokość limitu finansowania | 10,45 | 33,45 |
| Poteligeo (mogamulizumab) | Drugs.com | 26,65 | 82,90 |

Koszty 3-miesięcznej terapii lekiem Adcentris dla 38 pacjentów z perspektywy NFZ, oszacowane na podstawie złożonego wniosku wynoszą ■. Te same koszty oszacowane na podstawie listy refundacyjnej wynoszą 10,45 mln zł. Koszt 3-miesięcznej terapii lekiem Poteligeo (mogamulizumab) wynosi 26,65 mln zł. Te same koszty w horyzoncie rocznym wynoszą odpowiednio ■, 33,45 mln zł i 82,90 mln zł. Powyższe oszacowania nie uwzględniają ewentualnych RSS. Należy mieć na uwadze, że w obliczeniach wykorzystano dane nt. kosztów leku w USA a rzeczywisty koszt leku w Polsce może się znacząco różnić.

10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W dniu 3.12.2019 r. przeprowadzono aktualizację wyszukiwania wytycznych klinicznych opisanych w raporcie OT.4331.11.2019. 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*.

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 beksarotenenem 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 znalazły się: brentuksymab vedotin, beksaroten, fotoforeza pozaustrojowa, interferon, metotreksat, mogamulizumab, romidepsin, worinostat, gemcytabina, liposomalna doksorubicyna, pralatreksat.

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, gemcytabinę, liposomalną doksorubicynę, chemioterapię kombinowaną.

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%. Oprócz tego wymieniono: beksaroten, interferon alfa, worinostat, romidepsin, metotreksat, alemtuzumab, gemcytabina.

Spśród substancji wymienionych przez NCCN 2019 jako preferowane terapie systemowe część nie jest zarejestrowana przez EMA (romidepsin, pralatreksat – odmowa rejestracji; worinostat – wniosek wycofany; interferon gamma – brak rejestracji), a część niezalecana przez najnowsze polskie wytyczne (gemcytabina, liposomalna doksorubicyna, interferon alfa). Produkt leczniczy Poteligeo (mogamulizumab) został zarejestrowany przez EMA w listopadzie 2018 roku w leczeniu dorosłych pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym lub zespołem Sézary'ego, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową. Należy zauważyć, że mogamulizumab nie jest zalecany przez NCCN w końcowym stadium zaawansowania choroby, na którym może znajdować się pacjent wnioskujący o RDTL. Ponadto NCCN zaznacza, że substancje zostały wymienione alfabetycznie a optymalna terapia często dobierana jest indywidualnie na podstawie symptomów, drogi podania, toksyczności i celów leczenia. W opinii analityków Agencji wybór komparatora wymagałby szczegółowych informacji na temat pacjenta oraz konsultacji z ekspertami klinicznymi.

Tabela 22. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--|---|
| POLSKA | |
| <p>Grupa polskich ekspertów 2018 (Polska)</p> | <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. Pacjentowi, 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 allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych. Chemioterapia systemowa powinna być 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 brentuksymabu 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 skórny 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. 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> |
| <p>PTD 2017 (Polska)</p> | <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 umiarkowane nacieczony tarczki; interferon alfa; metotreksat; retinoidy; napromieniowanie elektronami całego ciała, • stadium IIB: <ul style="list-style-type: none"> ✓ druga linia leczenia: polichemioterapia (cyklofosfamid + 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 / cyklofosfamid + 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><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> |
| <p>PTOK 2013 (Polska)</p> | <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); |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • 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; • 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 powierzchownie 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 beksarotenenem, 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 dożylną 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><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p> <p><i>Metodyka: brak informacji.</i></p> <p>W wytycznych nie korzystano z określania siły rekomendacji.</p> |
| <p>PLRG 2010 (Polska)</p> | <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 diftitoks (najczęściej po nieskutecznej terapii beksarotenenem 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 diftitoks (jak w stadium IA-IIA); badania kliniczne nowych leków (jeżeli wcześniej wymienione są nieskuteczne – przed wdrożeniem chemioterapii); chemioterapia (monoterapia doustna: chlorambucyl / etopozyd; monoterapia dożylna: 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, beksarotenem 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><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> |
| POZOSTAŁE KRAJE | |
| NCCN 2019 (USA) | <p>Wytyczne dotyczące pierwotnych chłoniaków skóry <u>Ziarniniak 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><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 jednomysłność NCCN odnośnie tego, że interwencja jest odpowiednia</p> <p>Kategoria 2A – zalecenia oparte na dowodach naukowych niższej jakości, panuje jednomysłność 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 <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), |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • 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, • 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><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> |
| <p>BAD 2018 (Wielka Brytania)</p> | <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"> • terapie stosowane 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 terapie stosowane 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), |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> allogeniczne przeszczepienie szpiku powinno być rozważone u wyselekcjonowanych pacjentów w zaawansowanych stadiach ziarniniaka grzybiastego (siła rekomendacji: B), <i>Źródło finansowania: brak.</i> <i>Metodyka: przegląd literatury i konsensus ekspertów.</i> |
| AHS 2018 (Kanada, Alberta) | <p>Wytyczne kliniczne dotyczące chłoniaków <u>Ziarniniak grzybiasty</u> 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 (++) ✓ alemtuzumab (+) ✓ 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><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> <i>Metodyka: przegląd literatury.</i></p> |
| | Nie odnaleziono informacji na temat oznaczenia siły rekomendacji. |

Z prośbą o opinię dotyczącą alternatywnych technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu zwrócono się do 5 ekspertów klinicznych. Nie uzyskano żadnej odpowiedzi.

Wyniki analizy skuteczności leku Poteligeo (mogamulizumab)

Skuteczność mogamulizumabu w leczeniu pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym (MF) lub zespołem Sézary'ego (SS) określono w wieloośrodkowym, otwartym badaniu III fazy (0761-010) z udziałem 372 dorosłych pacjentów randomizowanych 1:1 do leczenia mogamulizumabem lub worinostatem. Do każdej grupy włączono 186 pacjentów. Infuzja mogamulizumabu była podawana w dawce 1 mg/kg raz w tygodniu w ciągu pierwszego 28-dniowego cyklu (w dniach 1, 8, 15 i 22) oraz w dniach 1 i 15 kolejnych 28-dniowych cykli. Worinostat był podawany doustnie w dawce początkowej 400 mg, raz na dzień zaczynając od dnia 1 w 28-dniowych cyklach. Pacjenci stosujący worinostat, u których doszło do progresji choroby lub u których wystąpiły niedopuszczalne objawy toksyczności mogli przejść do grupy otrzymującej mogamulizumab. Na początku badania 38% pacjentów

miało chorobę w stopniu zaawansowania IB-II, 10% w stopniu zaawansowania III, a 52% pacjentów w stopniu zaawansowania IV.

Wszyscy pacjenci w grupie leczonej mogamulizumabem i grupie leczonej worinostatem mieli potwierdzone badaniem histopatologicznym rozpoznanie ziarniniaka grzybiastego (MF), odpowiednio 56,5% i 53,2%, lub zespołu Sézary'ego (SS), odpowiednio 43,5% i 46,8%, i otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową. Najczęściej stosowanymi wcześniejszymi terapiami ogólnoustrojowymi u pacjentów z Europy były beksaroten (70%), interferon (59%), metotreksat (49%), fotofereza pozaustrojowa (ang. extracorporeal photopheresis, ECP) (31%) i gemcytabina/schematy z zastosowaniem gemcytabiny (28%).

Średni okres ekspozycji na mogamulizumab wynosił 5,6 miesiący (zakres: <1 do 45,3 miesiący). 56% pacjentów otrzymywało mogamulizumab przez co najmniej 6 cykli, a 25% pacjentów otrzymywało mogamulizumab przez co najmniej 12 cykli. W czasie wizyty przesiewowej średni wiek pacjentów wyniósł 64 lata (zakres od 25 do 101 lat); 49,5% pacjentów miało 65 lat lub więcej i 58,1% pacjentów stanowili mężczyźni.

Wyniki skuteczności

PFS

W 6, 12, 18 i 24 miesiącu po rozpoczęciu leczenia według randomizacji, odsetek pacjentów żyjących bez progresji choroby był wyższy w grupie stosującej mogamulizumab (odpowiednio 55,3%, 38,3%, 28,0% i 14,1%) w porównaniu z grupą stosującą worinostat (odpowiednio 28,8%, 15,3%, 7,2% i 7,2%). Średni PFS wyniósł w grupie mogamulizumabu 7,70 miesiący (95% CI: 5,67; 10,33) i w grupie worinostatu 3,10 miesiący (95% CI: 2,87; 4,07), przy czym hazard względny wyniósł 0,53 (95% CI: 0,41; 0,69), $p < 0,0001$. Ogólnie, średni czas wolny od progresji choroby u pacjentów z chorobą w stadium IB/II leczonych mogamulizumabem wyniósł 4,7 miesiący w porównaniu do 3,9 miesiący u pacjentów leczonych worinostatem.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności - PFS dla mogamulizumabu

| Populacja | PFS (miesiące) | | |
|-----------|--------------------|-------------------|-----------|
| | Mogamulizumab | Worinostat | P-wartość |
| ITT | 7,70 (5,67; 10,33) | 3,10 (2,87, 4,07) | <0,0001 |
| IB/II | 4,7 (2,9 -7,47) | 3,9 (2,874,73) | 0,6790 |
| III/IV | 10,9 (7,03-15,03) | 3,0 (2,833,87) | <0,0001 |

ORR

W grupie leczonej mogamulizumabem potwierdzono 8 przypadków całkowitej odpowiedzi (całkowite ustąpienie choroby we wszystkich zajętych chorobą miejscach) w porównaniu do 0 przypadków w grupie leczonej worinostatem: 4 z tych 8 pacjentów było wstępnie zrandomizowanych do grupy leczonej mogamulizumabem, a 4 pozostałych pacjentów zmieniło leczenie na mogamulizumab w trakcie badania. U 41 ze 136 pacjentów, którzy zmienili leczenie (30,1%) uzyskano częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie mogamulizumabem.

U pacjentów z chorobą w stadium IB/II leczonych mogamulizumabem całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 17,6% w porównaniu do 8,3% u pacjentów leczonych worinostatem, a odsetki odpowiedzi na poziomie miejsc zajętych chorobą (krew, skóra, węzły chłonne) były większe niż u pacjentów leczonych worinostatem.

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności - ORR dla mogamulizumabu

| | Mogamulizumab | Worinostat |
|---|------------------|--------------|
| Całkowity odsetek odpowiedzi (potwierdzona CR + PR) n/N (%) | 52/186 (28%) | 9/186 (4,8%) |
| Całkowity odsetek odpowiedzi (potwierdzona CR + PR) w subpopulacji z MF, n/N (%) | 22/105 (21%) | 7/99 (7,1%) |
| Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR) w stadium choroby IB/II, n/N (%) | 12/68 (17,6%) | 6/72 (8,3) |
| Długość trwania odpowiedzi (miesiące) Mediana (95% CI) | 14,1 (9,4; 19,2) | 9,13 (4,7;-) |

Źródło: ChPL Poteligeo

Bezpieczeństwo stosowania leku Poteligeo (mogamulizumab)

U pacjentów otrzymujących produkt POTELIGEO występowała wysypka polekowa (polekowe wykwity skórne), która czasami była ciężka i (lub) poważna. Większość dermatologicznych reakcji związanych z leczeniem to reakcje stopnia 1 lub 2, przy czym wysypka polekowa stopnia ≥ 3 występowała u 4,3% pacjentów.

Reakcje związane z infuzją obserwowano u 33% pacjentów leczonych produktem POTELIGEO. Większość reakcji związanych z infuzją i podanym leczeniem to reakcje stopnia 1 lub 2, które wystąpiły w trakcie lub w krótkim czasie po pierwszej infuzji. Ciężkie reakcje (stopnia 3) wystąpiły u 4% pacjentów.

Częstość występowania reakcji związanych z infuzją była największa po podaniu pierwszej infuzji (28,8% pacjentów) i zmniejszała się do $\leq 3,8\%$ po dwóch infuzjach lub po większej liczbie infuzji.

Infuzje były przerywane u około 6% pacjentów, z czego większość przerwanych infuzji (około 90%) wystąpiła podczas pierwszego cyklu leczenia mogamulizumabem. Mniej niż 1% pacjentów leczonych w badaniu 0761-010 zaprzestał leczenia z powodu reakcji związanych z infuzją.

U pacjentów z MF lub SS istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń z powodu zaburzeń ciągłości skóry wywołanych chorobą skórą oraz immunosupresyjnym wpływem choroby nie dotyczącej skóry, a leczenie mogamulizumabem może zwiększać takie ryzyko. Ciężkie zakażenia, w tym posocznica, zapalenie płuc i zakażenia skóry, występowały u 14,3% pacjentów otrzymujących mogamulizumab. Występowały znaczne różnice w długości okresu czasu do wystąpienia działania niepożądanego po podaniu pierwszej dawki. U większości pacjentów zakażenia ustąpiły. W badaniu klinicznym (0761-010) odnotowano 2 przypadki niewydolności oddechowej prowadzące do zgonu u pacjentów z ciężkim zapaleniem płuc występującym ponad 9 miesięcy od rozpoczęcia leczenia mogamulizumabem.

Jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych istnieje możliwość wystąpienia immunogenności. U niewielkiego odsetka pacjentów leczonych produktem POTELIGEO wykryto przeciwciała przeciwko mogamulizumabowi związane z zastosowanym leczeniem (indukowane leczeniem lub pobudzone leczeniem). Nie odnotowano odpowiedzi przeciwciał neutralizujących.

Bezpieczeństwo po podaniu ostatniej dawki Z 320 pacjentów, którzy otrzymali mogamulizumab w badaniu 0761-010, u 21 (6,6%) pacjentów wystąpiła co najmniej jedna ciężka reakcja niepożądana, która pojawiła się w ciągu 90 dni od daty podania ostatniej dawki.

Spośród tych zgłoszeń, ciężkie reakcje niepożądane, które wystąpiły u więcej niż jednego pacjenta uwzględniono w następujących grupach układowo-narządowych: zakażenia i zarażenia pasożytnicze (7 [2,2%] pacjentów), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (5 [1,6%] pacjentów), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (4 [1,3%] pacjentów), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (3 [0,9%] pacjentów), zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (2 [0,6%] pacjentów) oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (2 [0,6%] pacjentów). We wszystkich pozostałych grupach układowo-narządowych zgłaszane ciężkie reakcje niepożądane dotyczyły pojedynczych pacjentów (0,3%).

Źródło: ChPL Poteligeo

11. Piśmiennictwo

| Badania | |
|-------------------------------|---|
| 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. |
| Kim 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. |
| Alcanza 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. |
| Rekomendacje | |
| 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: 29.11.2019]. 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=BAAnz+AT+19.09.2018+B3 [dostęp: 29.11.2019]. |
| 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=BAAnz+AT+19.09.2018+B3 [dostęp: 29.11.2019]. |
| 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: 29.11.2019]. |
| 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: 29.11.2019]. |
| PBAC 2018 | http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-11/files/brentuximab-vedotin-psd-november-2018.pdf [dostęp: 29.11.2019]. |
| 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: 29.11.2019r.) |
| SMC 2018 | https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/brentuximab-vedotin-adcetris-non-submission-smc2098/ [dostęp: 29.11.2019]. |
| Inne | |
| OT.4311.11.2019 | Wniosek o objęcie refundacją leku Adcetris (brentuksymab vedotin) w ramach programu lekowego: „Brentuksymab vedotin w leczeniu skórno-łoniaka T-komórkowego (ICD-10: C84)” Analiza weryfikacyjna http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/066/AWA/66_OT.4311.11.2019_Adcetris_brentuksymab_vedotin_CTCL_BIP.pdf |
| Szczeklik 2017 | Gajewski P. et. al: Interna Szczeklika 2017, Medycyna Praktyczna, Kraków 2017 |
| ChPL Adcetris | Charakterystyka Produktu Leczniczego Adcetris (03.2019) |
| ChPL Poteligeo | Charakterystyka Produktu Leczniczego Poteligeo |

Gruber 2016

Gruber J., Tupikowska M., Dębicka M et al., Pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T CD30+, ALK(-), <https://podyplomie.pl/dermatologia/22076.pierwotnie-skorny-chloniak-anaplastyczny-z-duzych-komerek-t-cd30-alk> (dostęp: 29.11.2019 r.)

Polakiewicz-Gilowska 2010

Polakiewicz-Gilowska A., Mrochen-Domin I., Nowara E., Ziarniniak grzybiasty — opis przypadku i przegląd piśmiennictwa, Onkol. Prak. Klin. 2010; 6, 4: 195–201

12. Załączniki

13.1 Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 26.11.2019 r.)

| | | |
|-----|---|-------|
| #25 | Search (((adctris [Title/Abstract] OR (((((SGN-35) OR cAC10-vcMMAE) OR CAC10-1006) OR "brentuximab vedotin" [Supplementary Concept]) OR brentuximab))) AND (((mf) OR "Mycosis Fungoides"[Mesh]) OR mycosis fungoides)) OR (((((SGN-35) OR cAC10-vcMMAE) OR CAC10-1006) OR "brentuximab vedotin" [Supplementary Concept]) OR brentuximab)) AND (((Slack Skin [Title/Abstract]) OR Granulomatous Slack Skin [Title/Abstract]) OR Lymphoma, T Cell, Cutaneous [Title/Abstract]) OR "Lymphoma, T-Cell, Cutaneous"[Mesh]) OR cutaneous T cell lymphoma)) | 88 |
| #24 | Search (adctris [Title/Abstract] OR (((((SGN-35) OR cAC10-vcMMAE) OR CAC10-1006) OR "brentuximab vedotin" [Supplementary Concept]) OR brentuximab) | 947 |
| #23 | Search adctris [Title/Abstract] | 76 |
| #22 | Search adctris | 901 |
| #21 | Search (((((mf) OR "Mycosis Fungoides"[Mesh]) OR mycosis fungoides)) OR (((((SGN-35) OR cAC10-vcMMAE) OR CAC10-1006) OR "brentuximab vedotin" [Supplementary Concept]) OR brentuximab)) AND (((Slack Skin [Title/Abstract]) OR Granulomatous Slack Skin [Title/Abstract]) OR Lymphoma, T Cell, Cutaneous [Title/Abstract]) OR "Lymphoma, T-Cell, Cutaneous"[Mesh]) OR cutaneous T cell lymphoma)) AND (((((SGN-35) OR cAC10-vcMMAE) OR CAC10-1006) OR "brentuximab vedotin" [Supplementary Concept]) OR brentuximab) | 88 |
| #20 | Search (((mf) OR "Mycosis Fungoides"[Mesh]) OR mycosis fungoides)) OR (((((SGN-35) OR cAC10-vcMMAE) OR CAC10-1006) OR "brentuximab vedotin" [Supplementary Concept]) OR brentuximab)) AND (((Slack Skin [Title/Abstract]) OR Granulomatous Slack Skin [Title/Abstract]) OR Lymphoma, T Cell, Cutaneous [Title/Abstract]) OR "Lymphoma, T-Cell, Cutaneous"[Mesh]) OR cutaneous T cell lymphoma)) | 21577 |
| #19 | Search ((mf) OR "Mycosis Fungoides"[Mesh]) OR mycosis fungoides | 21533 |
| #18 | Search mf | 16049 |
| #17 | Search "Mycosis Fungoides"[Mesh] | 5364 |
| #16 | Search mycosis fungoides | 7129 |
| #15 | Search (((((SGN-35) OR cAC10-vcMMAE) OR CAC10-1006) OR "brentuximab vedotin" [Supplementary Concept]) OR brentuximab)) AND (((Slack Skin [Title/Abstract]) OR Granulomatous Slack Skin [Title/Abstract]) OR Lymphoma, T Cell, Cutaneous [Title/Abstract]) OR "Lymphoma, T-Cell, Cutaneous"[Mesh]) OR cutaneous T cell lymphoma) | 83 |
| #14 | Search (((SGN-35) OR cAC10-vcMMAE) OR CAC10-1006) OR "brentuximab vedotin" [Supplementary Concept]) OR brentuximab | 925 |
| #13 | Search (((Slack Skin [Title/Abstract]) OR Granulomatous Slack Skin [Title/Abstract]) OR Lymphoma, T Cell, Cutaneous [Title/Abstract]) OR "Lymphoma, T-Cell, Cutaneous"[Mesh]) OR cutaneous T cell lymphoma | 12201 |
| #12 | Search Slack Skin [Title/Abstract] | 106 |
| #11 | Search Slack Skin, Granulomatous [Title/Abstract] Schema: all | 0 |
| #10 | Search Slack Skin, Granulomatous [Title/Abstract] | 0 |
| #9 | Search Granulomatous Slack Skin [Title/Abstract] | 88 |
| #8 | Search Lymphoma, T Cell, Cutaneous [Title/Abstract] | 3 |
| #7 | Search "Lymphoma, T-Cell, Cutaneous"[Mesh] | 9514 |
| #6 | Search cutaneous T cell lymphoma | 12175 |
| #5 | Search brentuximab | 846 |
| #4 | Search "brentuximab vedotin" [Supplementary Concept] | 507 |
| #3 | Search CAC10-1006 Sort by: | 879 |
| #2 | Search cAC10-vcMMAE | 880 |
| #1 | Search SGN-35 | 884 |

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 26.11.2019 r.)

| | | |
|----|---------------------------------------|-------|
| 1 | exp brentuximab/ | 3200 |
| 2 | brentuximab.ab,kw,ti. | 2046 |
| 3 | CAC10 1006.ab,kw,ti. | 0 |
| 4 | adcetris.ab,kw,ti. | 167 |
| 5 | SGN-35.ab,kw,ti. | 153 |
| 6 | cAC10 vcMMAE.ab,kw,ti. | 9 |
| 7 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 | 3514 |
| 8 | mycosis fungoides.ab,kw,ti. | 7037 |
| 9 | exp mycosis fungoides/ | 7841 |
| 10 | exp Lymphoma, T-Cell, Cutaneous/ | 13135 |
| 11 | Lymphoma, T-Cell, Cutaneous.ab,kw,ti. | 39 |
| 12 | Granulomatous Slack Skin.ab,kw,ti. | 127 |
| 13 | Slack Skin.ab,kw,ti. | 154 |
| 14 | 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 | 13897 |
| 15 | <u>7 and 14</u> | 340 |

Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 26.11.2019 r.)

| | | |
|-----|---|-----|
| #1 | (brentuximab):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 248 |
| #3 | (CAC10 1006):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 0 |
| #4 | (adcetris):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 14 |
| #5 | (SGN-35):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 12 |
| #7 | (cAC10 vcMMAE):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 3 |
| #8 | #1 or #3 or #3 or #4 or #5 or #7 | 250 |
| #9 | ("mycosis fungoides"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 205 |
| #10 | (Lymphoma, T-Cell, Cutaneous):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 262 |
| #11 | (Granulomatous Slack Skin):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 0 |
| #12 | (Slack Skin):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 9 |
| #13 | #9 or #10 or #11 or #12 | 376 |
| #14 | #8 and #13 | 24 |
| #1 | (brentuximab):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 248 |
| #3 | (CAC10 1006):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 0 |
| #4 | (adcetris):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 14 |