



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Adcetris (brentuksymab vedotin)**  
**we wskazaniu:**  
**agresywny chłoniak z obwodowych limfocytów T**  
**CD30+ (ICD-10: C84.4)**

Opracowanie w sprawie zasadności  
finansowania ze środków publicznych w ramach  
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.71.2020

Data ukończenia: 1 lipca 2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy - nie dotyczy.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem - nie dotyczy - 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Takeda Polska Sp. z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Takeda Polska 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Takeda Polska Sp. z o.o.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz skrótów

<b>A+CHP</b>	Adcetris+CHP (cyklofosamid, doksorubicyna, prednizon)
<b>AE</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ALCL</b>	anaplastyczny chłoniak z dużych komórek (ang. anaplastic large cell lymphoma)
<b>ALK</b>	kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase)
<b>BV</b>	Brentuksymab vedotin
<b>CHOP</b>	Cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon
<b>DHAP</b>	deksametazon, cisplatyna, cytarabina
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
<b>ESHAP</b>	schemat: etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna
<b>ESMO</b>	ang. European Society for Medical Oncology
<b>GDP</b>	gemcytabina, deksametazon, cisplatyna
<b>ICE</b>	ifosfamid, karboplatyna, etopozyd
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	ang. National Comprehensive Cancer Network
<b>NOS</b>	niesklasyfikowane inaczej (ang. not otherwise specified)
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>ORR</b>	obiektywny wskaźnik odpowiedzi
<b>PFS</b>	przeżycie bez progresji (ang. progression free survival)
<b>PTCL</b>	chłoniak z obwodowych limfocytów T (ang. peripheral T cell lymphoma)
<b>PTCL-NOS</b>	chłoniak z obwodowych limfocytów, gdzie indziej niesklasyfikowany (ang. peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified)
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>RPA</b>	rekomenacja Prezesa Agencji
<b>SRP</b>	stanowisko Rady Przejrzystości
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 695)
<b>ULN</b>	normalna górna granica (ang. upper limit of normal)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 695)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>7</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	7
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	8
2.3. Oceniana technologia.....	8
<b>3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>10</b>
3.1. Przegląd Agencji .....	10
3.1.1. Opis metodyki przeglądu.....	10
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	10
3.1.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	12
3.2.3 Dodatkowe informacje .....	18
<b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....</b>	<b>19</b>
<b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....</b>	<b>19</b>
<b>6. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>24</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>25</b>
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>26</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>27</b>
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	27

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Pismem z dnia 10.06.2020 r., znak PLD.4530.1561.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 10.06.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Adcetris (brentuksymab vedotin), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, ampułka á 50 mg we wskazaniu: agresywny chłoniak z obwodowych limfocytów T CD30+ (ICD-10: C84.4) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Lek Adcetris nie był dotychczas oceniany w Agencji we wskazaniu określonym kodem ICD-0 C84.4.

Lek Adcetris jest obecnie refundowany w programie lekowym B.77. Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina ; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)

## Problem zdrowotny

Agresywny chłoniak z obwodowych limfocytów T CD30+ (ICD-10 C84.4)

ICD-10 C84.4 (wg klasyfikacji ICD-10: „chłoniak z obwodowych komórek T, gdzie indziej niesklasyfikowany”)

Kod ICD-10 C84.4 wskazuje na typ „chłoniak z obwodowych komórek T, gdzie indziej niesklasyfikowany”, tj. PTCL-NOS (peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified). Określenie PTCL obejmuje dość zróżnicowaną grupę nowotworów utkania chłonnego zajmujących różne lokalizacje, a pod względem komórkowym – wywodzących się z komórek z dojrzałych komórek T, NK/T lub NK. W większości przypadków obecne są średniej do dużej wielkości komórki limfoidalne, aczkolwiek spotyka się też postaci z jednorodną populacją dużych komórek CD30+.

## Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z dwóch ekspertów klinicznych, do których wystąpiono z taką prośbą, w związku z czym poniższe informacje opracowano na podstawie odnalezionych danych.

Nie odnaleziono w literaturze informacji nt. skutków następstw ocenianej choroby, natomiast w pracy Sułek 2012 wskazano, że „przebieg tego zespołu jest najczęściej agresywny, często z objawami ogólnymi. [...] U większości chorych rozpoznanie jest ustalane w IV stadium zaawansowania choroby przy obecności cech złego rokowania” [Sułek 2012].

## Efektywność kliniczna i praktyczna

### Badanie ECHELON-2

HR przeżycia bez progresji dla wszystkich podtypów histologicznych łącznie wyniósł 0,71 [95%CI: 0,54; 0,93];  $p=0,0110$ ), co odpowiada 29% zmniejszeniu ryzyka zdarzenia przeżycia bez progresji dla grupy A+CHP w porównaniu z grupą CHOP. Dla wskazania PTCL-NOS HR PFS wyniósł 0,75 [95%CI: 0,41; 1,37], a różnica nie była istotna statystycznie.

Przy uwzględnieniu wszystkich typów histologicznie łącznie, leczenie A+CHP zmniejszyło ryzyko zgonu o 34% w porównaniu z CHOP (HR 0,66 [95%CI: 0,46; 0,95],  $p=0,0244$ ), natomiast we wskazaniu PTCL-NOS, ryzyko zgonu zostało zmniejszone o 17% w porównaniu z CHOP, ale różnica nie była istotna statystycznie (HR 0,83 [95%CI: 0,38; 1,80]).

Częstość występowania i nasilenie zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie leczenia były podobne w grupach. Częstość występowania zdarzeń stopnia 3. lub wyższego była ogólnie podobna w grupach. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpiło u 14 (6%) pacjentów w grupie A+CHP i 15 (7%) pacjentów w grupie CHOP. Zdarzenia niepożądane prowadzące do śmierci wystąpiły u siedmiu (3%) pacjentów w grupie A+CHP i dziewięciu (4%) pacjentów w grupie CHOP.

### Horwitz 2014

Spośród poddawanych analizie 21 pacjentów w grupie PTCL-NOS, ORR osiągnęło 7 (33%; 95% CI: 14,6 - 57) pacjentów, u trzech (14%) raportowano odpowiedź całkowitą, u czterech (19%) odpowiedź częściową, u trzech (14%) stabilną chorobą, a progresję raportowano u 11 (52%) pacjentów.

Mediana czasu odpowiedzi dla pacjentów PTCL-OS wyniosła 7,6 (zakres, 1,4-10,1) miesiąca, mediana czasu trwania odpowiedzi całkowitej nie została osiągnięta, zakres wyniósł 7,6 - 10,1+ miesiąca. Mediana PFS dla pacjentów PTCL-NOS wyniosła 1,6 (zakres, 0,3-11,3+) miesiąca.

Wśród całej populacji w badaniu *Horwitz 2014*, tj. 35 pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę BV mediana liczby cykli leczenia wyniosła 3 (zakres, 1- 21) cykle. Powodami dyskontynuacji leczenia były progresja choroby (57%), zdarzenia niepożądane (AEs; 20%), oraz decyzja badacza (9%). AEs będącymi powodem dyskontynuacji leczenia były: obwodowa neuropatia czuciowa u 6% pacjentów, zespół ostrej niewydolności oddechowej, encefalopatia, zapalenie płuc spowodowane *Pneumocystis jiroveci*, gorączka oraz sepsa po 3% pacjentów.

Poważne AEs związane z leczeniem wystąpiły u czterech pacjentów, były to: w stopniu 3. gorączka, wysypka, zapalenie płuc, a także zespół ostrej niewydolności oddechowej w stopniu 5. Raportowano trzy zgony które wystąpiły w ciągu 30 dni od ostatniej dawki, 2 zgony spowodowane progresją choroby, oraz jeden zgon 74-letniego pacjenta AITL z zespołem ostrej niewydolności oddechowej związanej z progresją choroby, infekcją i leczeniem w badaniu. Dodatkowo jeden pacjent z stabilną chorobą miał poważne komplikacje włączając w to sepsę niezwiązaną z leczeniem, i zmarł ok 33 dni po ostatniej dawce BV.

### **Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Adcetris Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Jednocześnie, leczenie PTCL-NOS jest zarejestrowane przez FDA, ale dotyczy pacjentów wcześniej nieleczonych (FDA 2019).

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z dwóch ekspertów klinicznych, do których wystąpiono z taką prośbą.

### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna**

Odnaleziono 3 wytyczne kliniczne: polskie Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 roku (PTOK), amerykańskie *National Comprehensive Cancer Network* z 2020 roku (NCCN) oraz europejskie *European Society for Medical Oncology* z 2015 roku (ESMO). W związku z sytuacją kliniczną pacjenta w opisywanych wytycznych skupiono się na leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie PTCL-NOS.

W polskich wytycznych PTOK z 2020 roku wskazano, że oprócz T/NK-NHL CD30+ nie ma jednoznacznych wytycznych postępowania w drugiej i kolejnych liniach leczenia. Wyjątkiem jest zastosowanie brentuksymabu vedotin w przypadku nawrotu układowego ALCL, bez względu na status ALK. Takie postępowanie może być również skutecznym pomostowaniem do procedury allo-HSCT, także w nawrotach innych chłoniaków CD30+, w tym AITL i PTCL-NOS. U pozostałych chorych — w dobrym stanie ogólnym i kwalifikujących się do intensywnego leczenia — zaleca się podanie chemioterapii ratunkowej i auto-HSCT. W przypadku braku możliwości przeprowadzenia allo-HSCT racjonalnym podejściem terapeutycznym jest zastosowanie mniej toksycznych protokołów, w tym opartych na uznanych cytostatykach (gemcytabina, bendamustyna) i lekach immunomodulujących (lenalidomid) lub nowych cząsteczkach (brentuksymab vedotin, pralatreksat, romidepsyna, belinostat). U pozostałych chorych niekwalifikujących się do CTH i/lub badań klinicznych należy wdrożyć postępowanie objawowe.

Wytyczne amerykańskie NCCN z 2020 roku wskazują, że w przypadku nawrotowego lub opornego na leczenie PTCL-NOS w drugiej lub kolejnych liniach leczenia preferowane jest włączenie pacjenta do badania klinicznego. Natomiast schematami preferowanymi w leczeniu II linii (z zamiarem przeprowadzenia przeszczepu) i kolejnych terapiach są – w monoterapii (zarówno u pacjentów z zamiarem i bez zamiaru przeprowadzenia przeszczepu): belinostat, brentuksymab vedotin (w przypadku PTCL CD30+), pralatreksat, romidepsyna, natomiast w leczeniu skojarzonym (u pacjentów z zamiarem przeprowadzenia przeszczepu) schematy chemioterapii.

W wytycznych europejskich ESMO z 2015 roku wskazano, że dla nawrotowego/opornego na leczenie węzłowego PTCL innego niż ALCL wysoce zalecane jest włączenie pacjenta do udziału w badaniu klinicznym. Poza badaniami klinicznymi, u pacjentów w dobrej kondycji wrażliwych na chemioterapię, dla których dostępny jest dawca można podjąć próbę zastosowania schematów złożonych z intencją przeprowadzenia przeszczepu takich jak: DHAP (deksametazon, wysokie dawki cytarabiny, cisplatyna) czy też ICE (ifosfamid, etopozyd, karboplatyna), natomiast u pacjentów w złej kondycji, można zastosować gemcytabinę lub bendamustynę.

Zwrócono również uwagę na nowe leki takie jak pralatreksat, inhibitory deacetylaz histonów – romidepsyna i belinostat oraz mogamulizumabu.

Odnalezione wytyczne wskazują jako preferowaną metodę leczenia w chłoniaku PTCL-NOS z CD30+ w zasadzie wyłącznie zastosowanie brentuksymabu vedotin, w przypadku pozostałych leków, takich jak belinostat,

pralatreksat czy romidepsyna brak jest odniesienia do leczenia populacji z CD30+. Ponadto leki te to stosunkowo nowe cząsteczki i nie odnaleziono dla nich cen.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Tym samym po wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

### **Konkurencyjność cenowa**

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 cykli terapii wynosi: ██████████ brutto. Koszt ten jest wyższy niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ (123 798,8 PLN brutto).

### **Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców**

Do czasu zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych, w związku z czym nie jest znana liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL, dlatego przedstawiono koszty ocenianej technologii lekowej na 1 pacjenta.

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL w przypadku 3 cykli brutto dla 1 pacjenta wyniesie: ██████████ brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów, czy czasu leczenia.

## **2. Problem decyzyjny**

Pismem z dnia 10.06.2020 r., znak PLD.4530.1561.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 10.06.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Adcetris (brentuksymab vedotin), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, ampułka á 50 mg we wskazaniu: agresywny chłoniak z obwodowych limfocytów T CD30+ (ICD-10: C84.4) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Uwagi dotyczące pacjenta:

- dotychczasowe leczenie: 2x CHOEP, HD-MTX+IFX (schemat zastosowany ze względu na zajęcie OUN); zajęcie szpiku oraz OUN, w hp agresywny obraz choroby

- lek przeznaczony do stosowania w ramach terapii skojarzonej (z gemcytabiną oraz cytarabiną lub ze schematem HD-MTX/IV AC

Lek Adcetris nie był dotychczas oceniany w Agencji we wskazaniu określonym kodem ICD-0 C84.4.

Lek Adcetris jest obecnie refundowany w programie lekowym B.77. Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina ; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)

### **2.1. Problem zdrowotny**

#### **Definicja**

*Agresywny chłoniak z obwodowych limfocytów T CD30+*

ICD-10 C84.4 (wg klasyfikacji ICD-10: „chłoniak z obwodowych komórek T, gdzie indziej niesklasyfikowany”)

Wskazanie w piśmie zlecającym wskazuje brzmi agresywny chłoniak z obwodowych limfocytów T CD30+ (ICD-10: C84.4). Kod ICD-10 C84.4 wskazuje na typ „chłoniak z obwodowych komórek T, gdzie indziej niesklasyfikowany”, tj. PTCL- NOS (peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified).

Określenie PTCL obejmuje dość zróżnicowaną grupę nowotworów utkania chłonnego zajmujących różne lokalizacje, a pod względem komórkowym – wywodzących się z komórek z dojrzałych komórek T, NK/T lub NK.



W większości przypadków obecne są średniej do dużej wielkości komórki limfoidalne, aczkolwiek spotyka się też postacie z jednorodną populacją dużych komórek CD30+.

Kliniczna klasyfikacja w obrębie PTCL wyróżnia następujące formy: postacie węzłowe (wśród nich m. in. PTCL-NOS), postacie białaczkowe lub rozsiane, chłoniaki skórne oraz chłoniaki pozawęzłowe.

Źródło: *Sulek 2012*

## Epidemiologia

W Europie zachorowania na nowotwory z dojrzałych komórek T i NK występują z częstością 1,5–2 przypadków na 100 tys. rocznie. Mediana wieku zachorowania wynosi około 60 lat. Pośród wszystkich chorób nowotworowych układu chłonnego ich częstość występowania nie przekracza 10% i bardzo różni się w poszczególnych regionach świata. W Europie i Ameryce Północnej 2/3 zachorowań w tej grupie stanowią T/NK-NHL, w tym: chłoniaki z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślone (PTCL, NOS, peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified), chłoniak z dużych komórek anaplastyczny (ALCL, anaplastic large cell lymphoma), chłoniak z komórek T angioimmunoblastyczny (AITL, angioimmunoblastic T-cell lymphoma).

Źródło: *PTOK 2020*

## Rokowanie

Rokowanie u chorych na T/NK-NHL zależy przede wszystkim od podtypu histopatologicznego, stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych. Analiza danych z rejestrów ITCP i BCCA wskazuje, że w podtypie ALCL ALK(+) 5-letni PFS wynosi około 60%, a OS — 70%. Dla podtypów PTCL, NOS, AITL i ALCL ALK(-) odsetki 5-letnich PFS wynoszą odpowiednio: 20–30%, 13–18% i 28–36%, natomiast OS 30–35%, 32–36% i 34–49%. W przypadku występowania nie więcej niż jednego czynnika obciążającego rokowanie według IPI odsetki 5-letnich OS — zależnie od podtypu histopatologicznego — wynosiły 44–90%, a w przypadku wysokiego ryzyka (IPI > 2) nie przekraczały 33%.

Źródło: *PTOK 2020*

## 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z dwóch ekspertów klinicznych, do których wystąpiono z taką prośbą, w związku z czym poniższe informacje opracowano na podstawie odnalezionych danych.

Nie odnaleziono w literaturze informacji nt. skutków następstw ocenianej choroby, natomiast w pracy *Sulek 2012* wskazano, że „przebieg tego zespołu jest najczęściej agresywny, często z objawami ogólnymi. [...] U większości chorych rozpoznanie jest ustalane w IV stadium zaawansowania choroby przy obecności cech złego rokowania [*Sulek 2012*].

## 2.3. Oceniana technologia

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Adcetris]

<b>Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie</b>	Adcetris (brentuksymab vedotin) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, ampulka á 50 mg
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Agresywny chłoniak z obwodowych limfocytów T CD30+ (ICD-10: C84.4) Wg klasyfikacji ICD-10, kod C84.4. to Obwodowy chłoniak z komórek T, gdzie indziej niesklasyfikowany
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	<u>Chłoniak ziarniczny (chłoniak Hodgkina)</u> 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). 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). ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarnicznym CD30+: 1. po ASCT lub



	<p>2. po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia.</p> <p><u>Układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek</u>          ADCETRIS w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (CHP) jest wskazany do stosowania u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (ang. <i>systemic anaplastic large cell lymphoma, sALCL</i>).</p> <p>ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym sALCL.</p> <p><u>Skórny chłoniak T-komórkowy</u>          ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze skórnym chłoniakiem T-komórkowym CD30+ (ang. <i>cutaneous T-cell lymphoma, CTCL</i>), u których stosowano uprzednio co najmniej 1 leczenie systemowe.</p> <p><b>Wskazania zarejestrowane nie obejmują wskazania ocenianego.</b></p>
<b>Wnioskowane dawkowanie</b>	1,8 mg / kg m. c. we wlewie dożylnym w ciągu 30 min co 3 tygodnie
<b>Droga podania</b>	dożylna
<b>Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia</b>	3 cykle

Zgodnie ze wskazaniami zarejestrowanymi w EMA, oceniane wskazanie nie zawiera się w zarejestrowanym (wskazanie off-label). Natomiast leczenie PTCL-NOS jest zarejestrowane przez FDA i dotyczy pacjentów wcześniej nieleczonych (FDA 2019).

### 3. Efektywność kliniczna i praktyczna

#### 3.1. Przegląd Agencji

##### 3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących zastosowania brentuksymabu vedotin w leczeniu agresywnego chłoniaka z obwodowych limfocytów T CD30+ (ICD-10: C84.4) wykonano przeszukanie w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.06.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z agresywnym chłoniakiem z obwodowych limfocytów T CD30+ (ICD-10: C84.4). Kod ICD-10 wskazuje na „Obwodowy chłoniak z komórek T, gdzie indziej niesklasyfikowany”	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	brentuksymab vedotin	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	dowolny	niezgodny z tym wskazanym w kryteriach włączenia
Punkty końcowe (O)	Istotne klinicznie, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności	nie dotyczy
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w pełnym tekście</li> <li>publikacje w języku angielskim lub polskim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w postaci abstraktu,</li> <li>publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia</li> </ul>

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania:

- ECHELON-2 (Horwitz 2018, NCT01777152) – badanie RCT III fazy (badanie rejestracyjne w FDA)
- Horwitz 2014 (NCT01421667) – badanie wieloośrodkowe, otwarte, II fazy.

Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>ECHELON-2 (Horwitz 2018)</b>  <u>Źródło finansowania:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Seattle Genetics Inc,</li> <li>Millennium Pharmaceuticals Inc, (spółka zależna Takeda Pharmaceutical Company Limited)</li> <li>National Institutes of Health National Cancer Institute Cancer Center.</li> </ul>	- badanie RCT, - III faza, - podwójnie zaślepienie - wieloośrodkowe (132) - typu hipotezy: brak informacji - okresu obserwacji: mediana follow-up 36,2 mies. - interwencje: <u>Grupa A+CHP</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>brentuksymab vedotin – 1,8 mg/kg m.c.</li> <li>cyklofosfamid - 750 mg/m<sup>2</sup> p.c. 1. dnia każdego cyklu dożylnie</li> <li>doksorubicyna - 50 mg/ m<sup>2</sup> p.c. 1. dnia każdego cyklu dożylnie</li> <li>prednizon – 100 mg/dz. od dnia 1. do 5. każdego cyklu</li> <li>dożylnie placebo jako winkrystyna</li> </ul> <u>Grupa CHOP</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>cyklofosfamid - 750 mg/ m<sup>2</sup> p.c. 1. dnia każdego cyklu dożylnie</li> <li>doksorubicyna - 50 mg/ m<sup>2</sup> p.c. 1. dnia każdego cyklu dożylnie</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia (kluczowe):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek ≥ 18 lat</li> <li>Chłoniak z obwodowych komórek T CD30+</li> <li>Brak poprzedniego leczenia</li> <li>Histologia: chłoniak anaplastyczny z dużych komórek, ALK(+) z IPI ≥ 2; chłoniak anaplastyczny z dużych komórek, ALK(-); obwodowy chłoniak z komórek T, gdzie indziej niesklasyfikowany; chłoniak z komórek T</li> <li>angioimmunoblastyczny; T-komórkowa białaczka lub chłoniak dorosłych; chłoniak z komórek T związany z enteropatią; chłoniak z komórek T wątrobowo-śledzionowy</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia (kluczowe):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>inny pierwotny nowotwór inwazyjny lub nowotwór hematologiczny w historii;</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie wolne od progresji (PFS) wg BICR (Blinded Independent Central Review),</li> </ul> <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od progresji według BICR dla pacjentów z centralnie potwierdzonym układowym anaplastycznym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek;</li> <li>odsetek remisji całkowitej według BICR po zakończeniu</li> <li>leczenia;</li> <li>przeżycie całkowite;</li> <li>odsetek pacjentów, którzy uzyskali</li> </ul>

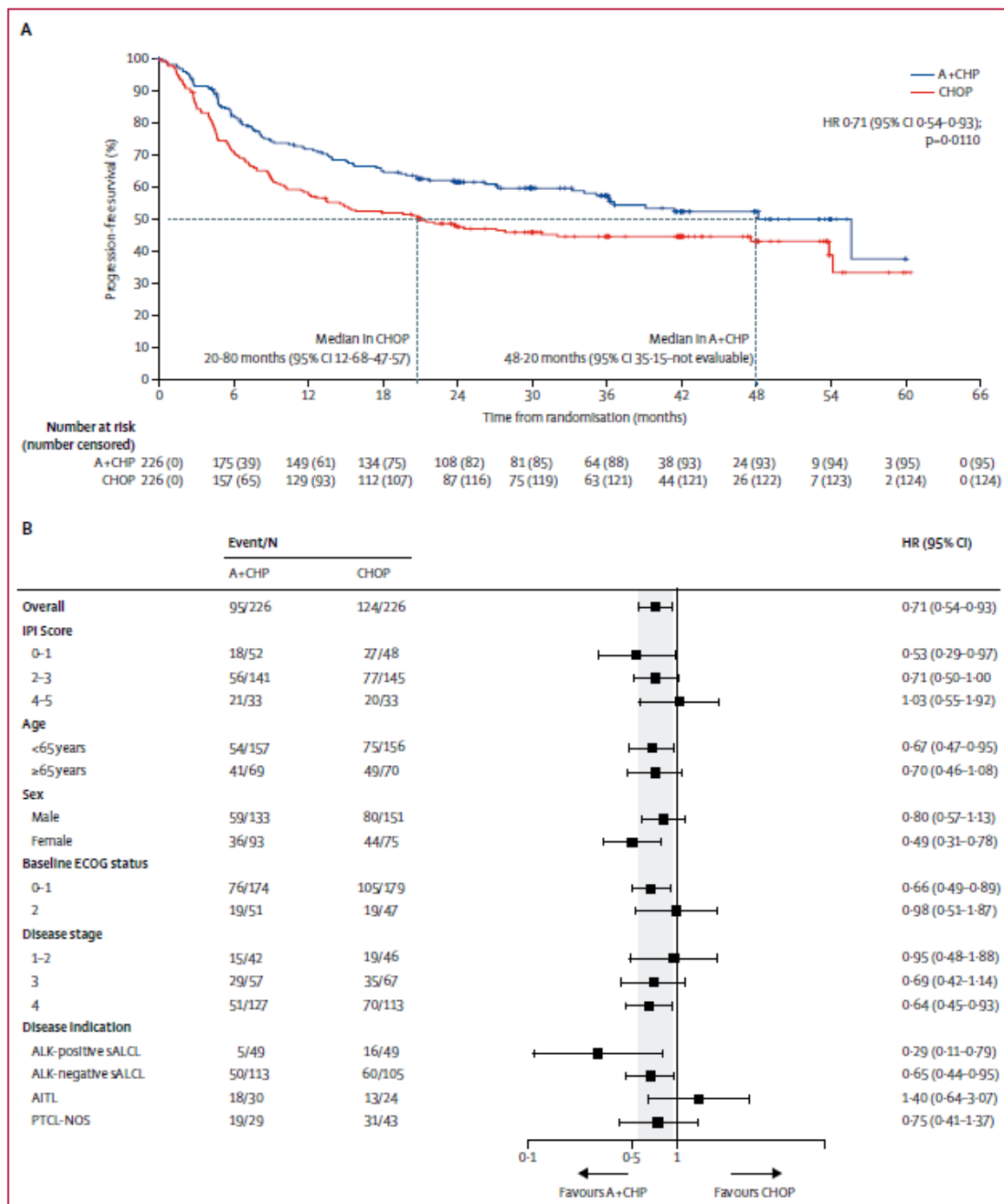
Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>winkrystyna – 1,4 mg/ m<sup>2</sup> p.c. 1. dnia każdego cyklu dożylnie</li> <li>prednizon – 100 mg/dz. od dnia 1. do 5. każdego cyklu</li> <li>dożylnie placebo jako brentuximab vedotin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze leczenie brentuksymabem vedotin.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa A+CHP: N=226 Grupa CHOP: N=226</p>	<p>odpowiedź białkową wg BICR;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia niepożądane</li> </ul>
<p><b>Horwitz 2014</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Seattle Genetics, Inc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>otwarte wieloośrodkowe badanie II fazy, jednoramiennie</li> <li>typ hipotezy – nie dotyczy</li> <li>okres obserwacji – zakres 0,3-17,3 mies. od pierwszej dawki; mediana 2,7 mies.</li> <li>interwencje: brentuksymab vedotin (BV) 1,8 mg/kg, co 3 tyg.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>histologicznie potwierdzony chłoniak z dojrzałych komórek T z ekspresją CD30</li> <li>≥1 wcześniejsza terapia systemowa</li> <li>mierzalna choroba</li> <li>≥12 rok życia</li> <li>≤2 w skali ECOG</li> <li>pomiary laboratoryjne: całkowita liczba neutrofilii ≥1000/μl; liczba płytek krwi ≥50 000/μl; kreatynina w surowicy ≤1,5 razy normalna górna granica (ULN – upper limit of normal); ASPAT ALAT ≤2,5x ULN; bilirubina w surowicy ≤1,5x ULN lub ≤3x ULN w przypadku udokumentowanej choroby Gilberta lub zajęcia wątroby przez chłoniaka</li> <li>pacjenci z wcześniejszym przeszczepem allogenicznym, komórek macierzystych byli dopuszczeni tylko jeśli minęło &gt;100 dni od przeszczepu i nie występowała ostra lub przewlekła choroba przeszczep-przeciwko-gospodarzowi</li> <li>minimum 4 tyg. od ostatniej terapii systemowej, chyba że choroba postępowała w jej trakcie</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Choroba Sezary'ego, ziarniniak grzybiasty, anaplastyczny chłoniak wielkomórkowy (ALCL)</li> <li>wcześniejsze leczenie BV</li> <li>obecność choroby w mózgu/oponach</li> <li>postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia w historii</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> 35 w całym badaniu; w tym 22 pacjentów z PTCL-NOS analizowanych 21 pacjentów</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR)</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>czas trwania odpowiedzi</li> <li>PFS</li> <li>bezpieczeństwo</li> <li>korelacja ekspresja CD30+/odpowiedź na leczenie</li> </ul>
<p><u>Skróty:</u> ALCL – anaplastyczny chłoniak wielkomórkowy (ang. anaplastic large cell lymphoma); BV – brentuksymab vedotin; ORR- obiektywny wskaźnik odpowiedzi, (ang. objective response rate); ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group; PFS – przeżycie bez progresji; PTCL – chłoniak z obwodowych limfocytów T (ang. peripheral T cell lymphoma); PTCL-NOS – PTCL gdzie indziej niesklasyfikowany; ULN – normalna górna granica (ang. upper limit of normal)</p>			

### 3.1.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### Badanie ECHELON-2

##### Skuteczność kliniczna

Wyniki z badania RCT ECHELON-2 zamieszczono na poniższych wykresach.



**Rysunek 1: Przeżycie wolne od progresji wg Blinded Independent Central Review w populacji ITT**

(A) HR dla leczenia A+CHP vs CHOP i 95%CI obliczono na podstawie testu log-rank przy użyciu czynników stratyfikujących (ALK-dodatni sALCL: tak lub nie i wyniki IPI 0–1, 2–3, 4–5) przy randomizacji.

(B) Przeżycie wolne od progresji według Blinded Independent Central Review w kluczowych, predefiniowanych grupach. HR dla leczenia A+CHP vs CHOP i 95% CI oparto na modelu regresji Coxa uwzględniającym czynniki stratyfikujące przy randomizacji. Podgrupa IPI została zmieniona po randomizacji u jednego pacjenta w grupie A+CHP (od 0–1 do 2–3) i jednego pacjenta w grupie CHOP (od 4–5 do 2–3).

Skróty:

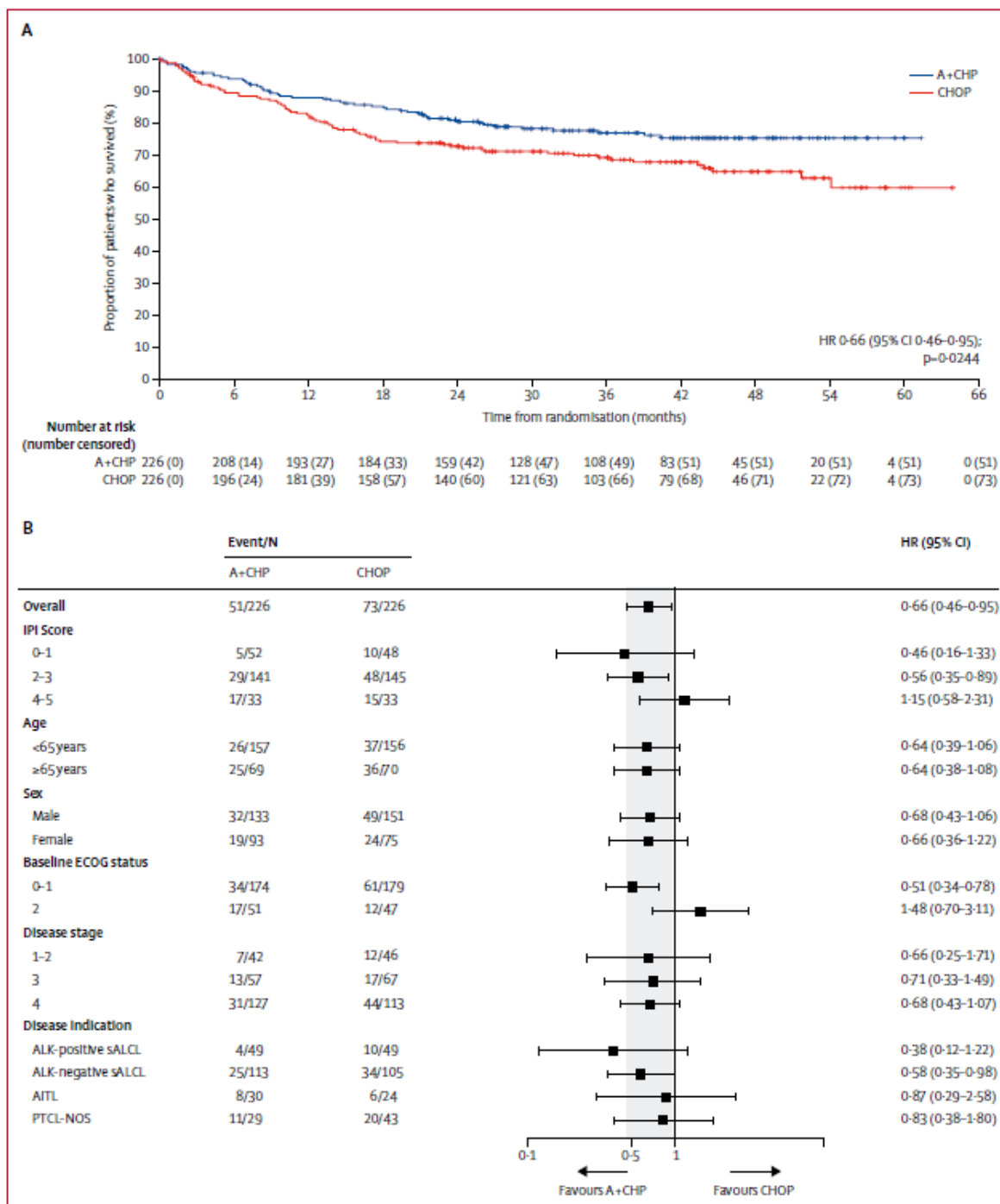
A+CHP - brentuksymab vedotin, cyklofosfamid, doksorubicyna i prednizon; AITL - chłoniak z komórek T angioimmunoblastyczny. ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego, CHOP – cyklofosfamid, doksorubicyny, winkrystyna, prednizon, ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group. HR – hazard względny, IPI – międzynarodowy indeks prognostyczny, ITT - intention-to-treat. PTCL-NOS - chłoniak z obwodowych komórek T, gdzie indziej niesklasyfikowany, sALCL – układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek.

HR przeżycia bez progresji dla wszystkich podtypów histologicznych łącznie wyniósł 0,71 ([95%CI: 0,54; 0,93]; p = 0,0110), co odpowiada 29% zmniejszeniu ryzyka zdarzenia przeżycia bez progresji dla grupy A+CHP w porównaniu z grupą CHOP (rys. 1A). Dla wskazania PTCL-NOS HR PFS wyniósł 0,75 [95%CI: 0,41; 1,37], a różnica nie była istotna statystycznie.

Po medianie obserwacji wynoszącej 36,2 miesiąca (95% CI: 35, 9; 41,8) mediana czasu przeżycia bez progresji w grupie A+CHP była dłuższa niż w grupie CHOP (48,2 miesiące [35,2; nieocenalne] vs 20,8 miesiące [12,7; 47,6]). 3-letnie przeżycie bez progresji wyniosło 57,1% (49,9; 63,7) w grupie A+CHP w porównaniu z 44,4% (37,6; 50,9) w grupie CHOP.

Wstępnie określone analizy przeżycia bez progresji były podobne do podstawowej analizy przeżycia bez progresji: oceniane przez badacza przeżycie bez progresji (HR 0,70 [95% CI 0,53; 0,92]), oceniane przez BICR przeżycie bez progresji, dla których zdarzenia były ograniczone do progresji i śmierci (0,75 [0,56; 1,00]) i oceniane przez BICR przeżycie wolne od progresji, dla którego dane odnośnie konsolidującego przeszczepu komórek macierzystych lub konsolidującej radioterapii zostały ocenzone (0,71 [0,53; 0,94]).

Analizy przeżycia bez progresji dla istotnych podgrup były zasadniczo zgodne z ogólnymi wynikami badań. Spośród różnych podtypów histologicznych, chłoniak anaplastyczny z dużych komórek ALK(+) miał najniższy HR. Wyniki dla chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek ALK(-) i obwodowego chłoniaka z komórek T, gdzie indziej niesklasyfikowanego były podobne do wyników dla populacji ITT, a HR dla PFS dla chłoniaka z komórek T angioimmunoblastycznego był powyżej jedności. Co ważne, badanie to nie zostało zaprojektowane w celu porównania skuteczności między poszczególnymi podtypami histologicznymi (za małą moc statystyczną) (rys. 1B).



**Rysunek 2: Przeżycie całkowite dla populacji ITT**

(A) HR dla leczenia A+CHP vs CHOP i 95% CI obliczono z testu log-rank przy użyciu czynników stratyfikujących (sALCL ALK(+): tak lub nie i wynik IPI: 0–1, 2–3, 4–5) przy randomizacji.

(B) Ogólne przeżycie w kluczowych predefiniowanych podgrupach. HR dla leczenia A+CHP vs CHOP i 95% CI oparto na modelu regresji Coxa uwzględniającym czynniki stratyfikujące przy randomizacji. Podgrupa IPI została zmieniona po randomizacji u jednego pacjenta w grupie A+CHP (od 0–1 do 2–3) i jednego pacjenta w grupie CHOP (od 4–5 do 2–3).

Skróty:

A+CHP - brentuksymab vedotin, cyklofosfamid, doksorubicyna i prednizon; AITL - chłoniak z komórek T angioimmunoblastyczny. ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego, CHOP – cyklofosfamid, doksorubicyny, winkrystyna, prednizon, ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group. HR – hazard względny, IPI – międzynarodowy indeks prognostyczny, ITT - intention-to-treat. PTCL-NOS - chłoniak z obwodowych komórek T, gdzie indziej niesklasyfikowany, sALCL – układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek.

Przy uwzględnieniu wszystkich typów histologicznie łącznie, leczenie A+CHP zmniejszyło ryzyko zgonu o 34% w porównaniu z CHOP (HR 0,66 [95%CI: 0,46; 0,95], p=0,0244; rys. 2A), natomiast we wskazaniu PTCL-NOS,



ryzyko zgonu zostało zmniejszone o 17% w porównaniu z CHOP, ale różnica nie była istotna statystycznie (HR 0,83 [95%CI: 0,38; 1,80]).

W punkcie daty odcięcia danych wystąpiły 124 zgony: 51 (23%) zgonów w grupie A+CHP i 73 (32%) zgonów w grupie CHOP. Po medianie okresu obserwacji wynoszącej 42,1 miesiąca (95% CI 40,4; 43,8) mediana całkowitego przeżycia nie została osiągnięta dla żadnej grupy. Ponadto 75-percentylowe przeżycie całkowite nie zostało osiągnięte w grupie A+CHP, ale wyniosło 17,5 miesięcy w grupie CHOP. Całkowite przeżycie było wyższe liczbowo w grupie A+CHP dla kluczowych podgrup, w tym zarówno niesystemowych anaplastycznych podtypów histologicznych chłoniaka z dużych komórek, chłoniaka z obwodowych komórek T, gdzie indziej niesklasyfikowanego i chłoniaka z komórek T angioimmunoblastycznych (rys. 2B).

Przedziały ufności dla wszystkich podtypów histologicznych i populacji ITT pokrywały się (rys. 2B).

Wskaźnik CR i odsetek pacjentów, u których uzyskano obiektywną odpowiedź, były istotnie wyższe w grupie A+CHP niż w grupie CHOP (współczynnik CR,  $p=0,0066$ ; odpowiedź obiektywna,  $p=0,0032$ ; tabela 5). Podobne wyniki uzyskano, gdy badacze ocenili wskaźnik CR i odsetek pacjentów, którzy uzyskali obiektywną odpowiedź (wskaźnik CR,  $p=0,0043$ ; odpowiedź obiektywna,  $p=0,0018$ ).

**Tabela 4. Podsumowanie odpowiedzi na końcu leczenia wg Blinded Independent Central Review**

Punkt końcowy	A+CHP (n=226)	CHOP (n=2263)	Różnica odsetka odpowiedzi [95%CI]; p-value
Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź obiektywną [95%CI]	188 (83% [77,7; 87,8])	163 (72% [6,8; 7,9])	11,1 (3,4; 18,7); 0,0032
Odsetek remisji całkowitej	153 (68% [61,2; 73,7])	126 (56% [4,0; 6,3])	11,9 (3,1; 20,8); 0,0066
<b>Odpowiedź</b>			
Remisja całkowita	153 (68%)	126 (56%)	-
Remisja częściowa	35 (15%)	37 (16%)	-
Choroba stabilna	5 (2%)	11 (5%)	-
Progresja choroby	15 (7%)	31 (14%)	-
Brak możliwości oceny	18 (8%)	21 (9%)	-

## Bezpieczeństwo

Częstość występowania i nasilenie zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie leczenia były podobne w grupach (tabela 6 i 7). Wyższą częstością występowania biegunki (dowolnego stopnia) odnotowano w grupie A+CHP (85 [38%] pacjentów) niż w grupie CHOP (46 [20%]). Większość (49 [58%] z 85) przypadków biegunki w grupie A+CHP miała stopień 1; pozostałe przypadki miały stopień 2 (23 [27%]) i stopień 3 (13 [15%]). Innymi zdarzeniami niepożądanymi dowolnego stopnia związanymi z leczeniem zgłaszanymi u co najmniej 20% pacjentów w grupie A+CHP (w porównaniu z grupą CHOP) były nudności (103 [46%] vs 87 [38%]), obwodowa neuropatia czuciowa (100 [45%] vs 92 [41%]), neutropenia (85 [38%] w obu przypadkach), zaparcia (64 [29%] vs 67 [30%]), łysienie (58 [26%] vs 56 [25%]), gorączka (58 [26%] vs 42 [19%]), wymioty (57 [26%] vs 39 [17%]), zmęczenie (54 [24%] vs 46 [20%]) i niedokrwistość (46 [21%] vs 36 [16%]; tabela 7). Częstość zdarzeń stopnia 3. lub wyższego była ogólnie podobna w grupach. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpiło u 14 (6%) pacjentów w grupie A+CHP i 15 (7%) pacjentów w grupie CHOP. Zdarzenia niepożądane prowadzące do śmierci wystąpiły u siedmiu (3%) pacjentów w grupie A+CHP i dziewięciu (4%) pacjentów w grupie CHOP.

Częstość występowania i nasilenie neutropenii były podobne między grupami i były niższe w podgrupie pacjentów otrzymujących pierwotną profilaktykę z czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów. Gorączkę neutropeniczną odnotowano u 41 (18%) pacjentów w grupie A+CHP w porównaniu do 33 (15%) pacjentów w grupie CHOP, w tym jedno zdarzenie stopnia 5. w grupie CHOP. Zakażenia stopnia 3. lub niższego wystąpiły u 42 (19%) pacjentów w grupie A+CHP i 31 (14%) pacjentów w grupie CHOP. Pojawiające się w trakcie leczenia przypadki neuropatii obwodowej wystąpiły u 117 (52%) pacjentów w grupie A+CHP i 124 (55%) pacjentów w grupie CHOP; większość miała maksymalny stopień nasilenia 1 (75 [64%] z 117 w grupie A+CHP i 88 [71%] z 124 w grupie CHOP).

Przypadki neuropatii obwodowej powróciły do wartości początkowej lub niższej u 58 (50%) pacjentów w grupie A+CHP, z medianą czasu do ustąpienia wynoszącą 17,0 tygodni oraz u 79 (64%) pacjentów w grupie CHOP, z medianą czasu do ustąpienia wynoszącą 11,4 tygodni. Spośród pacjentów z trwającymi zdarzeniami podczas ostatniej okresy obserwacji, większość była w stopniu 1 (44 [72%] z 61 pacjentów w grupie A+CHP i 32 [71%] z 45 pacjentów w grupie CHOP). U dwóch pacjentów w grupie A+CHP i jednego pacjenta w grupie CHOP stwierdzono trwającą neuropatię obwodową stopnia 3.

**Tabela 5. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych**

Zdarzenie niepożądane (ZN)	A+CHP (n=223)	CHOP (n=226)
Dowolne ZN	221 (99%)	221 (98%)
ZN $\geq$ 3 stopnia	147 (66%)	146 (65%)
Poważne ZN	87 (39%)	87 (38%)
Przerwanie leczenia z powodu ZN	14 (6%)	15 (7%)
Zgon w wyniku ZN	7 (3%)	9 (4%)

**Tabela 6. Częstotliwość poszczególnych zdarzeń niepożądanych**

Zdarzenie niepożądane (ZN)	A+CHP (n=223)		CHOP (n=226)	
	Dowolny stopień	Stopień $\geq$ 3	Dowolny stopień	Stopień $\geq$ 3
Nudności	103 (46%)	5 (2%)	87 (38%)	4 (2%)
Obwodowa neuropatia czuciowa	100 (45%)	8 (4%)	92 (41%)	6 (3%)
Neutropenia	85 (38%)	77 (35%)	85 (38%)	76 (34%)
Biegunka	85 (38%)	13 (6%)	46 (20%)	2 (1%)
Zaparcia	64 (29%)	2 (1%)	67 (30%)	3 (1%)
Łysienie	58 (26%)	0	56 (25%)	3 (1%)
Gorączka	58 (26%)	4 (2%)	42 (19%)	0
Wymioty	57 (26%)	2 (1%)	39 (17%)	4 (2%)
Zmęczenie	54 (24%)	2 (1%)	46 (20%)	4 (2%)
Niedokrwiłość	46 (21%)	30 (13%)	36 (16%)	23 (10%)

**Horwitz 2014****Skuteczność kliniczna**

Spośród poddawanych analizie 21 pacjentów w grupie PTCL-NOS, ORR osiągnęło 7 (33%; 95% CI: 14,6 - 57) pacjentów, u trzech (14%) raportowano odpowiedź całkowitą, u czterech (19%) odpowiedź częściową, u trzech (14%) stabilną chorobą, a progresję raportowano u 11 (52%) pacjentów.

Szczegółowe wyniki dla subpopulacji i całej populacji badania przedstawiono w tabeli poniżej.

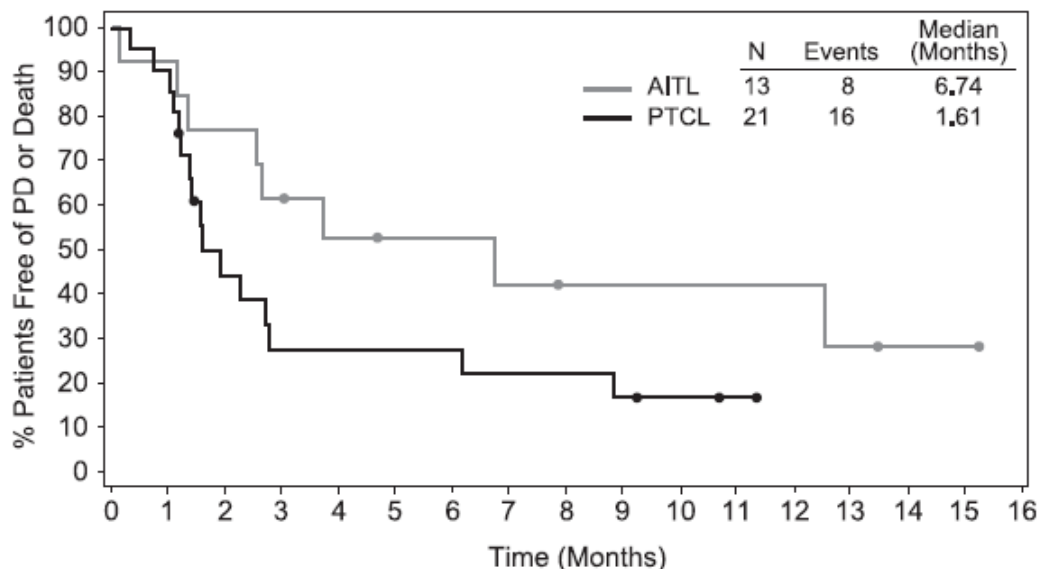
**Tabela 7. Najlepsza odpowiedź na leczenie w badaniu Horwitz 2014**

Odpowiedź na leczenie, n (%)	AITL N=13	PTCL-NOS N= 21	Wszyscy N=34
Odpowiedź całkowita	5 (38)	3 (14)	8 (24)
Odpowiedź częściowa	2 (15)	4 (19)	6 (18)
Choroba stabilna	3 (23)	3 (14)	6 (18)
Progresja choroby	3 (23)	11 (52)	14 (41)
ORR	7 (54)	7 (33)	14 (41)
95% CI dla ORR	25,1 – 80,8	14,6 - 57	24,6 – 59,3
Kontrola choroby*	10 (77)	10 (48)	20 (59)

\*Kontrola choroby – całkowita odpowiedź + częściowa odpowiedź + choroba stabilna

Skróty: AITL – autoimmunoblastyczny chłoniak z komórek T (ang. autoimmunoblastic T cell lymphoma); ORR – obiektywny wskaźnik odpowiedzi; PTCL-NOS – chłoniak z obwodowych limfocytów T, gdzie indziej niesklasyfikowany (ang. peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified)

Mediana czasu odpowiedzi dla pacjentów PTCL-OS wyniosła 7,6 (zakres, 1,4-10,1) miesiąca, mediana czasu trwania odpowiedzi całkowitej nie została osiągnięta (zakres: 7,6 - 10,1+ miesiąca). Mediana PFS dla pacjentów PTCL-NOS wyniosła 1,6 miesiąca (zakres: 0,3-11,3+).



Rysunek 3. Przeżycie bez progresji u pacjentów z podtypami histologicznymi PTCL oraz AITL w badaniu *Horwitz 2014*

#### Bezpieczeństwo

Wśród całej populacji w badaniu *Horwitz 2014*, tj. 35 pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę BV mediana liczby cykli leczenia wyniosła 3 (zakres, 1- 21) cykle. Powodami dyskontynuacji leczenia były progresja choroby (57%), zdarzenia niepożądane (AEs; 20%), oraz decyzja badacza (9%). AEs będącymi powodem dyskontynuacji leczenia były: obwodowa neuropatia czuciowa u 6% pacjentów, zespół ostrej niewydolności oddechowej, encefalopatia, zapalenie płuc spowodowane *Pneumocystis jiroveci*, gorączka oraz sepsa po 3% pacjentów.

Tabela 8. AEs w stopniu  $\geq 3$  występujące u przynajmniej dwóch pacjentów (*Horwitz 2014*)

Zdarzenie niepożądane	AITL, n=13 n (%)			PTCL-NOS, n=22 n (%)	Wszyscy, N=35 N (%)
<b>Zdarzenia stopnia</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b><math>\geq 3</math></b>
Neutropenia	2 (15)	0	0	3 (14)	5 (14)
Hiperkaliemia	0	1 (8)	0	2 (9)	3 (9)
Obwodowa neuropatia czuciowa	3 (23)	0	0	0	3 (9)
Ostra niewydolność nerkowa	0	0	0	2 (9)	2 (6)
Anemia	1 (8)	0	0	1 (5)	2 (6)
Odwodnienie	0	0	0	2 (9)	2 (6)
Progresja choroby	0	0	1 (8)	1 (5)	2 (6)
Zapalenie płuc	0	1 (8)	0	1 (5)	2 (6)
Trombocytopenia	0	0	0	2 (9)	2 (6)
Zespół rozpadu guza	0	0	0	2 (9)	2 (6)
Infekcja dróg moczowych	1 (8)	0	0	1 (5)	2 (6)

Poważne AEs związane z leczeniem wystąpiły u czterech pacjentów, były to: w stopniu 3. gorączka, wysypka, zapalenie płuc, a także zespół ostrej niewydolności oddechowej w stopniu 5. Raportowano trzy zgony które wystąpiły w ciągu 30 dni od ostatniej dawki, 2 zgony spowodowane progresją choroby, oraz jeden zgon 74-letniego pacjenta AITL z zespołem ostrej niewydolności oddechowej związanej z progresją choroby, infekcją i leczeniem w badaniu. Dodatkowo jeden pacjent z stabilną chorobą miał poważne komplikacje włączając w to sepsę niezwiązaną z leczeniem, i zmarł ok 33 dni po ostatniej dawce BV.

#### Ograniczenia analizy klinicznej I badań:

- Badanie ECHELON-2 nie miało wystarczającej mocy statystycznej, by ocenić skuteczność leczenia pomiędzy podtypami histologicznymi;

- Populacja pacjentów w badaniu ECHELON-2 nie była uprzednio leczona;
- Populacja pacjentów z PTCL-NOS (populacja docelowa z wniosku) w badaniu ECHELON-2 stanowiła ok. 16% całej badanej populacji;
- Nie odnaleziono badań oceniających schemat leczenia przewidziany we wniosku, tj. leczenie skojarzone brentuksymabem vedotin z gemcytabiną oraz cytarabiną lub ze schematem HD-MTX/IV AC
- Badanie *Horwitz 2014* było badaniem jednoramiennym

### 3.2.3 Dodatkowe informacje

#### Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z dwóch ekspertów klinicznych, do których wystąpiono z taką prośbą.

#### Informacje na podstawie ChPL

Do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych produktu Adcetris należą:

- W przypadku monoterapii: Zakażenie, zakażenie górnych dróg oddechowych, Neutropenia, Obwodowa neuropatia czuciowa, obwodowa neuropatia ruchowa, Kaszel, duszność, Nudności, biegunka, wymioty, zaparcia, ból brzucha, Wysypka, świąd, Ból stawów, ból mięśni, Zmęczenie, gorączka, reakcje związane z podaniem wlewu, Zmniejszenie masy ciała
- W przypadku leczenia skojarzonego: Zakażenie, zakażenie górnych dróg oddechowych, Neutropenia, niedokrwistość, gorączka neutropeniczna, Zmniejszenie apetytu, Bezsenność, Obwodowa neuropatia czuciowa, obwodowa neuropatia ruchowa, zawroty głowy, Kaszel, duszność, Nudności, zaparcia, wymioty, biegunka, ból brzucha, zapalenie jamy ustnej, Łysienie, wysypka, Ból kości, ból stawów, ból mięśni, ból pleców, Zmęczenie, gorączka, Zmniejszenie masy ciała

#### Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

Na stronach URPL, EMA i FDA nie odnaleziono dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianego leku.

## 4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Adcetris. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Jednocześnie, stosowanie brentuksymabu vedotin PTCL-NOS jest zarejestrowane przez FDA, ale dotyczy pacjentów wcześniej nieleczonych (FDA 2019).

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z dwóch ekspertów klinicznych, do których wystąpiono z taką prośbą.

## 5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W 23.06.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie: PTOK <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>
- ogólnoeuropejskie: ESMO [www.esmo.org](http://www.esmo.org)
- amerykańskie: NCCN [www.nccn.org](http://www.nccn.org)

Odnaleziono 3 wytyczne kliniczne: polskie Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 roku (PTOK), amerykańskie *National Comprehensive Cancer Network* z 2020 roku (NCCN) oraz europejskie *European Society for Medical Oncology* z 2015 roku (ESMO).

W związku z sytuacją kliniczną pacjenta w opisywanych wytycznych skupiono się na leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie PTCL-NOS.

W polskich wytycznych PTOK z 2020 roku wskazano, że oprócz T/NK-NHL CD30+ nie ma jednoznacznych wytycznych postępowania w drugiej i kolejnych liniach leczenia. Wyjątkiem jest zastosowanie brentuksymabu vedotin w przypadku nawrotu układowego ALCL, bez względu na status ALK. Takie postępowanie może być również skutecznym pomostowaniem do procedury allo-HSCT, także w nawrotach innych chłoniaków CD30+, w tym AITL i PTCL-NOS. U pozostałych chorych — w dobrym stanie ogólnym i kwalifikujących się do intensywnego leczenia — zaleca się podanie chemioterapii ratunkowej i auto-HSCT. Wybór schematu leczenia drugiej linii powinien zależeć od spodziewanego profilu toksyczności i możliwości skolekcjonowania krwiotwórczych komórek macierzystych do przeszczepienia. Większość protokołów leczenia drugiej linii zawiera związki platyny i/lub ifosfamid, konsolidowanych w przypadku uzyskania odpowiedzi wysokodawkowaną chemioterapią BEAM (BCNU [karmustyna], etopozyd, cytarabina, melfalan) i auto-HSCT. Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie drugiej linii powinni być kwalifikowani do leczenia kolejnej linii, najlepiej w ramach badań klinicznych nad nowymi częstkami. W przypadku możliwości przeprowadzenia transplantacji zaleca się wykorzystanie schematów wielolekowych, takich jak ICE lub DHAP (deksametazon, arabinozyd cytozyny, cisplatyna). W przypadku braku możliwości przeprowadzenia allo-HSCT racjonalnym podejściem terapeutycznym jest zastosowanie mniej toksycznych protokołów, w tym opartych na uznanych cytostatykach (gemcytabina, bendamustyna) i lekach immunomodulujących (lenalidomid) lub nowych cząsteczkach (**brentuksymab vedotin**, pralatreksat, romidepsyna, belinostat). U pozostałych chorych niekwalifikujących się do CTH i/lub badań klinicznych należy wdrożyć postępowanie objawowe.

Wytyczne amerykańskie NCCN z 2020 roku wskazują, że w przypadku nawrotowego lub opornego na leczenie PTCL NOS w drugiej lub kolejnych liniach leczenia preferowane jest włączenie pacjenta do badania klinicznego. Natomiast schematami preferowanymi w leczeniu II linii (z zamiarem przeprowadzenia przeszczepu) i kolejnych terapiach są – w monoterapii (zarówno u pacjentów z zamiarem i bez zamiaru przeprowadzenia przeszczepu): belinostat, **brentuksymab vedotin (w przypadku PTCL CD30+)**, pralatreksat, romidepsyna, natomiast w leczeniu skojarzonym (u pacjentów z zamiarem przeprowadzenia przeszczepu): DHAP (deksametazon, cisplatyna, cytarabina), ESHAP (etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna), GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna), GemOx (gemcytabina, oksaliplatyna), ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd).

W wytycznych europejskich ESMO z 2015 roku wskazano, że dla nawrotowego/opornego na leczenie węzłowego PTCL innego niż ALCL wysoce zalecane jest włączenie pacjenta do udziału w badaniu klinicznym. Poza badaniami klinicznymi, u pacjentów w dobrej kondycji wrażliwych na chemioterapię, dla których dostępny jest dawca można podjąć próbę zastosowania schematów złożonych z intencją przeprowadzenia przeszczepu takich



jak: DHAP (deksametazon, wysokie dawki cytarabiny, cisplatyna) czy też ICE (ifosfamid, etopozyd, karboplatyna), natomiast u pacjentów w złej kondycji, można zastosować gemcytabinę lub bendamustynę.

Zwrócono również uwagę na nowe leki takie jak pralatreksat, inhibitory deacetylaz histonów – romidepsyna i belinostat oraz mogamulizumabu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2020 (Polska)	<p><b>Wytyczne dotyczące nowotworów z dojrzałych komórek T i NK.</b></p> <p>W wytycznych wskazano, że oprócz T/NK-NHL CD30+ nie ma jednoznacznych wytycznych postępowania w drugiej i kolejnych liniach leczenia. Wyjątkiem jest zastosowanie brentuksymabu vedotin w przypadku nawrotu układowego ALCL, bez względu na status ALK. W badaniu II fazy monoterapia brentuksymabem vedotin u intensywnie przeleczonych chorych z tym rozpoznaniem umożliwiła uzyskanie 86% ORR i 57% CR z medianą czasu trwania odpowiedzi 12,6 miesiąca. Takie postępowanie może być również skutecznym pomostowaniem do procedury allo-HSCT, także w nawrotach innych chłoniaków CD30+, w tym AITL i PTCL, NOS.</p> <p>U pozostałych chorych — w dobrym stanie ogólnym i kwalifikujących się do intensywnego leczenia — zaleca się podanie chemioterapii ratunkowej i auto-HSCT. Wybór schematu leczenia drugiej linii powinien zależeć od spodziewanego profilu toksyczności i możliwości skolekcjonowania krwiotwórczych komórek macierzystych do przeszczepienia. Główne cele leczenia ratunkowego to zmniejszenie masy nowotworu i wykazanie chemiowrażliwości przed procedurą auto-HSCT. Większość protokołów leczenia drugiej linii zawiera związki platyny i/lub ifosfamid, konsolidowanych w przypadku uzyskania odpowiedzi wysokodawkowaną chemioterapią BEAM (BCNU [karmustyna], etopozyd, cytarabina, melfalan) i auto-HSCT. Ze względu na późną toksyczność radioterapii całego ciała (TBI, total body irradiation) preferuje się podawanie wyłącznej chemioterapii, z możliwością zastosowania miejscowej radioterapii uzupełniającej na zmiany rezidualne. Nie ma jednoznacznych dowodów na to, czy radioterapia powinna być przeprowadzona przed auto-HSCT czy po nim.</p> <p>Rokowanie u chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie drugiej linii, jest złe, z odsetkami 1–3-letnich OS nieprzekraczającymi 10% [81, 82]. W takim przypadku pacjenci powinni być kwalifikowani do leczenia kolejnej linii, najlepiej w ramach badań klinicznych nad nowymi cząstkami.</p> <p>W przypadku możliwości przeprowadzenia transplantacji zaleca się wykorzystanie schematów wielolekowych, takich jak ICE lub DHAP (deksametazon, arabinozyd cytozyny, cisplatyna). Wybór przygotowania mieloablacyjnego versus kondycjonowania o zredukowanej intensywności (RIC, reduced-intensity conditioning) przed allo-HSCT jest trudny. Co do zasady postępowanie mieloablacyjne ogranicza się do chorych młodszych (&lt; 40. rż.), u których nie przeprowadzono wcześniej auto-HSCT, a u pozostałych pacjentów preferowaną strategią postępowania jest RIC-allo-HSCT (ang. reduced-intensity conditioning-allo-HSCT). W przypadku braku możliwości przeprowadzenia allo-HSCT racjonalnym podejściem terapeutycznym jest zastosowanie mniej toksycznych protokołów, w tym opartych na uznanych cytostatykach (gemcytabina, bendamustyna) i lekach immunomodulujących (lenalidomid) lub nowych cząsteczkach (<b>brentuksymab vedotin</b>, pralatreksat, romidepsyna, belinostat), które można podawać przez dłuższy czas. Ich wybór zależy przede wszystkim od dostępności. Gemcytabina w monoterapii u chorych na nawrotowe PTCL pozwala na uzyskanie około 50% ORR, w tym 23% CR. Skojarzenie jej z innymi cytostatykami, między innymi oksaliplatiną i deksametazonem lub etopozydem, cisplatyną i metylprednizolonem, chociaż dobrze tolerowane (także u chorych w podeszłym wieku), nie zwiększyło odsetków odpowiedzi. Podobnie bendamustyna zastosowana w monoterapii umożliwia uzyskanie około 50% ORR (28% CR) u pacjentów z nawrotową postacią PTCL, NOS i AITL, ale czas trwania odpowiedzi jest zwykle krótki (ok. 3,5 miesiąca). Podobnie krótko trwające odpowiedzi (30% ORR) w kolejnej linii leczenia uzyskano za pomocą lenalidomidu w monoterapii.</p> <p>Warto także przyjrzeć się innym metodom leczenia, na przykład tym polegającym na zastosowaniu inhibitora kinazy ALK (kryzotynib) w ALCL ALK(+), inhibitorów HDAC (romidepsyna, belinostat) w AITL czy inhibitora szlaku kinazy Aurora A (alisertib). Trwa badanie kliniczne III fazy, w którym są porównywane w tych wskazaniach klinicznych alisertib z gemcytabiną, pralatreksatem lub romidepsyną.</p> <p>U pozostałych chorych niekwalifikujących się do CTH i/lub badań klinicznych należy wdrożyć postępowanie objawowe (BSC, best supportive care).</p> <p>W wytycznych przedstawiono również podsumowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w przypadku podejrzenia nawrotu T/NK-NHL zaleca się wykonanie biopsji potwierdzającej (IA);</li> <li>• chorzy kwalifikujący się do auto-HSCT powinni otrzymać leczenie ratunkowe na podstawie chemioterapii niewykazującej krzyżowej oporności wobec wcześniej stosowanych leków, a po uzyskaniu CR należy przeprowadzić auto-HSCT (IA);</li> <li>• pacjenci uzyskujący PR po leczeniu ratunkowym powinni otrzymać chemioterapię kolejnej linii, a w przypadku uzyskania CR — konsolidację za pomocą auto-HSCT; auto-HSCT należy także rozważyć u chorych uzyskujących PR (IIB);</li> <li>• przed auto-HSCT zaleca się przeprowadzenie badania PET-CT;</li> <li>• w przypadku lokoregionalnych nawrotów choroby, zwłaszcza będących zmianami PET(+), po zakończeniu leczenia ratunkowego należy rozważyć przeprowadzenie okolotransplantacyjnej radioterapii (IIB);</li> <li>• niektórzy chorzy z nawrotem choroby po auto-HSCT mogą być potencjalnymi kandydatami do leczenia ratunkowego kolejnej linii i procedury allo-HSCT (IIB);</li> <li>• zastosowanie przeciwciała anty-CD30 (BV) jest postępowaniem z wyboru w nawrotowych i opornych postaciach ALCL (IIIA).</li> </ul>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Na schemacie przedstawionym w wytycznych dotyczącym drugiej i kolejnych linii leczenia nawrotowych i opornych na leczenie chłoniaków nie-Hodgkina pochodzących z komórek T/NK, m.in. PTCL-NOS, wskazano opcje leczenia takie jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ICE (etopozyd+ifosfamid+cisplatyna),</li> <li>• DHAP (deksametazon+cytarabina+cisplatyna),</li> <li>• bendamustyna</li> <li>• gemcytabina.</li> </ul> <p>W dalszej kolejności wskazano na przeprowadzenie allo-HSCT (lub auto-HSCT), gdy jest to możliwe. Algorytm leczenia chorych w drugiej i kolejnej linii zamieszczony w wytycznych przedstawiono poniżej.</p> <pre> graph TD     A["Nawrotowy i oporny T/NK-NHL Ocena stadium zaawansowania, czynników ryzyka, chorób współistniejących"]     B["Badanie kliniczne"]     C["CD30+ ALCL"]     D["PTCL-NOS, AITL, EATL, HSTCL"]     E["ENTKCL"]     F["Brentuksymab vedotin"]     G["ICE DHAP Bendamustyna Gemcytabina"]     H["SMILE AspaMetDex L-asparaginaza Gemcytabina"]     I["allo-HSCT (lub auto-HSCT), gdy możliwe"]      A -.-&gt; B     A --&gt; C     A --&gt; D     A --&gt; E     C --&gt; F     D --&gt; G     E --&gt; H     F --&gt; I     G --&gt; I     H --&gt; I     </pre> <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u>  I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją; II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru); III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opinii ekspertów.</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u>  A – wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce; B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce; C – wskazania określone indywidualnie.</p>
<p><b>NCCN 2020 (USA)</b></p>	<p><b>Wytyczne dotyczące chłoniaków T-komórkowych</b></p> <p>W przypadku nawrotowego lub opornego na leczenie PTCL, NOS wytyczne w drugiej linii leczenia proponują podział na dwa postępowania w zależności od intencji przeprowadzenia przeszczepienia szpiku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie z zamiarem przeprowadzenia przeszczepu: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ udział w badaniu klinicznym (preferowany) lub</li> <li>✓ leczenie II linii,</li> </ul> </li> <li>• leczenie bez zamiaru przeprowadzenia przeszczepu: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ udział w badaniu klinicznym (preferowany) lub</li> <li>✓ leczenie II linii lub</li> <li>✓ radioterapia paliatywna i/lub</li> <li>✓ najlepsza opieka wspierająca (ang. <i>best supportive care</i>).</li> </ul> </li> </ul> <p>Jako leczenie II/kolejnej linii nawrotowego lub opornego na leczenie PTCL, NOS wytyczne wskazują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie II linii (z zamiarem przeprowadzenia przeszczepu) i kolejne terapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ udział w badaniu klinicznym (preferowany),</li> <li>✓ schematy preferowane: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ monoterapia (w kolejności alfabetycznej): <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ belinostat,</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b><u>brentuksymab vedotin w przypadku PTCL CD30+</u></b>,</li> <li>➤ pralatreksat,</li> <li>➤ romidepsyna,</li> <li>○ schematy złożone (w kolejności alfabetycznej): <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ DHAP (deksametazon, cisplatyna, cytarabina),</li> <li>➤ ESHAP (etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna),</li> <li>➤ GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna),</li> <li>➤ GemOx (gemcytabina, oksaliplatyna),</li> <li>➤ ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd)</li> </ul> </li> <li>✓ inne rekomendowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ monoterapia (w kolejności alfabetycznej): <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ bendamustyna,</li> <li>➤ gemcytabina,</li> <li>➤ lenalidomid,</li> </ul> </li> <li>○ schematy złożone: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ GVD (gemcytabina, winorelabina, doksorubicyna liposomalna),</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• leczenie II linii lub początkowa terapia paliatywna (bez zamiaru przeprowadzenia przeszczepu) i kolejne terapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ udział w badaniu klinicznym (preferowany),</li> <li>✓ schematy preferowane (w kolejności alfabetycznej): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ belinostat,</li> <li>○ <b><u>brentuksymab vedotin w przypadku PTCL CD30+</u></b>,</li> <li>○ pralatreksat,</li> <li>○ romidepsyna,</li> </ul> </li> <li>✓ inne rekomendowane schematy (w kolejności alfabetycznej): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ alemtuzumab,</li> <li>○ bendamustyna,</li> <li>○ bortezomib (kategoria: 2B),</li> <li>○ cyklofosfamid i/lub etopozyd,</li> <li>○ gemcytabina,</li> <li>○ lenalidomid,</li> <li>○ radioterapia.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>(Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej)</p> <p><u>Poziom dowodów:</u>  1: w oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2A: w oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2B: w oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 3: w oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</p>
ESMO 2015 (Europa)	<p><b>Wytyczne dotyczące diagnozy, leczenia oraz obserwacji pacjentów z obwodowymi chłoniakami z komórek T.</b></p> <p>W wytycznych przedstawiono m.in. rekomendacje dotyczące leczenia nawrotowego PTCL-NOS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z wyjątkiem ALCL CD30+ nie ma wypracowanego standardu postępowania dla nawrotowego/opornego na leczenie węzłowego PTCL,</li> <li>• dla nawrotowego/opornego na leczenie węzłowego PTCL innego niż ALCL wysoce zalecane jest włączenie pacjenta do udziału w badaniu klinicznym,</li> <li>• poza badaniami klinicznymi, u pacjentów w dobrej kondycji wrażliwych na chemioterapię, dla których dostępny jest dawca można podjąć próbę zastosowania schematów złożonych z intencją przeprowadzenia przeszczepu takich jak: DHAP (deksametazon, wysokie dawki cytarabiny, cisplatyna) czy też ICE (ifosfamid, etopozyd, karboplatyna),</li> <li>• poza badaniami klinicznymi, u pacjentów w złej kondycji, można zastosować gemcytabinę lub bendamustynę, które generalnie są dobrze tolerowane,</li> <li>• aktualnie w badaniach klinicznych testowane są obiecujące leki (w wytycznych wymieniono m.in. pralatreksat oraz inhibitory deacetylaz histonów – romidepsyna i belinostat, które zostały dopuszczone warunkowo do stosowania na terenie Stanów Zjednoczonych na podstawie wyników badań drugiej fazy). Podobna sytuacja dotyczy mogamulizumabu, którego zarejestrowane wskazania w Japonii zostały rozszerzone m.in. o nawrotowego/opornego na leczenie PTCL.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Poniżej przedstawiono schemat postępowania w przypadku nawrotowego/opornego na leczenie PRCL-NOS zamieszczonego w wytycznych.</p> <p><b>B</b></p> <pre> graph TD     Start[rel./ref. PTCL] --&gt; CT[Clinical Trial]     Start --&gt; CD30[CD30+ALCL]     Start --&gt; PTCL[PTCL-NOS ATL EATL HSTCL]     Start --&gt; ENKTCL[ENKTCL]     CD30 --&gt; BV[BV]     PTCL --&gt; Chem[bendamustine gemcitabine ICE, DHAP]     ENKTCL --&gt; SMILE[SMILE-like regimen if not used in 1st line or gemcitabine]     BV --&gt; Eligible[If chemosensitive (PR, CR) and transplant eligible]     Chem --&gt; Eligible     SMILE --&gt; Eligible     Eligible --&gt; Transplant[AlloSCT (or AutoSCT)]     </pre> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u>  I – przynajmniej duże randomizowane badanie kontrolne z dobrej jakości metodyką lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności; II – małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z ryzykiem błędu (o niższej jakości metodycznej) lub metaanalizy takich badań lub badań z przedstawioną heterogenicznością; III – badania kohortowe prospektywne, IV – badania kohortowe retrospektywne lub kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej; opisy przypadków; opinie eksperckie.</p> <p><u>Stopień rekomendacji:</u>  A: silne dowody dotyczące skuteczności ze znaczną kliniczną korzyścią (silna rekomendacja); B: silne lub umiarkowane dowody dotyczące skuteczności z ograniczoną kliniczną korzyścią (generalnie rekomendowane); C: niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub kliniczna korzyść nie przeważa nad ryzykiem (opcjonalne); D: umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych (generalnie nierekomendowane); E: silne dowodu przeczące skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych (nigdy nierekomendowane)</p>

Odnalezione wytyczne wskazują jako preferowaną metodę leczenia w chłoniaku PTCL-NOS z CD30+ w zasadzie wyłącznie zastosowanie brentuksymabu vedotin, w przypadku pozostałych leków, takich jak belinostat, pralatreksat czy romidepsyna brak jest odniesienia do leczenia populacji z CD30+. Ponadto leki te to stosunkowo nowe cząsteczki i nie odnaleziono dla nich cen.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Tym samym po wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

## 6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

**Tabela 10. Ceny i koszty produktu leczniczego Adcetris**

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 cykli terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████	████████████████████
według obwieszczenia MZ z 18.02.2020	13 755,42 <sup>B</sup>	123 798,8 (brutto) <sup>B</sup>

<sup>A</sup> podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

<sup>B</sup> cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 cykli terapii wynosi: ██████████ brutto. Koszt ten jest wyższy niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ (123 798,8 PLN brutto).

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

Przyjęte we wniosku dawkowanie pokrywa się m. in. z dawkowaniem w ChPL dla zarejestrowanego wskazania w chłoniak ziarniczny nawrotowy lub opornym na leczenie.

Dawkowanie jest zależne od masy ciała pacjenta, co będzie wpływać na rzeczywiste koszty leczenia. Warto również nadmienić, że w badaniu RCT ECHELON-2 uwzględnionym w niniejszym opracowaniu pacjenci przyjmowali co najmniej 6 cykli leczenia, natomiast w drugim włączonym badaniu Horwitz 2014 mediana liczby cykli leczenia wyniosła 3.

## **7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców**

Do czasu zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych, w związku z czym nie jest znana liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL w przypadku 3 cykli brutto dla 1 pacjenta wyniesie: ██████████ brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów, czy czasu leczenia.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

## 8. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne i wtórne

- ECHELON-2 Horwitz S i in. Brentuximab Vedotin With Chemotherapy for CD30-positive Peripheral T-cell Lymphoma (ECHELON-2): A Global, Double-Blind, Randomised, Phase 3 Trial. *Lancet* 2019 Jan 19;393(10168):229-240. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32984-2 Epub 2018 Dec 4.
- Horwitz 2014 Horwitz SM, et al. Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin. *Blood* 2014; 123 (20): 3095-100.

### Rekomendacje kliniczne

- EMA 2015 D'Amore F., Gaulard P., Trumper L. et al., Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 26(Supplement 5):v108–v115,2015, doi:10.1093/annonc/mdv201
- NCCN 2020 Horwitz S.M., Ansell S., Ai W.Z. et al., National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), T-cell Lymphomas, Version 1.2020 - January 6, 2020
- PTOK 2020 Warzocha K. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2019 rok (aktualizacja 26.05.2020) [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom2\\_2.14.Nowotwory\\_z\\_dojrzalych\\_komorek\\_T\\_i\\_NK\\_200520.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.14.Nowotwory_z_dojrzalych_komorek_T_i_NK_200520.pdf)

### Pozostałe publikacje

- ChPL Adcetris Charakterystyka Produktu Leczniczego Adcetris (data ostatniej aktualizacji przez EMA 08.06.2020) [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adcetris-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adcetris-epar-product-information_pl.pdf)
- FDA 2019 Ulotka dla leku Adcetris [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/125388s100lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125388s100lbl.pdf)
- Sulek 2012 Sulek K. Chłoniak z obwodowych komórek T, gdzie indziej niesklasyfikowany (PTCL-NOS). *Acta Haematologica Polonica* 2012; 43 (1): 63–67.



## 9. Załączniki

### 9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

**Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 18.06.2020)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#40	Search: #37 or #12 Filters: English, Polish Sort by: Most Recent	25
#38	Search: #37 or #12 Sort by: Most Recent	25
#37	Search: #3 and #6 Filters: Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Multicenter Study, Observational Study, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial	6
#12	Search: #7 and #11 Sort by: Most Recent	23
#11	Search: trial[Title/Abstract] OR study[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	8 007 246
#7	Search: #3 and #6 Sort by: Most Recent	59
#6	Search: #4 or #5 Sort by: Most Recent	1 035
#5	Search: "brentuximab vedotin"[MeSH Terms] Sort by: Most Recent	560
#4	Search: brentuximab[Title/Abstract] OR adcetris[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	962
#3	Search: #1 or #2 Sort by: Most Recent	3 065
#2	Search: "lymphoma, t-cell, peripheral"[MeSH Terms] Sort by: Most Recent	1 746
#1	Search: "Peripheral T-cell lymphoma"[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	2 480

**Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 18.06.2020)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp brentuximab vedotin/	3 459
2	(brentuximab or adcetris).ab,kw,ti.	2 281
3	1 or 2	3 772
4	exp peripheral T cell lymphoma/	18 378
5	Peripheral T-cell lymphoma.ab,kw,ti.	3 831
6	4 or 5	19 139
7	3 and 6	625
8	(trial or study).ab,kw,ti.	9 301 535
9	7 and 8	176
10	limit 7 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or phase 1 clinical trial or phase 2 clinical trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial)	102
11	9 or 10	190
12	limit 11 to ((english or polish) and (article or article in press))	55

**Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 18.06.2020)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Brentuximab Vedotin] explode all trees	8
#2	(brentuximab or adcetris):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	243
#3	#1 or #2	243
#4	(Peripheral T-cell lymphoma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	386
#5	MeSH descriptor: [Lymphoma, T-Cell, Periphera ] explode all trees	38
#6	#4 or #5	386
#7	#3 and #6	30