



IGNORANTIA NOCET

Adcetris[®] (brentuksymab vedotin)
w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych z
układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych
komórek

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Takeda Pharma sp. z o.o.

Warszawa, 18.11.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza kliniczna została zaktualizowana 18 listopada 2021 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.48.2021.MPo.8 z dnia 4 listopada 2021 r. Pierwotnie analiza została zakończona 28 kwietnia 2021 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Takeda Pharma sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie	12
1. Cel analizy.....	18
2. Metodyka.....	19
3. Przegląd systematyczny	21
3.1. Źródła danych	21
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	21
3.3. Ocena jakości badań.....	22
3.4. I etap przeglądu – badania pierwotne i opracowania wtórne	23
3.4.1. Strategia wyszukiwania	23
3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	24
3.4.3. Badania włączone	27
3.5. II etap przeglądu – badania pierwotne do porównania pośredniego	29
3.5.1. Strategia wyszukiwania	29
3.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	30
3.5.3. Badania włączone	31
3.6. Badania włączone	33
3.6.1. Opracowania wtórne	33
3.6.2. Badania pierwotne	33
3.6.3. Dodatkowe publikacje	45

3.7. Ekstrakcja danych	46
3.8. Ocena jakości informacji	48
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	51
3.10. Ocena skuteczności BV+CHP vs CHOP na podstawie badania eksperymentalnego 56	
3.10.1. Progresja choroby lub zgon.....	58
3.10.2. Przeżycie całkowite	67
3.10.3. Odpowiedź na leczenie	73
3.10.4. Obecność przeciwciał przeciwko brentuksymabowi vedotin	77
3.10.5. Jakość życia.....	79
3.10.6. Zastosowanie kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub terapii konsolidacyjnej po zakończeniu leczenia.....	81
3.11. Ocena bezpieczeństwa BV+CHP vs CHOP na podstawie badania eksperymentalnego.....	85
3.11.1. Profil bezpieczeństwa.....	87
3.11.2. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related TEAE</i>)	93
3.11.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	97
3.11.4. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	101
3.11.5. Profil bezpieczeństwa związany z gorączką neutropeniczną i neuropatią obwodową	111
3.12. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	114
3.12.1. Ocena na podstawie dokumentu <i>EMA 2020</i>	114

3.13. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	115
3.13.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	116
3.13.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC	123
3.13.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA.....	125
3.13.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	128
3.13.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	130
4. Ograniczenia.....	132
5. Podsumowanie i wnioski końcowe	134
6. Dyskusja	140
7. Załączniki.....	145
7.1. Ocena skuteczności BV+CHP vs CHOP na podstawie badania eksperymentalnego	145
7.1.1. Progresja choroby lub zgon.....	145
7.1.2. Przeżycie całkowite	154
7.1.3. Odpowiedź na leczenie	160
7.2. Ocena skuteczności BV na podstawie badania jednoramiennego.....	163
7.2.1. Progresja choroby lub zgon.....	164
7.2.2. Przeżycie całkowite	167
7.2.3. Odpowiedź na leczenie	170
7.2.4. Utrzymanie remisji.....	171
7.2.5. Zastosowanie nowej terapii przeciwnowotworowej.....	172

7.3. Ocena bezpieczeństwa BV+CHP vs CHOP na podstawie badania eksperymentalnego.....	173
7.3.1. Zgony.....	173
7.3.2. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	175
7.3.3. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment related AE</i>)	179
7.3.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)	182
7.3.5. Zdarzenia niepożądane.....	186
7.3.6. Profil bezpieczeństwa związany z gorączką neutropeniczną.....	190
7.3.7. Profil bezpieczeństwa związany z neuropatią obwodową.....	192
7.3.8. Profil bezpieczeństwa uwzględniający profilaktykę G-CSF – populacja ogólna	199
7.3.9. Profil bezpieczeństwa uwzględniający profilaktykę G-CSF – populacja sALCL	203
7.3.10. Parametry laboratoryjne	206
7.3.11. Poprawa wg skali ECOG.....	211
7.4. Ocena bezpieczeństwa BV na podstawie badania jednoramiennego.....	213
7.4.1. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu	214
7.4.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	215
7.4.3. Zdarzenia niepożądane.....	216
7.4.4. Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	217
7.4.5. Profil bezpieczeństwa związany z neuropatią obwodową.....	222
7.5. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	225

7.6. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	226
7.7. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	233
7.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	234
7.8.1. Badanie <i>ECHELON-2</i>	234
7.8.2. Badanie <i>NCT01309789</i>	239
7.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	242
7.10. Skale oceny jakości badań.....	252
7.11. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	259
7.12. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	260
8. Spis tabel	262
9. Spis rysunków	267
10. Bibliografia.....	268

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AESI	ang. <i>adverse event of special interest</i> – zdarzenie niepożądane o szczególnym zainteresowaniu
AITL	ang. <i>angioimmunoblastic T-cell lymphoma</i> – chłoniak z komórek T angioimmunoblastyczny
AKL	analiza kliniczna
ALAT	aminotransferaza alaninowa
ALK	ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i> – kinaza chłoniaka anaplastycznego
allo-SCT	ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i> – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
ALP	fosfataza alkaliczna
ALT	aminotransferaza alaninowa
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
ANC	ang. <i>absolute neutrophil count</i> – bezwzględna liczba neutrofilów
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AspAT	aminotransferaza asparaginowa
ATA	ang. <i>anti-therapeutic antibodies</i> – przeciwciała przeciwko lekowi
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
ATLL	ang. <i>adult T-cell leukemia/lymphoma</i> – białaczka/chłoniak z komórek T dorosłych
auto-SCT	ang. <i>autologous stem cell transplantation</i> – autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych
AVD	schemat chemioterapii zawierający: doksorubicynę, winblastynę i dakarbazynę
b/d	brak danych
BICR	ang. <i>Blinded Independent Central Review</i> – niezależna komisja oceniająca
BV	brentuksymab vedotin
cHL	ang. <i>classical Hodgkin Lymphoma</i> – klasyczny chłoniak Hodgkina
CHOEP	schemat chemioterapii zawierający: cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę, etopozyd i prednizon
CHOP	schemat chemioterapii zawierający: cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizon
CHP	schemat chemioterapii zawierający: cyklofosfamid, doksorubicynę i prednizon
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CMV	Cytomegalowirus
CR	ang. <i>complete remission</i> – całkowita remisja
CrCL	ang. <i>creatinine clearance</i> – klirens kreatyniny
CRF	ang. <i>Case Report Form</i> – Karta obserwacji klinicznej, karta obserwacji chorego
CT	tomografia komputerowa

Skrót	Rozwinięcie
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
EATL	ang. <i>Enteropathy-associated T-cell lymphoma</i> – chłoniak z komórek T związany z enteropatią
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group performance status</i> – skala sprawności według Wschodniej Kooperatywnej Grupy Onkologicznej pozwalająca określić stan ogólny oraz jakość życia chorego na chorobę nowotworową
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EORTC QLQ	ang. <i>The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> – kwestionariusz dla oceny jakości życia chorych na nowotwory Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka
EOT	ang. <i>End of All Treatment</i> – całkowite zakończenie leczenia
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz dotyczący pięciu wymiarów jakości życia
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
FACT/GOG NTX	ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group—Neurotoxicity Scale</i>
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
G-CSF	ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i> – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
GGN	górna granica normy
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HTLV	ang. <i>human T-cell leukemia</i> – wirus ludzkiej białaczki z komórek T
IPI	ang. <i>International Prognostic Index</i> – międzynarodowy indeks prognostyczny
IPSS	ang. <i>International Prognostic System Score</i> – Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp międzykwartyłowy
IS	istotność statystyczna
it	ang. <i>publication type</i> – rodzaj publikacji
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IV	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
KM	krzywa Kaplana-Meiera
kw	ang. <i>keyword</i> – słowo kluczowe
L.p.	lista porządkowa
LDH	ang. <i>Lactate dehydrogenase</i> – dehydrogenaza mleczanowa
LTFU	ang. <i>Long Term Follow Up</i> – długoterminowa obserwacja
LVEF	ang. <i>left ventricular ejection fraction</i> – frakcja wyrzutowa lewej komory serca
MCID	ang. <i>minimally clinically important difference</i> – minimalna klinicznie istotna różnica
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MF	łac. <i>mycosis fungoides</i> – ziarniniak grzybiasty
MID	ang. <i>minimal important difference</i> – minimalna istotna różnica
MMAE	ang. <i>Monomethyl auristatin E</i> – monometyloaurystatyna E
MRU	ang. <i>medical resource utilization</i> – wykorzystanie zasobów medycznych
MZ	Ministerstwo Zdrowia

Skrót	Rozwinięcie
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
n/o	nie osiągnięto
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ORR	ang. <i>objective response rate</i> – obiektywna odpowiedź na leczenie
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
PD	ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby
PET	ang. <i>positron emission tomography</i> – pozytonowa tomografia emisyjna
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLT	ang. <i>platelets</i> – płytki krwi
PML	ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i> – postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia
PN	ang. <i>peripheral neuropathy</i> – neuropatia obwodowa
PR	ang. <i>partial remission</i> – częściowa remisja
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PTCL	ang. <i>Peripheral T-cell Lymphoma</i> – chłoniak z obwodowych komórek T
PTCL-NOS	ang. <i>peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified</i> – chłoniak z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślony
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
sALCL	ang. <i>systemic anaplastic large cell lymphoma</i> – układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek
SCT	ang. <i>stem-cell transplantation</i> – przeszczepienie komórek macierzystych
SD	ang. <i>stable disease</i> – stabilizacja choroby
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SJS	ang. <i>Stevens-Johnson syndrome</i> – zespół Stevens-Johnsona
SMQ	ang. <i>Standardized MedDRA Query</i> – grupowanie kilku preferowanych terminów słownika MedDRA w celu opisania zagadnienia medycznego
TEAE	ang. <i>treatment-emergent adverse event</i> – zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia
TEN	ang. <i>toxic epidermal necrolysis</i> – toksyczne martwicze oddzielanie naskórka
ti	ang. <i>title</i> – tytuł

Skrót	Rozwinięcie
TLS	ang. <i>Tumor Lysis Syndrome</i> – zespół rozpadu guza
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TTO	ang. <i>time trade off</i> – metoda handlowania czasem
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
WIN	winkrystyna

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Adcetris® (brentuksymab vedotin) stosowanego w terapii wcześniej nieleczonych dorosłych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.

POPULACJA¹	Wcześniej nieleczeni dorośli chorzy z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (sALCL – ang. <i>systemic anaplastic large cell lymphoma</i>). ²
INTERWENCJA	Brentuksymab vedotin stosowany zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Adcetris®</i> , tj. w leczeniu skojarzonym z chemioterapią (cyklofosfamid [C], doksorubicyna [H] i prednizon [P], [CHP]) w dawce 1,8 mg/kg podawanej we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie przez 6 do 8 cykli.
KOMPARATOR³	<p>Schemat CHOP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cyklofosfamid: 750 mg/m² IV w 1. dniu; • doksorubicyna: 50 mg/m² IV w 1. dniu; • winkrystyna: 1,4 mg/m² IV w 1. dniu; • prednizon: 100 mg/dzień w 1.-5. dniu. <p>Schemat CHOEP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cyklofosfamid: 750 mg/m² IV w 1. dniu; • doksorubicyna: 50 mg/m² IV w 1. dniu; • winkrystyna: 1,4 mg/m² IV w 1. dniu; • etopozyd; 100 mg/m² w 1. dniu; • prednizon: 100 mg/dzień w 1.-5. dniu.
PUNKTY KOŃCOWE	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. <i>progression free survival</i>);

¹ Szczegółowy opis populacji docelowej przedstawiono w proponowanym Programie Lekowym.

² analizy włączano badania, w których chorzy ze zdiagnozowanym sALCL stanowili co najmniej 75% (±5%) wszystkich chorych włączonych do badania.

³ Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.

	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>); • odpowiedź na leczenie; • jakość życia związana ze zdrowiem; • profil bezpieczeństwa.
<p>METODYKA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy)⁴. • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). • Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji). • Publikacje pełnotekstowe⁵. • Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. • Publikacje w językach: polskim i angielskim.
<p>BADANIA</p>	<p>W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego opracowania wtórnego spełniającego kryterium systematyczności.</p> <p>W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 2 badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECHELON-2 (publikacja <i>Horwitz 2019</i>, dokument <i>EMA 2020, Dane od Wnioskodawcy, ab. konf. Iyer 2021</i>) – badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, fazy III porównujące skuteczność i bezpieczeństwo BV+CHP oraz CHOP; • NCT01309789 (publikacje <i>Fanale 2014, Fanale 2018</i>) – badanie fazy I oceniające skuteczność i bezpieczeństwo BV+CHP w I. etapie badania oraz BV w monoterapii w okresie długookresowej obserwacji chorych. <p>Tym samym w analizie uwzględniono wyniki bezpośredniego porównania z refundowaną technologią opcjonalną (schemat CHOP).</p> <p>W I. etapie przeglądu nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących skuteczność BV+CHP vs CHOEP, dlatego podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego. W tym celu wykonano przegląd systematyczny dla CHOEP w poszukiwaniu badań RCT, pozwalających na wykonanie porównania pośredniego BV+CHP vs CHOEP, we wnioskowanej populacji. Żadne z badań nie spełniło kryterium włączenia do porównania pośredniego. W związku z powyższym w niniejszej analizie ostatecznie uwzględniono wyniki dla porównania ze schematem CHOP, który zgodnie z wynikami badania ankietowego stanowi najczęściej stosowaną opcję terapeutyczną w praktyce klinicznej w Polsce.</p>
<p>SKUTECZNOŚĆ</p>	<p>Ocena skuteczności BV+CHP vs CHOP na podstawie badania RCT</p> <p>I. Populacja sALCL</p> <p>W populacji chorych z sALCL stwierdzono istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu o 41% w ramieniu BV+CHP w porównaniu z ramięm CHOP (HR=0,59 (95% CI: 0,42; 0,84), p=0,0031).</p>

⁴ Kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych.

⁵ Abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.

Z kolei szacowany wskaźnik PFS w grupie BV+CHP oraz CHOP wyniósł kolejno 88% vs 68,4% (w 6 mies.), 78,7% vs 60,3% (w 12 mies.), 68,4% vs 53,9% (w 24. mies.), 65,5% vs 50,2% (w 36 mies.).

II. Populacja ITT

Ocena pierwszorzędowego punktu końcowego PFS wg BICR dowodzi o istotnej statystycznie przewadze BV+CHP w porównaniu z CHOP w populacji ogólnej.

W grupie BV+CHP wykazano istotną statystycznie redukcję (o 29%) ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu w porównaniu z grupą CHOP (HR=0,71 (95% CI: 0,54; 0,93); p=0,0110). W badaniu odnotowano ok. dwukrotne wydłużenie mediany czasu przeżycia bez progresji choroby lub zgonu w grupie badanej względem grupy kontrolnej. Mediana PFS w grupie BV+CHP wyniosła 48,20 mies. (95% CI: 35,15; n/o), z kolei w grupie CHOP 20,80 mies. (95% CI: 12,7; 47,57).

W populacji ITT szacowany wskaźnik PFS w grupie BV+CHP oraz CHOP wyniósł kolejno 82,1% vs 70,8 (w 6 mies.), 71,7% vs 58,2% (w 12 mies.), 61,4% vs 47,4% (w 24. mies.), 57,1% vs 44,4% (w 36 mies.).

Należy podkreślić, iż różnice w prawdopodobieństwie PFS między grupami dla okresów ≥ 1 roku, gdzie krzywe Kaplana-Meiera wypłaszczają się, wskazują na długoterminowe korzyści ze stosowania BV+CHP.

Analiza czasu przeżycia (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy) w populacji ITT wykazała istotną statystycznie wyższą korzyść z leczenia BV+CHP w porównaniu z CHOP.

Leczenie BV+CHP skutkowało redukcją ryzyka zgonu o 34% względem leczenia CHOP (HR=0,66 (95% CI: 0,46; 0,95), p=0,0244). Zarówno w grupie kontrolnej, jak i badanej, nie osiągnięto mediany OS. Należy przy tym zauważyć, że 75 percentyl OS nie został osiągnięty w grupie BV+CHP, a w grupie CHOP wyniósł 17,5 miesiąca, co również świadczy na korzyść grupy badanej.

W populacji ITT szacowany wskaźnik OS w grupie BV+CHP oraz CHOP wyniósł kolejno 93,7 % vs 89,2 (w 6 mies.), 87,8 % vs 82,4 % (w 12 mies.), 80,8 % vs 72,6 % (w 24. mies.), 76,8 % vs 69,1 % (w 36 mies.).

Wyniki analizy pierwotnej dla PFS i OS w populacji ITT były zbliżone z wynikami dla populacji chorych z centralnie potwierdzonym sALCL.

W populacji ITT obiektywna odpowiedź (ORR) wystąpiła u 83,2% chorych w grupie badanej oraz u 72,1% chorych w grupie kontrolnej. Z kolei całkowitą remisję (CR) odnotowano u 67,7% chorych w ramieniu BV+CHP oraz u 55,8% w ramieniu CHOP. Różnice między grupami były istotne statystycznie.

W populacji ogólnej mediana czasu trwania całkowitej remisji (CR) w grupie BV+CHP wyniosła 52,70 mies., a w grupie CHOP 49,94 mies. Z kolei mediana czasu trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) wyniosła w grupie BV+CHP 52,70 mies. oraz 51,35 mies. w grupie CHOP.

Średni wynik całkowity i średni wynik dotyczący funkcjonowania fizycznego wg EORTC QLQ c-30 był niższy na początku badania w ramieniu BV+CHP w porównaniu z ramieniem CHOP, przy czym dla obydwu grup obserwowano wzrost średniego wyniku powyżej poziomu wyjściowego w czasie leczenia (wzrost wyniku świadczy o wyższej

BEZPIECZEŃSTWO

jakości życia). Poprawa jakości życia w stosunku do wartości wyjściowych utrzymywała się podczas długotrwałej obserwacji.

Średni wynik całkowity wg EORTC QLQ c-30 w kolejnych okresach pomiaru był niższy w grupie BV+CHP w porównaniu z grupą CHOP. Zgodnie z informacją podaną w dokumencie *EMA 2020* różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Kolejną terapię przeciwnowotworową zastosowano u wyższego odsetka chorych w grupie CHOP w porównaniu z BV+CHP (42,5% vs 28,8%). Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Ocena skuteczności BV+CHP vs CHOP na podstawie badania RCT – 5 letni horyzont czasowy

W 5-letnim horyzoncie czasowym terapia BV+CHP nadal zapewnia klinicznie i statystycznie istotną poprawę w porównaniu z CHOP zarówno w odniesieniu do PFS jak i OS. Dla 5-letniego okresu obserwacji ryzyko względne dla PFS wg IA wyniosło 0,70 (95% CI: 0,53; 0,91), a dla OS 0,72 (95 CI: 0,53; 0,99) – populacja ITT.

Ocena bezpieczeństwa BV+CHP vs CHOP na podstawie badania RCT

Profil bezpieczeństwa w grupie BV+CHP określono jako zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa chorych leczonych brentuksymabem vedotin. Nie zidentyfikowano nowych zagrożeń związanych ze stosowaniem brentuksymabu vedotin.

W populacji ocenianej w ramach analizy bezpieczeństwa dla daty odcięcia 15.08.2019 r. odnotowano 50 (22,4%) zgonów w grupie BV+CHP oraz 73 (32,3%) **zgonów** w grupie CHOP. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

W badaniu *ECHELON-2* **prawie wszyscy chorzy doświadczyli ≥ 1 TEAE o dowolnym stopniu nasilenia** w obu grupach (ok. 99% chorych w grupie BV+CHP vs ok. 98% w grupie CHOP). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Najczęściej zgłaszanymi TEAE w obu ramionach badania były: nudności, obwodowa neuropatia czuciowa, biegunka, neutropenia, zaparcia, łysienie, gorączka i wymioty, występujące u ponad 25% chorych.

Co najmniej jedno **TEAE o ≥ 3 . stopniu nasilenia** wystąpiło z podobną częstością w obu grupach (ok. 66% w grupie BV+CHP vs ok. 65% w grupie CHOP). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) związane z leczeniem raportowano u ok. 26% chorych w grupie BV+CHP oraz u ok. 20% w grupie CHOP. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Opóźnienie dawki BV z powodu AE raportowano u 26,5% chorych, a opóźnienie dawki WIN z powodu AE u 12,4% chorych. **Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki BV lub WIN** odnotowano odpowiednio u 9,4% chorych (BV+CHP) oraz 10,6% (CHOP). **Zdarzenia niepożądane spowodowały przedwczesne odstawienie badanego leku** u 6,3% chorych w grupie BV+CHP oraz u 6,6% chorych w grupie CHOP. Różnicę istotną statystycznie odnotowano jedynie w przypadku AE prowadzących do opóźnienia dawki lek (na niekorzyść grupy badanej).

Zbliżoną częstość i nasilenie **zdarzeń związanych z neuropatią obwodową (PN)** zgłaszano w obydwu grupach (TEAE związane z PN raportowano u 52,5% chorych w grupie BV+CHP oraz u 54,9% chorych w grupie CHOP – brak różnicy znamiennej statystycznie między grupami). Większość zdarzeń związanych z PN w grupie badanej jak i kontrolnej miała 1. stopień nasilenia.

	<p>Mediana czasu do ustąpienia objawów związanych z PN wyniosła 17,0 tyg. w grupie BV+CHP oraz 11,4 tyg. w grupie CHOP.</p> <p>Gorączkę neutropeniczną zaistniałą w trakcie leczenia zgłoszono u ok. 18% chorych w grupie BV+CHP oraz ok. 15% chorych w grupie CHOP. W obu ramionach badania u większości chorych gorączka neutropeniczna miała 3. stopień nasilenia.</p> <p>Profil bezpieczeństwa w populacji sALCL określono jako zgodny z profilem bezpieczeństwa dla populacji ogólnej.</p>
<p>DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA</p>	<p>W zakresie dodatkowej analizy bezpieczeństwa dla brentuksymabu vedotin wykorzystano dane pochodzące z <i>ChPL Adcetris®</i>, <i>FDA 2019</i>, baz <i>ADRReports 2021</i> i <i>WHO UMC 2021</i>, a także komunikatów <i>PRAC</i>.</p> <p>W komunikatach <i>PRAC</i> zwrócono m.in. uwagę, iż stosowanie brentuksymabu vedotin może powodować toksyczność płucną, hepatotoksyczność, powikłania żołądkowo-jelitowe, zakażenia lub reaktywację wirusa CMV oraz reakcje związane z infuzją. Powyższe informacje zostały umieszczone w aktualnym <i>ChPL Adcetris®</i>. Kategorie zdarzeń raportowanych w bazach <i>ADRReports</i>, czy <i>WHO UMC</i> wskazują, iż terapia brentuksymabem vedotin najczęściej wiąże się z wystąpieniem zdarzeń z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń układu nerwowego, nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych, zaburzeń krwi i układu chłonnego, zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej.</p>
<p>STOSUNEK KORZYŚCI DO RYZYKA</p>	<p>Profil bezpieczeństwa przedstawiony w badaniu <i>ECHELON-2</i> w grupie BV+CHP był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa dla brentuksymabu vedotin. W całej badanej populacji wykazano porównywalną częstość, rodzaj i nasilenie zdarzeń niepożądanych w grupie BV+CHP oraz CHOP. Toksyczność BV+CHP uznano za możliwą do kontrolowania. Wykazano klinicznie istotny wpływ leczenia BV+CHP na PFS oraz inne oceniane w badaniu punkty końcowe.</p> <p>Europejska Agencja Leków w dokumencie <i>EMA 2020</i> ocenia ogólny stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Adcetris® jako pozytywny.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek jest agresywnym, zagrażającym życiu nowotworem. Rokowanie u chorych zależy przede wszystkim od podtypu histopatologicznego, stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych. Wskazuje się, że w postaci ALK+ rokowanie jest znacznie lepsze niż u chorych z postacią ALK-. Chociaż uważa się, że chorzy z ALK+ sALCL odnotowują korzystniejsze wyniki leczenia to rokowanie chorych może być równie niekorzystne jak u chorych z podtypem ALK-, jeśli występują inne niekorzystne czynniki prognostyczne. Należy podkreślić, że ze względu na brak wysoce skutecznego leczenia standardowego chorzy wcześniej nieleczeni z sALCL otrzymują chemioterapię skojarzoną niespecyficzną dla tej choroby, której skuteczność jest ograniczona.</p> <p>Pomimo faktu, iż wielu chorych na sALCL może być wrażliwych na chemioterapię, czas ich odpowiedzi na leczenie jest często krótki, a nawroty są częste. Około 40-65% chorych doświadcza nawrotu sALCL po zastosowaniu I. linii leczenia w czasie 5 lat, a wyniki są niekorzystne wśród chorych otrzymujących chemioterapię podczas pierwszego nawrotu. Opóźnienie czasu do nawrotu choroby może zatem stanowić istotny cel terapii sALCL.</p>

Z kolei schemat CHOEP, który stanowi rozszerzenie schematu CHOP o etopozyd jest opcją dostępną jedynie dla chorych poniżej 60. roku życia z powodu toksyczności etopozydu (np. zwiększonego ryzyka występowania leukocytopenii o 3./4. stopniu nasilenia, trombocytopenii, niedokrwistości, infekcji i zapalenia błon śluzowych). W tej grupie chorych stosowanie schematu CHOEP zapewnia jedynie ograniczoną poprawę w zakresie przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń i brak znaczącej korzyści w zakresie OS.

Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność terapii oraz ograniczoną skuteczność obecnie stosowanych terapii, objęcie refundacją produktu leczniczego Adcetris® w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek należy uznać za zasadne.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Adcetris® (brentuksymab vedotin) w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;

-
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
 - opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
 - opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
 - charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
 - zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLWMIpB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Ovid),
- Embase (przez Ovid),
- The Cochrane Library.

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego Adcetris® przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków⁶ (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń,

⁶ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [redacted]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [redacted] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziałach 3.4.2 i 3.5.2.

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Badania jednoramienne w skali NICE [Formularz NICE].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2019].

W załączniku 7.10 przedstawiono wzory skal.

3.4. I etap przeglądu – badania pierwotne i opracowania wtórne

3.4.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do chłoniaka anaplastycznego oraz chłoniaka z obwodowych komórek T (PTCL), ponieważ sALCL stanowi podtyp chłoniaka z grupy PTCL. Strategia wyszukiwania objęła również terminy odnoszące się do interwencji badanej (brentuksymab vedotin) oraz zapytań odnoszących się do metodyki badań.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor it – typ publikacji. Ze względu na fakt, że każdą z baz przeszukiwano osobno w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza część wspólną z baz Embase i Medline. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree* – *Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej (brentuksymab vedotin) oraz nazwę handlową interwencji badanej (Adcetris)

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla brentuksymabu vedotin lub Adcetrisu.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących

bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność eksperymentalna, praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.6. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.7.

3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia dla I etapu przeglądu podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – etap I przeglądu

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja ⁷	Wcześniej nieleczeni dorośli chorzy z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek. Komentarz 1: do analizy włączano badania, w których chorzy ze zdiagnozowanym sALCL stanowili co najmniej 75% ($\pm 5\%$) wszystkich chorych włączonych do badania.	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy wcześniej leczeni.
Interwencja	Brentuksymab vedotin stosowany zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) ADCETRIS®</i> , tj. w leczeniu skojarzonym z chemioterapią (cyklofosfamid [C], dokсорubicyna [H] i prednizon [P], [CHP]) w dawce 1,8 mg/kg podawanej we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie przez 6 do 8 cykli.	Inna niż wymieniona, np. BV stosowany w innych dawkach/schematach terapeutycznych.
Komparatory ⁸	Schemat CHOP: <ul style="list-style-type: none"> • cyklofosfamid: 750 mg/m² IV w 1. dniu; • dokсорubicyna: 50 mg/m² IV w 1. dniu; • winkrystyna: 1,4 mg/m² IV w 1. dniu; • prednizon: 100 mg/dzień w 1.-5. dniu. Schemat CHOEP: <ul style="list-style-type: none"> • cyklofosfamid: 750 mg/m² IV w 1. dniu; • dokсорubicyna: 50 mg/m² IV w 1. dniu; • winkrystyna: 1,4 mg/m² IV w 1. dniu; • etopozyd; 100 mg/m² w 1.-3. dniu; • prednizon: 100 mg/dzień w 1.-5. dniu. 	Niezgodny z założonymi.
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. <i>progression free survival</i>) • przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>); • odpowiedź na leczenie; • jakość życia związana ze zdrowiem; • profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi, np. dotyczące farmakokinetyki.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogłądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	

⁷ Szczegółowy opis populacji docelowej przedstawiono w proponowanym Programie Lekowym.

⁸ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ⁹).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe Komentarz: Do analizy włączano również materiały konferencyjne, w przypadku, gdy zawierały dodatkowe dane względem publikacji pełnotekstowej.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
	Komentarz: Do analizy włączane będą publikacje lub abstrakty konferencyjne o <u>najdłuższym okresie obserwacji</u> dostępnym dla danego badania.	
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

⁹ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

3.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 593 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

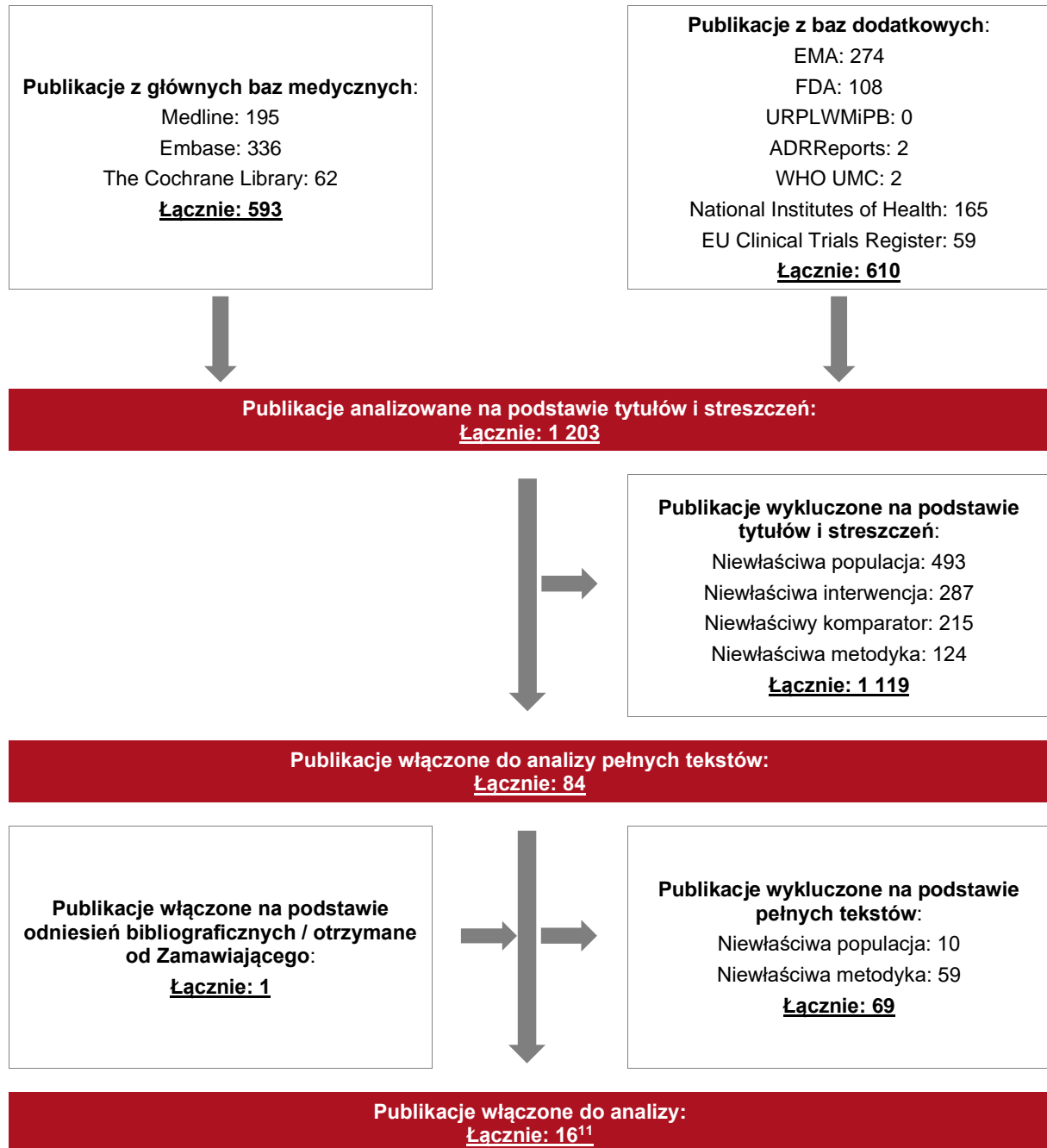
- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 108 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 274 publikacji;
- stronę internetową URPLWMiPB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 2 rekordy.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 16 publikacji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA¹⁰ (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.9.

¹⁰ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



¹¹ Analiza kliniczna została zaktualizowana 18 listopada 2021 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.48.2021.MPo.8 z dnia 4 listopada 2021 r. Pierwotnie analiza została zakończona 28 kwietnia 2021 r. Powyższy diagram PRISMA nie uwzględnia 1 abstraktu konferencyjnego włączonego w ramach uzupełniania.

3.5. II etap przeglądu – badania pierwotne do porównania pośredniego

W I. etapie przeglądu nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących skuteczność BV vs CHOEP, dlatego podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego. W tym celu wykonano przegląd systematyczny dla CHOEP w poszukiwaniu badań RCT obejmujących wnioskowaną populację.

3.5.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do chłoniaka anaplastycznego oraz chłoniaka z obwodowych komórek T (PTCL), ponieważ sALCL stanowi podtyp chłoniaka z grupy PTCL. Strategia wyszukiwania objęła również terminy odnoszące się do schematu CHOEP oraz metodyki badań (poszukiwano bowiem wyłącznie badań RCT).

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor it – typ publikacji. Ze względu na fakt, że każdą z baz przeszukiwano osobno w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza część wspólną z baz Embase i Medline. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree* – *Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.6.

3.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

W ramach Analizy problemu decyzyjnego [APD Adcetris®] wskazano, że komparatorem dla brentuksymabu vedotin jest również schemat CHOEP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon).

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących BV vs CHOEP podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego. W tym celu wykonano przegląd systematyczny dla CHOEP w poszukiwaniu badań RCT obejmujących wnioskowaną populację.

W I. etapie przeglądu odnaleziono 1 badanie RCT porównujące BV+CHP vs CHOP. Powyższe implikuje, iż wspólną referencję dla porównania pośredniego BV+CHP vs CHOEP może stanowić CHOP. W związku z tym poszukiwano badań RCT porównujących CHOP vs CHOEP.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – etap II przeglądu

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Wcześniej nieleczeni dorośli chorzy z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek. Komentarz 1: do analizy włączano badania, w których chorzy ze zdiagnozowanym sALCL stanowili co najmniej 75% ($\pm 5\%$) wszystkich chorych włączonych do badania.	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego.
Interwencje	Schemat CHOEP: <ul style="list-style-type: none"> • cyklofosfamid: 750 mg/m² IV w 1. dniu; • doksorubicyna: 50 mg/m² IV w 1. dniu; • winkrystyna: 1,4 mg/m² IV w 1. dniu; • etopozyd; 100 mg/m² w 1.-3. dniu; • prednizon: 100 mg/dzień w 1.-5. dniu. 	Niezgodne z założonymi.
Komparator	Schemat CHOP stosowany w 21-dniowych cyklach: <ul style="list-style-type: none"> • cyklofosfamid: 750 mg/m² IV w 1. dniu; • doksorubicyna: 50 mg/m² IV w 1. dniu; • winkrystyna: 1,4 mg/m² IV w 1. dniu; • prednizon: 100 mg/dzień w 1.-5. dniu. Komentarz: W I. etapie przeglądu odnaleziono 1 badanie RCT porównujące BV+CHP vs CHOP. Powyższe implikuje, iż wspólną referencję dla porównania pośredniego BV+CHP vs CHOEP stanowi CHOP.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. <i>progression free survival</i>); • przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>); • odpowiedź na leczenie; • jakość życia związana ze zdrowiem; • profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Komentarz: Poszukiwano badań, dla których definicje punktów końcowych były zbieżne z definicjami punktów końcowych analizowanych w badaniu włączonym w I. etapie przeglądu.	
Metodyka	Badania randomizowane, eksperymentalne z grupą kontrolną. Publikacje pełnotekstowe.	Opracowania wtórne (przeglądy, opracowania poglądowe), opisy przypadków, badania obserwacyjne, badania jednoramienne, abstrakty konferencyjne.
	Włączano wyłącznie badania, w których uczestniczyło co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

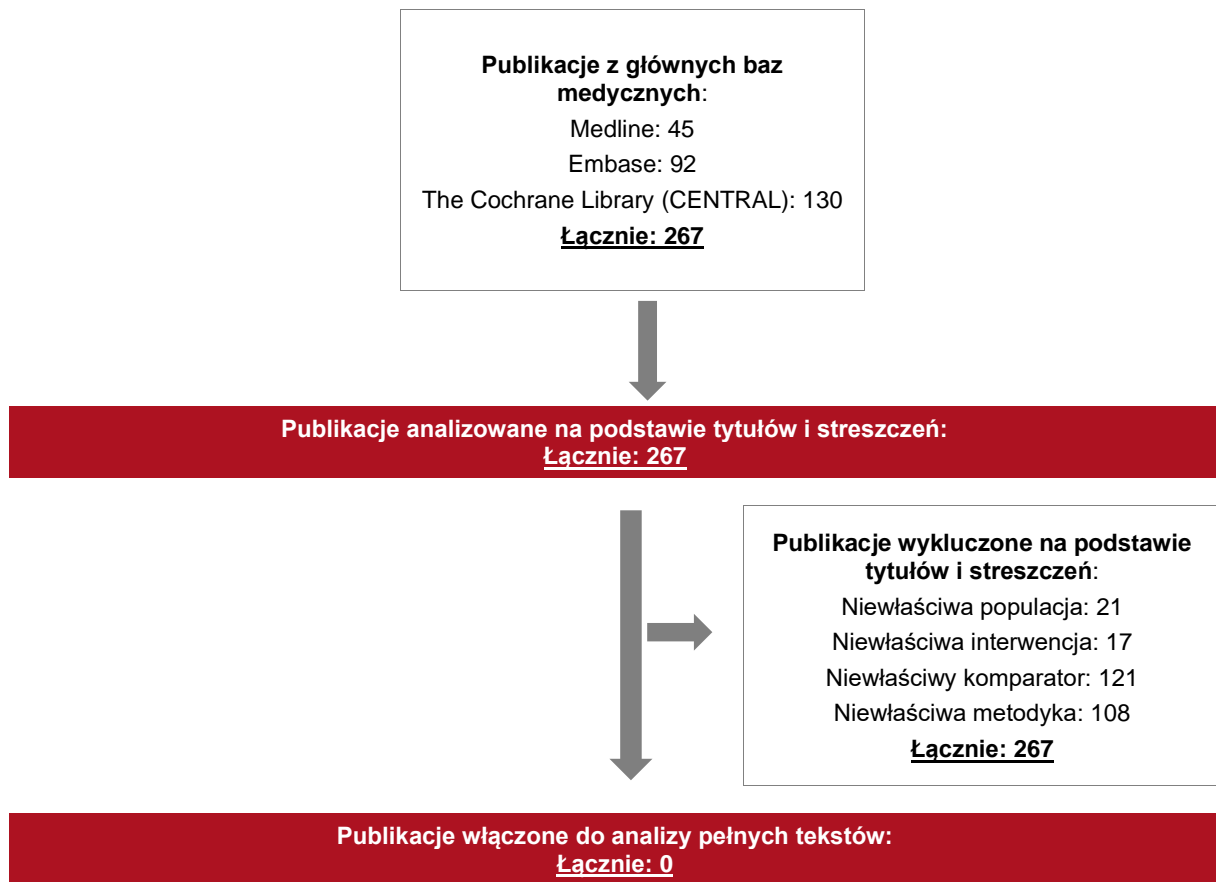
3.5.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 267 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów ostatecznie żadne z badań nie zostało włączone do analizy pełnego tekstu, a tym samym włączenia do porównania pośredniego.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1.

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II



3.6. Badania włączone

3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego przeglądu systematyczne spełniającego kryterium systematyczności.

3.6.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono również badania pierwotne. Zidentyfikowano łącznie 2 badania:

- **ECHELON-2** (publikacja *Horwitz 2019*, dokument *EMA 2020*, *Dane od Wnioskodawcy, ab. konf. Iyer 2021*) – badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, fazy III porównujące skuteczność i bezpieczeństwa BV+CHP oraz CHOP;
- **NCT01309789** (publikacje *Fanale 2014*, *Fanale 2018*) – badanie fazy I oceniające skuteczność i bezpieczeństwo BV+CHP w I. etapie badania oraz BV w monoterapii w okresie długookresowej obserwacji chorych.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Adcetris® oceniono w wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą podwójnej ślepej, maskowanej próby, z randomizacją i aktywnym leczeniem w ramieniu kontrolnym (*ECHELON-2*). W badaniu uczestniczyło 452 chorych z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z obwodowych limfocytów T CD30+. Protokół badania zakładał włączenie 450 chorych, w tym 75% ($\pm 5\%$) chorych z centralnie potwierdzonym sALCL. Ostatecznie chorzy z sALCL stanowili 72% chorych w grupie badanej oraz 68% chorych w grupie kontrolnej. Pozostałe typy histologiczne chłoniaka obejmowały PTCL-NOS, AITL, ATLL oraz EATL. Ponadto kryteria włączenia do badania wymagały ekspresji CD30 $\geq 10\%$ określonej na podstawie badania immunohistochemicznego. Randomizację chorych przeprowadzono ze stratyfikacją dla ALK-dodatniego sALCL w porównaniu do wszystkich innych podtypów oraz według wartości Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPI, ang. *International Prognostic Index*). Chorzy byli leczeni produktem leczniczym Adcetris® we wlewie dożylnym trwającym 30 minut w 1. dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia w ciągu 6 do 8 cykli + CHP. Mediana liczby otrzymanych cykli wyniosła 6 cykli (zakres: od 1 do 8 cykli); 70% chorych otrzymało 6 cykli leczenia, a 18% otrzymało 8 cykli leczenia.

Do badania I. fazy *NCT01309789* kwalifikowano dorosłych chorych, wcześniej nieleczonych z chłoniakiem z obwodowych limfocytów T CD30+, w tym chorych z ALK-ujemnym oraz ALK-dodatnim sALCL (IPI ≥ 2). Zaplanowana liczba cykli BV+CHP wynosiła 6. Chorzy odpowiadający na leczenie kwalifikowali się do otrzymania kolejnych 10. cykli BV w monoterapii. W ramach niniejszego raportu przedstawiono wyniki terapii BV+CHP w oparciu o publikację *Fanale 2014* oraz wyniki dla BV stosowanego w monoterapii w dłuższym horyzoncie czasowym na podstawie publikacji *Fanale 2018*. W publikacji *Fanale 2014* wskazano, iż 23 (88,5%) chorych otrzymało zaplanowaną liczbę cykli leczenia tj. 6 cykli (zakres: 3; 6). W przypadku długookresowej obserwacji mediana liczby otrzymanych cykli wyniosła 13 (zakres: 3; 16), przy czym mediana liczby otrzymanych cykli dla chorych z utrzymującą się remisją oraz bez utrzymującej się remisji wyniosła odpowiednio 16 cykli (zakres 6; 16) oraz 10 cykli (zakres 3; 16). Wyniki badania *NCT01309789* przedstawiono w Załączniku 7.1 i 7.3.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 7.8.

Tabela 3.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	
<p>ECHELON-2 (Horwitz 2019, EMA 2020, Dane od Wnioskodawcy, ab. konf. Iyer 2021)</p>	<p>RCT, podwójnie zaślepią, double-dummy, fazy III; Klasyfikacja AOTMIT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: superiority.</p>	<p>Jadad: 5/5</p>	<p>Analiza PFS: 36,2 (95% CI: 35,9; 41,8) mies. Analiza OS: 42,1 (95% CI: 40,4; 43,8) mies. Data odcięcia: 15.08.2018 r.¹²</p>	<p>Dorośli chorzy z rozpoznaniem PTCL CD30+ wg kryteriów WHO 2008, wcześniej nieleczeni. Kryteria włączenia do badania wymagały ekspresji CD30 ≥10% w badaniu immunohistochemicznym.</p>	<p><u>Populacja ogólna</u> Grupa badana: N=226 Grupa kontrolna: N=226 <u>Populacja sALCL:</u> Grupa badana: N=162 Grupa kontrolna: N=154</p>	<p>Badana BV+CHP BV 1,8 mg/kg IV, podawany 1. dnia każdego cyklu. Schemat CHP:</p> <ul style="list-style-type: none"> cyklofosfamid: 750 mg/m² IV w 1. dniu; doksorubicyna: 50 mg/m² IV w 1. dniu; prednizon: 100 mg/dzień w 1.-5. dniu. <p>Leczenie podawane w 21-dniowych cyklach, liczba cykli (6 lub 8) była ustalana przy rejestracji chorych.</p>	<p>Kontrolna CHOP:</p> <ul style="list-style-type: none"> winkrystyna 1,4 mg/m² (max. dawka 2,0 mg/m²) IV, podawana 1. dnia każdego cyklu. cyklofosfamid: 750 mg/m² IV w 1. dniu; doksorubicyna: 50 mg/m² IV w 1. dniu; prednizon: 100 mg/dzień w 1.-5. dniu. <p>Leczenie podawane w 21-dniowych cyklach, liczba cykli (6 lub 8) była ustalana przy rejestracji chorych.</p>
						<p>Uwagi:</p>	

¹² W dokumencie EMA 2020 przedstawiono również zaktualizowane wyniki dla PFS wg INV (populacja ogólna) oraz OS (populacja sALCL) dla daty odcięcia: 25.09.2019 r.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja
						Dozwolone było stosowanie G-CSF (wg uznania lekarza prowadzącego w oparciu o standardy obowiązujące w danej placówce).
<i>NCT01309789 (Fanale 2014, Fanale 2018)</i>	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, fazy I; Klasyfikacja AOTMiT: IID; Podejście do testowanej hipotezy: n/d.	NICE: 7/8	I. etap badania (BV+CHP w 6. Cyklach): 21,4 mies. II. etap badania (BV w monoterapii w 10. cyklach): 59,6 mies.	Dorośli chorzy, wcześniej nieleczeni z obwodowych limfocytów T CD30+, w tym chorzy z ALK-ujemnym oraz ALK dodatnim sALCL (IPI ≥2).	<u>Populacja ogólna</u> N=26 <u>Populacja sALCL:</u> N=19	BV+CHP BV 1,8 mg/kg IV, podawany 1. dnia każdego cyklu w skojarzeniu z CHP: <ul style="list-style-type: none"> • cyklofosfamid: 750 mg/m² IV w 1. dniu; • doksorubicyna: 50 mg/m² IV w 1. dniu; • prednizon: 100 mg/dzień w 1.-5. dniu. Po 6. cyklach chorzy, którzy osiągnęli obiektywną odpowiedź na leczenie mogli otrzymać 10 cykli BV w monoterapii.

3.6.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 7.8. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.7.

Siłę interwencji określano, przyjmując założenie, iż wartość NNT (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą [*Jani 2005, Jani 2004*]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

W poniżej tabeli przedstawiono zestawienie definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach.

Tabela 4.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Progresja choroby lub zgon (PFS, ang. <i>progression free survival</i>)	<i>ECHELON-2</i> NCT01309789	<p><u>Pierwszorzędowym</u> punktem końcowym w badaniu <i>ECHELON-2</i> był czas przeżycia wolny od progresji w ocenie niezależnego, zaślepionego komitetu centralnego (BICR, ang. <i>Blinded Independent Central Review</i>)¹³ zdefiniowany jako czas od randomizacji do pierwszego udokumentowanego nawrotu, progresji choroby, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub otrzymania kolejnej chemioterapii systemowej w celu leczenia choroby resztkowej lub progresji chłoniaka, w zależności od tego co nastąpiło jako pierwsze.</p> <p>Otrzymanie kolejnej chemioterapii systemowej uznano za zdarzenie PFS, ponieważ oznaczało niepowodzenie leczenia I. linii stosowanej w celu wyleczenia. W przypadku braku progresji choroby otrzymanie po leczeniu radioterapii konsolidującej lub chemioterapii w celu mobilizacji hematopoetycznych komórek macierzystych lub konsolidującego przeszczepienia autologicznych lub allogenicznych komórek macierzystych nie było uważane za zdarzenie PFS.</p> <p><u>Kluczowym drugorzędowym</u> punktem końcowym był czas przeżycia wolnego od zdarzenia PFS wg BICR u chorych z centralnie potwierdzonym układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (sALCL).</p>	<p>Im dłuższy PFS, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania progresji choroby lub zgonu tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>PFS jest punktem końcowym rekomendowanym przez wytyczne FDA [FDA 2018] oraz EMA [EMA 2017] w procesach rejestracji leków przeciwnowotworowych. PFS definiowany jako czas od randomizacji do progresji nowotworu lub zgonu bezpośrednio odzwierciedla wzrost guza oraz może być oceniony przed określeniem korzyści w odniesieniu do OS. Ponadto ze względu na fakt, że PFS obejmuje zgon z jakiegokolwiek przyczyny może być skorelowany z OS (drugorzędowym punktem końcowym w badaniu <i>ECHELON-2</i>). Dodatkową zaletą PFS jest brak zakłócenia jego oceny przez późniejsze leczenie [Horwitz 2019].</p> <p>W celu wyeliminowania stronniczości w ocenie progresji wszystkie badania obrazowe zostały ocenione przez niezależną, zaślepioną komisję, a oceny chorych wykonywano według tego samego harmonogramu [Horwitz 2019].</p>

¹³ W publikacji Horwitz 2019 niezależną komisję oceniającą określano jako BICR. Z kolei w dokumencie EMA 2020 jako IRF (ang. *Independent Review Facility*). Nazwy te należy traktować jako tożsame, przy czym w celu zachowania spójności nomenklatury w raporcie używano nazwy BICR.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Progresję choroby oceniano na podstawie zmienionych kryteriów odpowiedzi w chłoniakach złośliwych (ang. <i>Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma</i>) [Cheson 2007].</p> <p>Skany radiograficzne były przedkładane do niezależnej komisji BICR, która w sposób zaślepiiony dokonywała oceny. Skany przy użyciu tomografii komputerowej (CT) i pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) wykonywano podczas badań przesiewowych, po 4. cyklach leczenia i na koniec leczenia.</p> <p>W badaniu <i>NCT01309789</i> PFS stanowił drugorzędowy punkt końcowy.</p>		
Przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>)	<i>ECHELON-2</i> <i>NCT01309789</i>	<p>Ocena OS w badaniu <i>ECHELON-2</i> stanowiła w badaniu <u>kluczowy, drugorzędowy punkt końcowy</u>. Czas przeżycia całkowitego zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny (OS=data zgonu – data randomizacji + 1).</p> <p>W badaniu <i>NCT01309789</i> OS stanowił drugorzędowy punkt końcowy.</p>	Im dłuższy czas całkowitego przeżycia tym skuteczniejsze leczenie.	Czas przeżycia całkowitego, to jeden z najbardziej znaczących, istotnych klinicznie punktów końcowych w badaniach RCT dotyczących chorób nowotworowych. Można go łatwo i precyzyjnie zmierzyć. Opiera się na obiektywnej i ilościowej ocenie. W celu oceny OS potrzebne jest jednak włączenie większej populacji badanej, a także dłuższy okres obserwacji. Ponadto, stosowanie dodatkowych terapii przeciwnowotworowych przez chorych może stanowić czynnik zakłócający w jego ocenie [FDA 2018].
Odpowiedź na leczenie	<i>ECHELON-2</i> <i>NCT01309789</i>	<p>Ocena wskaźnika obiektywnej odpowiedzi (ORR) oraz częściowej remisji (CR) po zakończeniu leczenia stanowiła w badaniu <i>ECHELON-2</i> <u>kluczowy, drugorzędowy punkt końcowy</u>. Odpowiedź na leczenie oceniał niezależny, zaślepiiony komitet centralny (BICR) w oparciu o zmienione kryteria odpowiedzi w chłoniakach złośliwych (ang. <i>Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma</i>) [Cheson 2007]. ORR zdefiniowano jako odsetek chorych z CR lub PR.</p>	Im wyższy odsetek chorych, którzy osiągnęli CR lub PR tym skuteczniejsze leczenie.	Ocena odpowiedzi na leczenie jest parametrem akceptowalnym przez onkologów podczas terapii przeciwnowotworowej. Zaletą obiektywnej odpowiedzi (ORR) jest fakt, że może być oceniana wcześniej oraz na mniejszej liczbie chorych w przeciwieństwie do OS. Ponadto ORR wskazuje wpływ na wielkość guza, który można przypisać leczeniu, a nie

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Brak oceny odpowiedzi (dane brakujące) traktowano jako brak zdarzenia.</p> <p>Poniżej przedstawiono definicje parametrów mierzonych w badaniu zgodnie ze zmienionymi kryteriami odpowiedzi na leczenie w chłoniakach złośliwych [Cheson 2007]:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) całkowita remisja (CR): ustąpienie objawów choroby oraz całkowita regresja zmian chorobowych w badaniu obrazowym lub negatywny wynik badania FDG-PET; 2) częściowa remisja (PR): redukcja wymiarów zmian chorobowych o $\geq 50\%$ w badaniu obrazowym oraz brak nowych zmian; 3) stabilizacja choroby (SD): zmiany wymiarów zmian o $< 50\%$; 4) progresja choroby (PD): wzrost wymiarów zmian $\geq 50\%$ lub wystąpienie nowych zmian. <p>W badaniu NCT01309789 odpowiedź na leczenie tj. ORR i CR stanowiła drugorzędowy punkt końcowy. Odpowiedź oceniano na podstawie kryteriów wg Cheson 2007. Oceny dokonywał badacz.</p>		<p>naturalnemu przebiegowi choroby. Ogólnie opiera się na obiektywnej i ilościowej ocenie. Wśród wad tego parametru FDA wskazało: różne definicje w badaniach klinicznych oraz fakt, że nie zawsze koreluje z OS [FDA 2018].</p>
Obecność przeciwciał przeciwko lekowi (ATA, ang. <i>anti-therapeutic antibodies</i>)	ECHELON-2	<p>W badaniu chorych oceniano okresowo pod kątem obecności przeciwciał przeciwko brentuksymabowi vedotin za pomocą czułego elektrochemiluminescencyjnego testu immunologicznego. Ocena częstości występowania przeciwciał przeciwko lekowi (ATA, ang. <i>anti-therapeutic antibodies</i>) stanowiło <u>dodatkowy punkt końcowy</u>. Próbki krwi do pomiaru ATA zbierano w 1., 2. cyklu oraz przed każdym kolejnym cyklem.</p>	<p>Brak jednoznacznej zależności pomiędzy obecnością ATA a skutecznością leczenia. ATA mogą zmniejszać skuteczność leku, jednakże zgodnie z informacją wskazaną w dokumencie EMA 2019 najczęściej odpowiedź immunologiczna na lek biologiczny nie wiąże się ze skutkami klinicznymi (np. gdy przeciwciała przeciwko lekom występują przejściowo).</p>	<p>Przeciwciała skierowane przeciwko lekowi mogą m.in. zneutralizować działanie leku i zmniejszyć jego skuteczność. W związku z tym potencjalna immunogenność każdego leku biologicznego powinna być oceniona [EMA 2019].</p> <p>Należy jednak zauważyć, iż interpretacja testów na obecność ATA jest trudniejsza niż w przypadku testów na obecność leków, ponieważ ATA stanowią heterogeniczną grupę związków. Nie jest jasne, które ATA są istotne klinicznie, a ich wykrycie może być utrudnione z powodu interferencji</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				leku i kompleksów lek-ATA [van Brummelen 2016].
Wykorzystania zasobów medycznych (MRU, ang. <i>medical resource utilization</i>)	ECHELON-2	Ocena wykorzystania zasobów medycznych, w tym częstości wizyt medycznych, częstości hospitalizacji i czasu hospitalizacji stanowiła <u>dodatkowy punkt końcowy</u> .	Wyższa częstość wizyt medycznych, hospitalizacji czy dłuższy czas hospitalizacji może świadczyć o mniejszej skuteczności leczenia.	Wytyczne FDA [FDA 2018] oraz EMA [EMA 2017] dot. punktów końcowych stosowanych w procesach rejestracji leków przeciwnowotworowych nie wskazały parametrów związanych z wykorzystaniem zasobów medycznych. MRU stanowi jednak w badaniu dodatkowy punkt końcowy, który może być związany ze skutecznością leczenia.
Jakość życia	ECHELON-2	Ocena jakości życia stanowiła <u>dodatkowy punkt końcowy</u> . Do oceny jakości życia wykorzystano kwestionariusz EORTC QLQ c-30, podskalę dot. neurotoksyczności FACT/GOG-NTX oraz kwestionariusz EQ5D US TTO. <u>Kwestionariusz EORTC QLQ c-30</u> zawiera pięć skal oceniających stan funkcjonalny, odnoszących się do: funkcjonowania fizycznego, pełnienia ról społecznych, funkcjonowania emocjonalnego, funkcji poznawczych, funkcjonowania społecznego, trzy skale oceniające objawy chorobowe: zmęczenie, nudności i wymioty oraz ból, a także skalę ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia. Dodatkowo obejmuje on sześć pojedynczych pytań oceniających takie objawy chorobowe, jak: utrata apetytu, duszności, bezsenność, zaparcia, biegunka oraz trudności finansowe będące konsekwencją choroby. Wszystkie skale i pojedyncze miary ocenia się w zakresie od 0 do 100 [EORTC]. Jakość życia wg kwestionariusza EQ5D będącego 5-punktowym kwestionariuszem ze skalą VAS o wartościach od 0 (najgorszy możliwy do wyobrażenia stan zdrowia) do 100 (najlepszy możliwy do wyobrażenia stan zdrowia), oszacowano metodą handlowania czasem (TTO, ang. <i>time trade-</i>	Im wyższy wynik w skali funkcjonowania EORTC QLQ c-30 oraz w globalnej (ogólnej) ocenie stanu zdrowia tym wyższa jakość życia, a tym samym wyższa skuteczność leczenia. Z kolei im wyższy wynik w skali objawów EORTC QLQ c-30 tym wyższy poziom nasilenia objawów, a tym samym niższa jakość życia. Im wyższy wynik w podskali FACT/GOG-NTX tym gorsze funkcjonowanie chorego, a tym samym niższa skuteczność leczenia. Im niższy wynik kwestionariusza EQ5D tym gorszy stan zdrowia chorego, a tym samym niższa jakość życia i niższa skuteczność leczenia.	W literaturze prezentowane są różne zakresy wartości MCID w zależności od zaawansowania choroby, rodzaju nowotworu, charakterystycznych cech populacji, obserwowanych wartości wyjściowych czy wcześniejszego leczenia. <u>EORTC QLQ c-30</u> Nie odnaleziono wartości MCID dla populacji sALCL. Przykładowe wartości MCID odnaleziono w literaturze to: 5,7-11,4 pkt (badania na kohorcie chorych z różnymi typami nowotworów), 6-12 pkt (chore z rakiem piersi), 5-14 pkt (chorzy z rakiem mózgu) [Hong 2013]. <u>EQ5D</u> Jak zaobserwowano w badaniu na populacji chorych onkologicznych, wskaźniki MID różnią się w zależności od wyboru algorytmu. Wartości MID oparte na indeksach EQ-5D UK wahały się od 0,08 do 0,16. W przypadku wyników w EQ-5D US odnotowano zakres 0,06-0,12. Amerykański algorytm oparty na preferencjach daje

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>of). Metoda handlowania czasem polega na przedstawieniu respondentowi dwóch alternatyw. Jedną z nich jest pozostanie w obecnym stanie zdrowia do końca swojego życia, natomiast drugą alternatywą jest pozostanie przez x lat w stanie pełnego zdrowia, po których następuje natychmiastowy zgon. Respondent w kwestionariuszu zaznacza na osi o skali wiek, do którego jest gotów skrócić swoje życie w celu uzyskania pełni zdrowia [Horwitz 2019, Zyśk 2013]. W badaniu ECHELON-2 zaprezentowano wyniki kwestionariusza EQ5D w wersji UK i US, które różnią się algorytmem szacowania [Luo 2007].</p> <p>Podskala FACT/GOG-NTX służy do oceny zmian jakości życia i oceny objawów neurologicznych wywołanych leczeniem (dot. czucia, słuchu, motoryki i dysfunkcji). Chorzy oceniają swoje samopoczucie, wybierając częstotliwość, z jakim kojarzy się dane stwierdzenie (0 oznacza „w ogóle”, do 4 oznacza „bardzo”). Podskala neurotoksyczności składa się z 11 pytań.</p>		<p>wyniki o mniejszym zakresie niż wyniki w Wielkiej Brytanii, co skutkuje mniejszymi wynikami różnic i mniejszymi odchyleniami standardowymi, a tym samym mniejszymi wartościami MID [Pickard 2007].</p> <p><u>FACT/GOG-NTX</u></p> <p>W badaniu z udziałem dorosłych chorych onkologicznych uprzednio nieleczonych chemioterapią z oczekiwanym przeżyciem wynoszącym co najmniej 12 miesięcy (według oceny klinicystów) ustalono MCID podskali FACT/GOG-NTX wynoszącą 1,38-3,68 pkt w 10 elementach oceny. Szacunki te były niższe niż zdefiniowane MCID 3,3-4,4 pkt dla 11-elementowego FACT/GOG-NTX w oparciu o zalecenie Yost i Eton z 2005 r. dotyczące 0,3–0,4 pkt zmiany na pozycję dla podskali specyficznej dla FACT [Cheng 2020]</p>
Profil bezpieczeństwa				
Bezpieczeństwo	ECHELON-2 NCT01309789	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; 	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> • związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; • możliwe związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; • prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); <ul style="list-style-type: none"> • 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); • 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); <ul style="list-style-type: none"> • 5. – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); 		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> umiarkowane; łagodne. <p>W badaniach oceniano także częstość występowania zdarzeń niepożądane zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE), które definiuje się jako wystąpienie nowego zdarzenia (zdarzenia, którego nie odnotowano na początku badania) lub pogorszenie się objawu po zastosowaniu pierwszej dawki leku. Z kolei zdarzenia niepożądane mogły wystąpić przed rozpoczęciem badania.</p> <p>W badaniu <i>ECHELON-2</i> w odpowiedzi na nieco wyższy niż oczekiwany wskaźnik zakażeń w populacji ocenianej w ramach bezpieczeństwa, zaobserwowany po przeglądzie wyników w ramach śródkresowej analizy nieskuteczności (ang. <i>futility analysis</i>), chorym zalecono profilaktyczne stosowanie G-CSF zgodnie z aktualnym wytycznymi ASCO i ESMO. Analiza bezpieczeństwa obejmowała ocenę wpływu pierwotnej profilaktyki G-CSF na neutropenię oraz związane z nią powikłania, w tym gorączkę neutropeniczną i zakażenia.</p>		

3.6.3. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- 2 publikacje na stronie EMA [*ChPL Adcetris®*, *EMA 2020*];
- 7 komunikatów PRAC¹⁴ [*PRAC 2013*, *PRAC 2013b*, *PRAC 2015a*, *PRAC 2016b*, *PRAC 2016d*, *PRAC 2017*, *PRAC 2020*];
- 1 publikację FDA [*FDA 2019*];
- 1 wpis w bazie ADRReports [*ADRReports 2021*];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [*WHO UMC 2021*].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 1 publikację opisującą badania obserwacyjne, kohortowe, aktywne (po rekrutacji chorych). Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.5.

¹⁴ Łącznie w wyniku przeszukania zidentyfikowano 33 dokumenty wydane przez PRAC. Jednakże w niniejszym raporcie przedstawiono komunikaty PRAC zawierających informacje dotyczące bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin, odstąpiono od opisu dokumentów zawierających informacje dotyczące rozszerzenia wskazania do leczenia, warunkowego odnowienia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub ogólnego rozszerzenia informacji zawartych w ChPL Adcetris® na podstawie nowo opublikowanych (w odpowiednich latach) badań.

3.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków [REDACTED] według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Adcetris®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.11);
- w przypadku badania *ECHELON-2*, dla którego dostępne były wyniki z publikacji głównej *Horwitz 2019*, a także z dokumentu *EMA 2020*, jako publikację nadrzędną traktowano publikację główną. W przypadku rozbieżności danych odnalezionych w dokumencie opublikowanym przez EMA, w analizie zamieszczano dane z publikacji nadrzędnych, komentując ewentualne różnice względem dokumentu *EMA 2020*. W sytuacji, jeśli część danych dla danego parametru podano w publikacji nadrzędnej *Horwitz 2019* np. HR, z kolei wartość p-value w innym źródle (np. *EMA 2020*) referowano do 2 źródła danych;
- w przypadku oceny bezpieczeństwa ekstrahowano wyniki dla populacji ogólnej oraz populacji sALCL, odstąpiono od ekstrakcji danych w populacji z chłoniakiem innym niż sALCL oraz podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na wiek;
- wyniki dla częstości występowania odpowiedzi w badaniu *ECHELON-2* ekstrahowano z *Danych od Wnioskodawcy*, ponieważ w dokumencie *EMA 2020* przedstawiono dane tylko dla grupy BV+CHP;
- w przypadku odpowiedzi na leczenie ekstrahowano częstość występowania odpowiedzi i odstąpiono od prezentowania szacowanych wskaźników odpowiedzi wyrażonych jako % (95% CI);
- wyniki dla jakości życia ekstrahowano dla cyklu 6., 8., końca leczenia oraz najdłuższego dostępnego okresu podczas długoterminowej obserwacji (LTFU, ang. *Long Term Follow Up*);
- w przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu ekstrahowano jedynie te kategorie zdarzeń, dla którym w co najmniej 1 grupie wystąpiło zdarzenie;
- jako nadrzędne źródło danych dla badania *NCT01777152* traktowano publikację *Fanale 2014*, w której przedstawiono wyniki stosowania BV+CHP w 6. cyklach leczenia. Dodatkowo przedstawiono wyniki długookresowej obserwacji chorych z publikacji *Fanale*

2018 w ramach której chorzy otrzymywali BV w monoterapii przez dodatkowych 10 cykli leczenia tj. szacowane wskaźniki PFS, OS, utrzymywanie się remisji, zastosowanie nowej terapii przeciwnowotworowej oraz profil bezpieczeństwa związany z neuropatia obwodową;

- w przypadku danych dychotomicznych dla części punktów końcowych, dla których w badaniu wskazano jedynie odsetek chorych, u których odnotowano dany punkt końcowy, na podstawie danych przedstawionych w publikacji dokładne dopasowanie wartości n (liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie) do odsetka wskazanego w publikacji nie było możliwe. Wartość n zaokrąglano tak, aby obliczony % był jak najbardziej zbliżony do % wskazanego przez autorów badania, a następnie obliczano dokładny odsetek chorych dla zaokrąglonej częstości zdarzeń;
 - w przypadku wyników przedstawionych w badaniu *ECHELON-2* jako prawdopodobieństwo wystąpienia jakiegoś zdarzenia w określonym czasie, np. prawdopodobieństwo 12-miesięcznego OS (% (95% CI)), obliczano jedynie różnice między grupami (w postaci %). Odstąpiono od obliczania 95% przedziału ufności. Jest to uzasadnione postępowanie, biorąc pod uwagę fakt, iż w badaniach nie przedstawiono informacji na temat istotności statystycznej różnic między grupami, co uniemożliwia weryfikację wykonanych samodzielnie obliczeń.
-

3.8. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności badania randomizowanego *ECHELON-2* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 7.10.

W związku z zastosowaniem losowego przydziału chorych do grup oraz utajnieniem kodu randomizacji ryzyko błędu systematycznego wynikające z selekcji oceniono jako niskie. W badaniu uczestnicy badania, badacz byli zaślepieni, dlatego ryzyko błędu systematycznego związanego ze znajomością interwencji oceną punktów końcowych oceniono jako niskie (ponadto oceny punktów końcowych tj. progresji choroby i odpowiedzi na leczenie dokonywała niezależna, zaślepiona komisja).

W badaniu nie zidentyfikowano żadnych błędów związanych z raportowaniem lub innych rodzajów błędów.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania *ECHELON-2* wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>ECHELON-2</i>	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Tak, chorych zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy badanej i kontrolnej. Chorych stratyfikowano według typu histologicznego zgodnie z oceną lokalnego patologa (ALK+ sALCL vs wszystkie inne typy histologiczne) i wyjściowym wynikiem Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPI) (0-1 vs 2-3 vs 4-5).	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Randomizacja została przeprowadzona centralnie przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej (IWRS). Numery randomizacji i odpowiadające im przydziały leczenia zostały przydzielone chorym zgodnie z listą randomizacji według sekwencyjnie rosnących numerów bloków i sekwencyjnie rosnących numerów randomizacji w odpowiednich warstwach. Lista randomizacji została wygenerowana przez dostawcę IWRS, firmę Bracket (San Francisco, CA, USA).	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie, maskowane (<i>double-dummy</i>). Brentuksymab vedotin, winkrystyna oraz ich odpowiedniki placebo były przygotowywane przez zaślepieniego farmaceutę. Badane leczenie oraz odpowiadające im placebo zostały przygotowane w każdym ośrodku badawczym biorącym udział w badaniu.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badacze, sponsor badania, chorzy pozostawali zaślepieni względem stosowanej terapii. Ponadto progresja choroby oraz odpowiedź na leczenie była oceniana przez niezależny, zaślepiony komitet centralny (BICR ang. <i>Blinded Independent Central Review</i>).	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>ECHELON-2</i>	
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla populacji ITT, wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich chorych, którzy otrzymali jakąkolwiek dawkę BV lub składników CHOP (populacja bezpieczeństwa, ang. <i>safety population</i>).	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Brak	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Brak	Niskie ryzyko błędu

3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas przeżycia wolnego od progresji) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (**HR**)¹⁵ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji, zamiast NNT, interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

¹⁵ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych, zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

W przypadku, gdy stwierdzono istotne różnice w wynikach, które nie były związane z heterogenicznością badań, metaanalizę przeprowadzano metodą efektów losowych. Natomiast w przypadku, gdy heterogeniczność wyników związana była z brakiem homogeniczności badań, wykonano analizę wrażliwości. Istotne różnice w wynikach badań identyfikowano na podstawie wartości statystyki I^2 w programie RevMan 5.3. Istotną heterogeniczność wyników stwierdzano, gdy wartość I^2 przekraczała 50%. W przeciwnym wypadku metaanalizę przeprowadzano metodą efektów stałych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 6.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

Dla negatywnego punktu końcowego, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo, jeśli parametr HR dla negatywnego punktu końcowego wyniósł 0,31 (95% CI: 0,18; 0,52), oznacza to, że podanie chorym ocenianej interwencji zmniejszy ryzyko występowania tego punktu końcowego o 69% w porównaniu z zastosowaniem interwencji kontrolnej. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których

redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

3.10. Ocena skuteczności BV+CHP vs CHOP na podstawie badania eksperymentalnego

Analizę skuteczności BV+CHP w porównaniu z CHOP przeprowadzono na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania fazy III *ECHELON-2* (publikacja *Horwitz 2019*, dokument *EMA 2020, Dane od Wnioskodawcy*). W badaniu uczestniczyli chorzy z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z obwodowych limfocytów T CD30+. Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- progresja choroby lub zgon;
- przeżycie całkowite;
- odpowiedź na leczenie;
- zastosowanie kolejnej terapii przeciwnowotworowej;
- obecność przeciwciał przeciwko brentuksymabowi vedotin;
- wykorzystanie zasobów medycznych;
- jakość życia.

Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ITT, ang. *intention-to-treat*). Wyniki przedstawiono dla daty odcięcia 15.08.2018 r. odpowiadającej analizie pierwotnej. Odcięcie danych dla analizy pierwotnej przeprowadzono po wystąpieniu łącznie 219 zdarzeń PFS. Szacowany czas zbierania danych do analizy końcowej OS wynosi ok. 2 lat od momentu zakończenia analizy pierwotnej.

Czas trwania leczenia był zbliżony w obydwu grupach. Mediana czasu leczenia w grupie BV+CHP wyniosła 18,1 tyg., a w grupie CHOP 18,0 tyg. W tym czasie mediana liczby otrzymanych cykli zarówno w grupie kontrolnej i badanej wyniosła 6,0 (zakres: 1; 8) cykli. W grupie BV+CHP i CHOP odpowiednio ok. 70% i ok. 62% chorych otrzymało 6 cykli leczenia. Z kolei 8 cykli leczenia otrzymało ok. 18% chorych w grupie BV+CHP i ok. 19% chorych w grupie CHOP.

Mediana okresu obserwacji chorych wyniosła 36,2 (95% CI: 35,9; 41,8) mies. w przypadku analizy PFS oraz 42,1 (95% CI: 40,4; 43,8) mies. w przypadku analizy OS. W sytuacji braku dokładnych informacji na temat okresu obserwacji dla pozostałych punktów końcowych, wskazywano jedynie datę odcięcia dla analizy danych. Ponadto w dokumencie *EMA 2020* zaprezentowano wyniki zaktualizowanej oceny PFS i OS, dla daty odcięcia 25.09.2019 r.

W ramach niniejszego raportu zaprezentowano wyniki dla populacji ITT oraz sALCL, z kolei wyniki w podgrupach wyodrębnionych ze względu na m.in. wartość wskaźnika IPI, wiek, stan sprawności wg klasyfikacji ECOG czy stopień zaawansowania chłoniaka przedstawiono w Załączniku 7.1. Jak wskazują autorzy badania podczas ustalania mocy testu nie uwzględniano analizy w podgrupach.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.


3.10.1. Progresja choroby lub zgon

Analiza czasu przeżycia bez progresji choroby lub zgonu w populacji ITT stanowiła w badaniu ECHELON-2 pierwszorzędowy punkt końcowy.

3.10.1.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu

Populacja sALCL

Analiza PFS wg BICR w podgrupie chorych z centralnie potwierdzonym sALCL (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy) **wykazała istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu o 41% w ramieniu BV+CHP w porównaniu z ramieniem CHOP (HR=0,59 (95% CI: 0,42; 0,84), p=0,0031).**¹⁶ Mediana PFS osiągnęła 55,66 mies. (95% CI: 48,20, n/o) w grupie BV+CHP, a w grupie CHOP 54,18 mies. (95% CI: 13,44, n/o). W badaniu przedstawiono również 75 percentyl PFS, na podstawie którego można stwierdzić, że u 75% chorych w grupie BV+CHP czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu wyniósł co najmniej 15,5 mies., a w grupie CHOP co najmniej 4,6 mies.

 Dane opublikowane w *ab. konf. Iyer 2021* wskazują, że w 5-letnim horyzoncie czasowym terapia BV+CHP nadal zapewnia klinicznie i statystycznie istotną poprawę względem CHOP w zakresie PFS wg IA (HR=0,55 (95% CI: 0,39; 0,79)).

Populacja ITT

Dla populacji ITT w grupie chorych stosujących BV+CHP wykazano istotną statystycznie redukcję (o 29%) ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu w porównaniu z grupą CHOP (HR=0,71 (95% CI: 0,54; 0,93); p=0,0110).¹⁷ W badaniu odnotowano ok. dwukrotne

¹⁶ W grupie BV+CHP oceniono 65,6% chorych, a w grupie CHOP 51,7% chorych.

¹⁷ 131 (58%) chorych oceniono w grupie B+CHP oraz 102 (45%) chorych w grupie CHOP. Powodem cenzury danych w grupie BV+CHP były: nieodpowiednia ocena guza na początku lub w trakcie trwania badania (2,2%), udokumentowane zdarzenie PFS zaraz po ≥ 1 kolejnym pominięciem

wydłużenie mediany czasu przeżycia bez progresji choroby lub zgonu w grupie badanej względem grupy kontrolnej. Dla analizowanego okresu obserwacji (mediana OBS=36,2 miesiąca¹⁸) mediana PFS w grupie BV+CHP wyniosła 48,20 mies. (95% CI: 35,15; n/o), z kolei w grupie CHOP 20,80 mies. (95% CI: 12,7; 47,57).

Parametr HR dla PFS wg IV również wskazuje na istotną statystycznie przewagę grupy BV+CHP w porównaniu z grupą CHOP (HR=0,720 (95% CI: 0,548; 0,946)) – analiza pierwotna. Dane opublikowane w *ab. konf. Iyer 2021* wskazują, że w 5-letnim horyzoncie czasowym terapia BV+CHP nadal zapewnia klinicznie i statystycznie istotną poprawę względem CHOP w zakresie PFS wg IA (HR=0,70 (95% CI: 0,53; 0,91)).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

zdarzeniu (1,3%), brak udokumentowanego zdarzenia PFS (50,9%), wycofanie zgody na udział w badaniu (3,5%). Powodem cenzury danych w grupie CHOP były: nieodpowiednia ocena guza na początku lub w trakcie trwania badania (0,9%), brak udokumentowanego zdarzenia PFS (41,2%), wycofanie zgody na udział w badaniu (2,2%), utrata chorego z okresu obserwacji (0,9%).

¹⁸ Mediana okresu obserwacji w grupie BV+CHP wyniosła 35,91 (95% CI: 32,26; 41,46) mies., z kolei w grupie CHOP 41,79 (95% CI: 36,04; 42,12) mies.

Tabela 7.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu na podstawie badania ECHELON-2

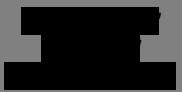







Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Populacja	BV+CHP		CHOP		HR ¹⁹ (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
PFS [mies.] wg BICR								
<i>ECHELON-2 (Horwitz 2019)</i>	36,2	Ogółem	48,20 (35,15; n/o)	226	20,80 (12,68; 47,57)	226	0,71 (0,54; 0, 93)	TAK p=0,0110
<i>ECHELON-2 (EMA 2020, Horwitz 2019)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	55,66 (48,20; n/o)	163²⁰	54,18 (13,44; n/o)	151²¹	0,59 (0,42; 0,84)²²	TAK p=0,0031
PFS [mies.] wg IV								
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	b/d Data odcięcia: 25.09.2019 r.	Ogółem	55,66 (b/d)	226	30,78 (b/d)	226	0,720 (0,548; 0,946)	TAK p=0,0179
<i>ECHELON-2 (Horwitz 2019)</i>	36,2 Data odcięcia: 15.08.2018 r.		b/d	226	b/d	226	0,70 (0,53; 0,92)	TAK p=0,0096
<i>ECHELON-2 (ab. konf. Iyer 2021)</i>	47,6 Data odcięcia: b/d		62,3 (42,0; n/o)	226	23,8 (13,6; 60,8)	226	0,70 (0,53; 0,91)	TAK p=0,0077

¹⁹ Do obliczenia parametru HR (BV+CHP vs CHOP) i 95% przedziałów ufności zastosowano stratyfikowany test long-rank z czynnikami stratyfikacji: ALK-dodatni sALCL (tak/nie), wartość wskaźnika IPI (0-1/2-3/4-5) podczas randomizacji. Do obliczenia parametru HR i 95% przedziałów ufności dla analizy w podgrupach zastosowano model regresji liniowej Cox'a z uwzględnieniem czynników stratyfikacyjnych użytych podczas randomizacji.

²⁰ analizę PFS przeprowadzono u 163 chorych z centralnie potwierdzonym typem histologicznym chłoniaka

²¹ analizę PFS przeprowadzono u 151 chorych z centralnie potwierdzonym typem histologicznym chłoniaka

²² w Tabeli 19 w dokumencie EMA 2020 wskazano wartość 0,58 (0,041; 0,82), z kolei w na wykresie Figure 7 wartość 0,59 (0,42; 0,84).

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Populacja	BV+CHP		CHOP		HR ¹⁹ (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
		sALCL						
<i>ECHELON-2 (ab. konf. Iyer 2021)</i>	47,6 Data odcięcia: b/d		b/d	162	b/d	154	0,55 (0,39; 0,79)	TAK

3.10.1.2. Częstość występowania progresji lub zgonu

Populacja sALCL

Analiza częstości występowania progresji choroby lub zgonu dla populacji sALCL wskazała na istotną statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną. Wśród chorych z sALCL częstość zdarzeń PFS wg BICR wyniosła w grupie BV+CHP i CHOP kolejno 34,4% i 48,3%.

Populacja ITT

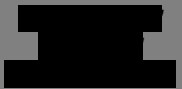










W momencie odcięcia wyników (15.08.2018 r.) w populacji ITT w grupie badanej częstość występowania zdarzeń PFS wg BICR wyniosła 42,0%, a w grupie kontrolnej 54,9%. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Analiza eksploracyjna PFS wg IV (badacza) potwierdziła wyniki pierwotnej analizy uzyskane zarówno w populacji ITT, jak i sALCL.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Częstość występowania progresji choroby lub zgonu na podstawie badania ECHELON-2

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Populacja	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N				
PFS wg BICR										
ECHELON-2 (Horwitz 2019)	36,2	Ogółem	95 (42,0)	226	124 (54,9)	226	0,60 (0,41; 0,87)	-0,13 (-0,22; -0,04)	8 (5; 25)	TAK
ECHELON-2 (EMA 2020, Horwitz 2019)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	56 (34,4)**	163	73 (48,3)***	151	0,56 (0,36; 0,88)	-0,14 (-0,25; -0,03)	8 (4; 34)	TAK
Progresja wg Cheson										
ECHELON-2 (Horwitz 2019)	36,2	Ogółem	71 (31,4)	226	86 (38,1)	226	0,75 (0,51; 1,10)	-0,07 (-0,15; 0,02)	n/d	NIE
ECHELON-2 (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	40 (24,5)	163	46 (30,5)	151	0,74 (0,45; 1,22)	-0,06 (-0,16; 0,04)	n/d	NIE
Zgon										
ECHELON-2 (Horwitz 2019)	36,2	Ogółem	13 (5,8)	226	17 (7,5)	226	0,75 (0,36; 1,58)	-0,02 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
ECHELON-2 (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	9 (5,5)	163	13 (8,6)	151	0,62 (0,26; 1,50)	-0,03 (-0,09; 0,03)	n/d	NIE
Zastosowanie nowej chemioterapii systemowej*										
ECHELON-2 (Horwitz 2019)	36,2	Ogółem	11 (4,9)	226	21 (9,3)	226	0,50 (0,23; 1,06)	-0,04 (-0,09; 0,00)	n/d	NIE
ECHELON-2 (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	7 (4,3)	163	14 (9,3)	151	0,44 (0,17; 1,12)	-0,05 (-0,11; 0,01)	n/d	NIE
PFS wg IV										

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Populacja	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	b/d Data odcięcia: 25.09.2019 r.	Ogółem	92 (40,7)	226	118 (52,2)	226	0,63 (0,43; 0,91)	-0,12 (-0,21; -0,02)	9 (5; 50)	TAK
										

*Zastosowanie nowej chemioterapii systemowej (w tym radioterapii paliatywnej) w leczeniu choroby resztkowej lub progresji choroby wg kryterium Cheson, potwierdzonej przez BICR. U żadnego chorego nie wystąpiło zdarzenie związane z zastosowaniem paliatywnej radioterapii.

**W Tabeli 19 (EMA 2020) wskazano wartość 55, ponieważ wyniki dot. chorych z centralnie potwierdzonym typem sALCL.

***W Tabeli 19 (EMA 2020) wskazano wartość 76, ponieważ wyniki dot. chorych z centralnie potwierdzonym typem sALCL.

3.10.1.3. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu

Populacja sALCL

W subpopulacji chorych z sALCL zaobserwowano wyższe prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną dla wszystkich analizowanych okresów tj. 6., 12., 24. i 36. miesięcy. W subpopulacji sALCL prawdopodobieństwo 36-miesięcznego PFS w grupie BV+CHP wyniosło 65,5%, a w grupie CHOP 50,2%.

Populacja ITT

Dla populacji ITT prawdopodobieństwo 6-, 12-, 24-, 36-miesięcznego PFS było wyższe w grupie badanej niż kontrolnej. Prawdopodobieństwo 36-miesięcznego PFS w grupie BV+CHP wyniosło 57,1%, a w grupie CHOP 44,4%.

Co ważne, różnice w prawdopodobieństwie PFS między grupami dla okresów ≥ 1 roku, gdzie krzywe Kaplana-Meiera wypłaszczają się, wskazują na długoterminowe korzyści ze stosowania BV+CHP.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9.
Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu na podstawie badania *ECHELON-2*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	Populacja	BV+CHP		CHOP		Różnica %*
				% (95% CI)**	N	% (95% CI)**	N	
Prawdopodobieństwo PFS [%]								
<i>ECHELON-2</i> (Horwitz 2019)	36,2 Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego PFS	Ogółem	82,1 (76,4; 86,6)	226	70,8 (64,3; 76,3)	226	11,3
<i>ECHELON-2</i> (EMA 2020)			sALCL	88 (81,8; 92,2)	163	68,4 (60,3; 75,2)	151	19,6
<i>ECHELON-2</i> (Horwitz 2019)		Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego PFS	Ogółem	71,7 (65,1; 77,2)	226	58,2 (51,4; 64,3)	226	13,5
<i>ECHELON-2</i> (EMA 2020)			sALCL	78,7 (71,4; 84,4)	163	60,3 (51,9; 67,6)	151	18,4
<i>ECHELON-2</i> (Horwitz 2019)		Prawdopodobieństwo 24-miesięcznego PFS	Ogółem	61,4 (54,4; 67,6)	226	47,4 (40,6; 53,8)	226	14,0
<i>ECHELON-2</i> (EMA 2020)			sALCL	68,4 (60,4; 75,2)	163	53,9 (45,5; 61,5)	151	14,5
<i>ECHELON-2</i> (Horwitz 2019)		Prawdopodobieństwo 36-miesięcznego PFS	Ogółem	57,1 (49,9; 63,7)	226	44,4 (37,6; 50,9)	226	12,7
<i>ECHELON-2</i> (EMA 2020)			sALCL	65,5 (57,1; 72,7)	163	50,2 (41,6; 58,1)	151	15,3
<i>ECHELON-2</i> (ab. konf. Iyer 2021)	47,6 Data odcięcia: b/d	Prawdopodobieństwo 5-letniego PFS	Ogółem	51,4 (42,8; 59,4)	226	43,0 (35,8; 50,0)	226	8,4

*Obliczenia własne. W publikacji nie wskazano 95% CI dla różnicy między grupami. Ze względu na niepewność własnych oszacowań odstąpiono od obliczania przedziału ufności.

**Wskaźnik PFS oszacowano na podstawie krzywych Kaplana-Meiera, a 95% przedział ufności za pomocą metody komplementarnej log-log transformacji

3.10.2. Przeżycie całkowite

Analiza czasu przeżycia stanowiła w badaniu *ECHELON-2* kluczowy, drugorzędowy punkt końcowy.

3.10.2.1. Czas przeżycia całkowitego

Populacja sALCL

W dokumencie *EMA 2020* opublikowano zaktualizowane dane dla OS dla chorych z sALCL (data odcięcia 25.09.2019 r.), które świadczą o utrzymującej się przewadze BV+CHP nad CHOP (HR=0,631 (95% CI: 0,402; 0,990) p=0,0433).

Prawdopodobieństwo 36 miesięcznego OS wśród chorych na sALCL również było w wyższe w grupie BV+CHP niż w grupie CHOP (81,3% vs 72,3%).

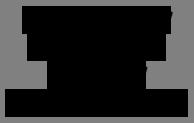






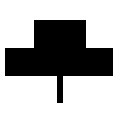
Populacja ITT

Analiza czasu przeżycia w populacji ITT wykazała istotną statystycznie wyższą korzyść z leczenia BV+CHP w porównaniu z CHOP. **Leczenie BV+CHP skutkowało redukcją ryzyka zgonu o 34% względem leczenia CHOP (HR=0,66 (95% CI: 0,46; 0,95), p=0,0244)**. Zarówno w grupie kontrolnej jak i badanej nie osiągnięto mediany OS. Należy przy tym zauważyć, że 75-percentyl OS nie został osiągnięty w grupie BV+CHP, a w grupie CHOP wyniósł 17,5 miesiąca, co również świadczy na korzyść grupy badanej.

Z kolei dane opublikowane w *ab. konf. Iyer 2021* wskazują, że w 5-letnim horyzoncie czasowym terapia BV+CHP nadal zapewnia klinicznie i statystycznie istotną poprawę względem CHOP w zakresie OS (HR=0,72 (95% CI: 0,53; 0,99)).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10.
Czas przeżycia całkowitego podstawie badania ECHELON-2

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Populacja	BV+CHP		CHOP		HR* (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
OS [mies.]								
<i>ECHELON-2 (Horwitz 2019)</i>	42,12 Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	n/o (n/o; n/o)	226	n/o (54,2; n/o)	226	0,66 (0,46; 0,95)	TAK p=0,0244
<i>ECHELON-2 (ab. konf. Iyer 2021)</i>	66,8 Data odcięcia: b/d		n/o	226	n/o	226	0,72 (0,53; 0,99)	TAK p=0,0424
		sALCL						
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	b/d Data odcięcia: 25.09.2019 r.		b/d	162	b/d	154	0,631 (0,402; 0,990)	TAK p=0,0433

*Do obliczenia parametru HR (BV+CHP vs CHOP) i 95% przedziałów ufności zastosowano stratyfikowany test long-rank z czynnikami stratyfikacji: ALK-dodatni sALCL (tak/nie), wartość wskaźnika IPI (0-1/2-3/4-5) podczas randomizacji. Do obliczenia parametru HR i 95% przedziałów ufności dla analizy w podgrupach zastosowano model regresji liniowej Cox'a z uwzględnieniem czynników stratyfikacyjnych użytych podczas randomizacji.

3.10.2.2. Częstość występowania zgonów

Populacja sALCL

Analiza dla populacji sALCL również wskazała na istotną statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną. Wśród chorych z sALCL częstość występowania zgonów wyniosła w grupie BV+CHP i CHOP kolejno 17,9% i 28,6%.

Populacja ITT

Dla populacji ITT w grupie badanej częstość występowania zgonów wyniosła ok. 23%, a w grupie kontrolnej ok. 32% – populacja ITT. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 11.
Częstość występowania zgonów na podstawie badania ECHELON-2

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Populacja	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zgon										
<i>ECHELON-2</i> (Horwitz 2019)	42,12 mies. Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	51 (22,6)	226	73 (32,3)	226	0,61 (0,40; 0,93)	-0,10 (-0,18; -0,02)	10 (6; 50)	TAK
		sALCL	29 (17,9)	162	44 (28,6)	154	0,55 (0,32; 0,93)	-0,11 (-0,20; -0,01)	10 (5; 100)	TAK
<i>ECHELON-2</i> (EMA 2020)	b/d Data odcięcia: 25.09.2019 r.	sALCL	34 (21,0)	162	44 (28,6)	154	0,66 (0,40; 1,11)	-0,08 (-0,17; 0,02)	n/d	NIE

3.10.2.3. Prawdopodobieństwo przeżycia

Populacja sALCL



Populacja ITT

Prawdopodobieństwo 6-, 12-, 24-, 36-miesięcznego OS w populacji ITT było wyższe w grupie badanej niż kontrolnej. Prawdopodobieństwo 36-miesięcznego OS w grupie BV+CHP wyniosło 76,8%, a w grupie CHOP 69,1%.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 12.
Prawdopodobieństwo przeżycia na podstawie badania *ECHELON-2*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	Populacja	BV+CHP		CHOP		Różnica %*
				% (95% CI)	N	% (95% CI)	N	
Prawdopodobieństwo OS [%]								
<i>ECHELON-2</i> (Horwitz 2019)	42,12. Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego OS	Ogółem	93,7 (89,6; 96,2)	226	89,2 (84,4; 92,7)	226	4,5
		Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego OS		87,8 (82,8; 91,5)	226	82,4 (76,7; 86,8)	226	5,4
		Prawdopodobieństwo 24-miesięcznego OS		80,8 (75,0; 85,5)	226	72,6 (66,2; 78,0)	226	8,2
		Prawdopodobieństwo 36-miesięcznego OS		76,8 (70,4; 82,0)	226	69,1 (62,3; 74,9)	226	7,7
<i>ECHELON-2</i> (ab. konf. Iyer 2021)	66,8 Data odcięcia: b/d	Prawdopodobieństwo 5-letniego OS		70,1 (63,3; 75,9)	226	61,0 (54,0; 67,3)	226	9,1

*Obliczenia własne. W publikacji nie wskazano 95% CI dla różnicy między grupami. Ze względu na niepewność własnych oszacowań odstąpiono od obliczania przedziału ufności.

**Wskaźnik OS oszacowano na podstawie krzywych Kaplana-Meiera, a 95% przedział ufności za pomocą metody komplementarnej log-log transformacji.

3.10.3. Odpowiedź na leczenie

Ocena wskaźnika obiektywnej odpowiedzi (ORR) oraz całkowitej remisji (CR) stanowiła w badaniu *ECHELON-2* kluczowy, drugorzędowy punkt końcowy. Odpowiedź na leczenie oceniał niezależny, zaślepiony komitet centralny (BICR)²³ w oparciu o zmienione kryteria odpowiedzi w chłoniakach złośliwych (ang. *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma*) [Cheson 2007]. Odpowiedź na leczenie mierzono po zakończeniu leczenia.

3.10.3.1. Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Mediana czasu trwania całkowitej remisji (CR) w grupie BV+CHP wyniosła 52,70 mies., a w grupie CHOP 49,94 mies. Z kolei mediana czasu trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) wyniosła w grupie BV+CHP 52,70 mies. oraz 51,35 mies. w grupie CHOP.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 13.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BV+CHP		CHOP		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas trwania remisji całkowitej (CR) [mies.]								
<i>ECHELON-2</i> (EMA 2020)	EOT* Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	52,70 (b/d)**	226	49,94 (b/d)***	226	b/d	b/d
Czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) [mies.]								
<i>ECHELON-2</i> (EMA 2020)	EOT* Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	52,70 (b/d)^	226	51,35 (b/d)^	226	b/d	b/d

*EOT – ang. *end of treatment*. Odpowiedź na leczenie mierzono po zakończeniu leczenia, nie przedstawiono informacji nt. mediany okresu obserwacji.

**zakres: 0,03+; 57,46+

***zakres: 0,03+; 57,43+

^zakres: 0,03; 57,46+

^zakres: 0,03+; 57,86+

²³ W publikacji *Horwitz 2019* niezależną komisję oceniającą określano jako BICR. Z kolei w dokumencie *EMA 2020* jako IRF (ang. *Independent Review Facility*). Nazwy te należy traktować jako tożsame, przy czym w celu zachowania spójności nomenklatury w raporcie używano nazwy BICR.

3.10.3.2. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

W populacji ITT częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg BICR na końcu badania tj. obiektywnej odpowiedzi (ORR) i całkowitej remisji (CR) była istotnie statystycznie wyższa w grupie badanej niż kontrolnej zarówno.

W populacji ITT obiektywna odpowiedź (ORR) wystąpiła 83,2% chorych w grupie badanej oraz u 72,1% chorych w grupie kontrolnej. Z kolei całkowitą remisję (CR) odnotowano u 67,7% chorych w ramieniu BV+CHP oraz u 55,8% w ramieniu CHOP. Różnice między grupami były znamienne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania *ECHELON-2*

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR) wg BICR										
<i>ECHELON-2</i> (Horwitz 2019)	EOT** Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	188 (83,2)	226	163 (72,1)	226	1,91 (1,21; 3,01)	0,11 (0,03; 0,19)	10 (6; 34)	TAK
Całkowita remisja (CR) wg BICR										
<i>ECHELON-2</i> (Horwitz 2019)	EOT** Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	153 (67,7)	226	126 (55,8)	226	1,66 (1,13; 2,44)	0,12 (0,03; 0,21)	9 (5; 34)	TAK
Częściowa remisja (PR) wg BICR										
<i>ECHELON-2</i> (Horwitz 2019)	EOT** Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	35 (15,5)	226	37 (16,4)	226	0,94 (0,57; 1,55)	-0,01 (-0,08; 0,06)	n/d	NIE
Stabilizacja choroby (SD) wg BICR										
<i>ECHELON-2</i> (Horwitz 2019)	EOT** Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	5 (2,2)	226	11 (4,9)	226	0,44 (0,15; 1,29)	-0,03 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE
Progresja choroby (PD) wg BICR										
<i>ECHELON-2</i> (Horwitz 2019)	EOT** Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	15 (6,6)	226	31 (13,7)	226	0,45 (0,23; 0,85)	-0,07 (-0,13; -0,02)	15 (8; 50)	TAK
Remisja niemożliwa do oceny*										
<i>ECHELON-2</i> (Horwitz 2019)	EOT** Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	18 (8,0)	226	21 (9,3)	226	0,84 (0,44; 1,63)	-0,01 (-0,07; 0,04)	n/d	NIE

*chorzy bez oceny odpowiedzi na leczenie po rozpoczęciu badania

**EOT – ang. *end of treatment*. Odpowiedź na leczenie mierzono po zakończeniu leczenia, nie przedstawiono informacji nt. mediany okresu obserwacji

3.10.4. Obecność przeciwciał przeciwko brentuksymabowi vedotin

W badaniu chorych oceniano okresowo pod kątem obecności przeciwciał przeciwko brentuksymabowi vedotin za pomocą czułego elektrochemiluminescencyjnego testu immunologicznego. Ocena częstości występowania przeciwciał przeciwko lekowi (ATA, ang. *anti-therapeutic antibodies*) stanowiła dodatkowy punkt końcowy w badaniu *ECHELON-2*.

3.10.4.1. Częstość występowania przeciwciał przeciwko brentuksymabowi vedotin

W badaniu u 49 (23,9%) chorych stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko BV, w tym u 9 (18,4%) chorych stwierdzono ATA na początku badania, z kolei u 40 (81,6%) chorych obecność ATA została odnotowana po rozpoczęciu leczenia. Spośród 49 chorych z obecnością ATA jedynie u 2 (1,0%) chorych przeciwciała utrzymywały się trwale, a u 47 (22,9%) występowały przejściowo.

Zgodnie z informacją wskazaną w dokumencie *EMA 2020* większość chorych z obecnością ATA po raz pierwszy wykazała dodatni wynik ATA w 2. cyklu leczenia. Nie zaobserwowano znaczących różnic między krzywymi PFS lub wynikami PFS u chorych z ujemnym wynikiem ATA oraz z ciągle utrzymującym się dodatnim wynikiem ATA. Chorzy z dodatnim wynikiem ATA trwale utrzymującym się nie odnotowali zdarzeń PFS i zostali ocenzeni między 36. a 54. miesiącem badania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15.
Częstość występowania przeciwciał przeciwko BV na podstawie badania *ECHELON-2*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Populacja	BV+CHP	
			n (%)	N**
Częstość występowania przeciwciał przeciwko BV				
<i>ECHELON-2</i> (EMA 2020)	b/d Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	49 (23,9)*	205
Częstość występowania przeciwciał przeciwko BV utrzymujących się przejściowo				
<i>ECHELON-2</i> (EMA 2020)	b/d Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem**	47 (22,9)	205

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Populacja	BV+CHP	
			n (%)	N**
Częstość występowania przeciwciał przeciwko BV utrzymujących się trwale				
<i>ECHELON-2</i> (EMA 2020)	b/d Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem**	2 (1,0)	205
Obecność przeciwciał neutralizujących przeciwko BV				
<i>ECHELON-2</i> (EMA 2020)	b/d Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem**	5 (2,4)	205

*U 9 (18,4%) chorych stwierdzono ATA na początku badania, z kolei u 40 (81,6) chorych obecność ATA została odnotowana po rozpoczęciu leczenia.

**chorzy, dla których dysponowano próbkami do pomiaru ATA na początku badania.

3.10.5. Jakość życia

Ocena jakości życia stanowiła w badaniu *ECHELON-2* dodatkowy punkt końcowy. Ocenę jakości życia przeprowadzono w oparciu o kwestionariusz EORTC QLQ c-30, podskalę dot. neurotoksyczności FACT/GOG-NTX oraz kwestionariusz EQ5D. Jakość życia wg kwestionariusza EQ5D oszacowano metodą handlowania czasem (TTO, ang. *time trade-off*).

3.10.5.1. Wynik dot. jakości życia

Średni wynik całkowity i średni wynik dotyczący funkcjonowania fizycznego wg EORTC QLQ c-30 był niższy na początku badania w ramieniu BV+CHP w porównaniu z ramieniem CHOP, przy czym dla obydwu grup obserwowano wzrost średniego wyniku powyżej poziomu wyjściowego w czasie leczenia. Średni wynik całkowity wg EORTC QLQ c-30 w kolejnych okresach pomiaru był niższy w grupie BV+CHP w porównaniu z grupą CHOP. Zgodnie z informacją podaną w dokumencie *EMA 2020* różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Różnice istotne statystycznie na korzyść grupy CHOP odnotowano dla zmian wyniku względem wartości początkowej dla następujących domen: funkcjonowanie (cykl 2.-6.), funkcjonowanie społeczne (cykl 2., 3. i 6.), ocena objawów takich jak: biegunka (cykl 2. i 7.), nudności i wymioty (cykl 2. i 7.) oraz ból (cykl 2., 3. i 4.). Należy jednak zauważyć, że jedynie różnica wyniku w ocenie biegunek w 7. cyklu została uznana za istotną klinicznie na korzyść grupy CHOP [*EMA 2020*].

Różnice między grupami w średnim wyniku dla podskali dot. neurotoksyczności (FACT/GOG-NTX) nie były istotne klinicznie, z wyjątkiem końca badania (ang. *EOT*), dla którego różnica świadczyła na korzyść grupy CHOP.



Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Badanie (publikacja)	Punkt pomiaru [tyg.]	BV+CHP		CHOP		Różnica średnich**
		Średnia (95% CI)***	N	Średnia (95% CI)***	N	

*długoterminowa obserwacja (LTFU, ang. *Long Term Follow Up*)

**Obliczenia własne. W publikacji nie wskazano 95% CI dla różnicy między grupami. Ze względu na niepewność własnych oszacowań odstąpiono od obliczania przedziału ufności.

***średnia i 95% CI na podstawie danych odczytanych z wykresu

3.10.6. Zastosowanie kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub terapii konsolidacyjnej po zakończeniu leczenia

W publikacji *Horwitz 2019* i dokumencie *EMA 2020* przedstawiono również dane dotyczące częstości zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej. Otrzymanie po zakończeniu leczenia konsolidującej radioterapii, chemioterapii w celu mobilizacji komórek macierzystych krwi obwodowej lub konsolidacyjnego autologicznego lub allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych (SCT) nie było uznawane za zdarzenie PFS. Poniższe dane nie stanowią punktu końcowego ustalonego na poziomie protokołu, jedynie analizę pomocniczą.

3.10.6.1. Częstość zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub terapii konsolidacyjnej

Dla daty docięcia 15.08.2018 r. kolejną terapię przeciwnowotworową zastosowano u 28,8% chorych w grupie BV+CHP oraz 42,5% chorych w grupie CHOP. Różnica między grupami była istotna statystycznie. W grupie badanej i kontrolnej odpowiednio 26,1% i 41,6% chorych otrzymało kolejną terapię przeciwnowotworową w leczeniu choroby resztkowej lub progresji, w tym 10,2% chorych (grupa badana) i 21,7% chorych (grupa kontrolna) otrzymało brentuksymab vedotin. Dla wymienionych wyników różnica między grupami również była znamienna statystycznie.

Łącznie ok. 22% chorych w ramieniu BV+CHP oraz ok. 17% chorych w ramieniu CHOP otrzymało konsolidacyjne przeszczepienie komórek macierzystych (SCT) po zakończeniu leczenia w ramach badania. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Konsolidacyjną radioterapię otrzymało ok. 6% chorych w grupie BV+CHP oraz ok. 3% chorych w grupie CHOP (brak różnicy znamiennej statystycznie).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17.

Częstość zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub terapii konsolidacyjnej na podstawie badania ECHELON-2

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej*										
<i>ECHELON-2 (ab. konf. Iyer 2021)</i>	b/d ²⁴	Ogółem	29 (12,8)	226	54 (23,9)	226	0,47 (0,29; 0,77)	-0,11 (-0,18; -0,04)	10 (6; 25)	TAK
<i>ECHELON-2 (Horwitz 2019)</i>	b/d Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	65 (28,8)	226	96 (42,5)	226	0,55 (0,37; 0,81)	-0,14 (-0,22; -0,05)	8 (5; 20)	TAK
		W leczeniu choroby resztkowej lub progresji	59 (26,1)	226	94 (41,6)	226	0,50 (0,33; 0,74)	-0,15 (-0,24; -0,07)	7 (5; 15)	TAK
		Paliatywna radioterapia	10 (4,4)	226	8 (3,5)	226	1,26 (0,49; 3,26)	0,01 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
		Leczenie systemowe innych nowotworów	7 (3,1)	226	3 (1,3)	226	2,38 (0,61; 9,31)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	b/d Data odcięcia: 15.08.2018 r.	W leczeniu choroby resztkowej lub progresji u chorych, u których wystąpiło zdarzenie inne niż zgon	57 (25,2)	226	94 (41,6)	226	0,47 (0,32; 0,71)	-0,16 (-0,25; -0,08)	7 (4; 13)	TAK
Zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej w leczeniu choroby resztkowej lub progresji										
<i>ECHELON-2 (Horwitz 2019)</i>	b/d	Brentuksymab vedotin	23 (10,2)	226	49 (21,7)	226	0,41 (0,24; 0,70)	-0,12 (-0,18; -0,05)	9 (6; 20)	TAK
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Brentuksymab vedotin u chorych, u których wystąpiło zdarzenie inne niż zgon	21 (9,3)	226	48 (21,2)	226	0,38 (0,22; 0,66)	-0,12 (-0,18; -0,05)	9 (6; 20)	TAK
Zastosowania terapii konsolidacyjnej*										
		Ogółem	61 (27,0)	226	44 (19,5)	226	1,53 (0,98; 2,38)	0,08 (-0,002; 0,15)	n/d	NIE

²⁴ Nie przedstawiono mediany OBS dla tego punktu końcowego, przy czym określono że wyniki te dotyczą 5-letniego okresu obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy		BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ECHELON-2 (Horwitz 2019)	b/d Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Konsolidacyjna radioterapia		14 (6,2)	226	6 (2,7)	226	2,42 (0,91; 6,42)	0,04 (-0,002; 0,07)	n/d	NIE
		Konsolidacyjne przeszczepienie komórek macierzystych (SCT)	Ogółem	50 (22,1)	226	39 (17,3)	226	1,36 (0,85; 2,17)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
			Autologiczne	49 (21,7)	226	39 (17,3)	226	1,33 (0,83; 2,12)	0,04 (-0,03; 0,12)	n/d	NIE
			Allogeniczne	1 (0,4)	226	0 (0,0)	226	7,39 (0,15; 372,38)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE

*chorzy mogli otrzymywać więcej niż 1 rodzaj terapii przeciwnowotworowej

3.10.6.2. Czas do zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej

Wartość parametru HR w odniesieniu do zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej (HR: 0,75 (95% CI: 0,41; 0,78)) świadczy na korzyść grupy badanej tzn. leczenie BV+CHP wiąże się z istotnym statystycznie opóźnieniem czasu do zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej w porównaniu z CHOP.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18.
Czas do zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BV+CHP		CHOP		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas do zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej [mies.]								
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	b/d Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	n/o	226	n/o	226	0,57 (0,41; 0,78)	TAK

3.11. Ocena bezpieczeństwa BV+CHP vs CHOP na podstawie badania eksperymentalnego

Analizę bezpieczeństwa BV+CHP względem CHOP przeprowadzono na podstawie badania *ECHELON-2* (publikacja *Horwitz 2019*, dokument *EMA 2020*) względem następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (ang. *adverse events resulting in death*);
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related serious adverse events*);
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse event*);
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z leczeniem (ang. *treatment-related treatment emergent adverse event*);
- ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*);
- ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *serious treatment emergent adverse event*);
- zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*);
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse event*);
- parametry laboratoryjne;
- poprawa w skali ECOG.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) definiowano jako wystąpienie nowego zdarzenia (zdarzenia, którego nie odnotowano na początku badania) lub pogorszenie się objawu po zastosowaniu pierwszej dawki leku. Z kolei zdarzenia niepożądane mogły wystąpić przed rozpoczęciem badania.

Ponadto w niniejszym raporcie przedstawiono osobne rozdziały poświęcone profilowi bezpieczeństwa związanemu z gorączką neutropeniczną, neuropatią obwodową²⁵ czy profilem bezpieczeństwa uwzględniającym profilaktykę G-CSF. W odpowiedzi na nieco wyższy niż oczekiwany wskaźnik zakażeń w populacji ocenianej w ramach bezpieczeństwa,

²⁵ Częstość i nasilenie neuropatii obwodowej (PN) oceniano z zastosowaniem SMQ, czyli grupowania kilku preferowanych terminów słownika MedDRA w celu opisanego zagadnienia medycznego (ang. *Standardized MedDRA Query*).

zaobserwowany po przeglądzie wyników w ramach śródkresowej analizy nieskuteczności (ang. *futility analysis*), chorym zalecono profilaktyczne stosowanie G-CSF zgodnie z aktualnym wytycznymi ASCO i ESMO. Analiza bezpieczeństwa obejmowała ocenę wpływu pierwotnej profilaktyki G-CSF na neutropenię oraz związane z nią powikłania, w tym gorączkę neutropeniczną i zakażenia.

W dokumencie *EMA 2020* przedstawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze schematem CHP tj. cyklofosfamidem (C), doksorubicyną (H) i prednizonem (P) oraz związanych z brentuksymabem vedotin lub winkrystyną²⁶ (w zależności od grupy terapeutycznej). Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ogólnej oraz podgrupie chorych z sALCL. Odstąpiono od prezentowania wyników bezpieczeństwa dla populacji z PTCL o typie histologicznym innym niż sALCL.

Czas trwania leczenia był zbliżony w obydwu grupach. Mediana czasu leczenia w grupie BV+CHP wyniosła 18,1 tyg., a w grupie CHOP 18,0 tyg. W tym czasie mediana liczby otrzymanych cykli zarówno w grupie kontrolnej i badanej wyniosła 6,0 (zakres: 1; 8) cykli. W grupie BV+CHP i CHOP odpowiednio ok. 70% i ok. 62% chorych otrzymało 6 cykli leczenia. Z kolei 8 cykli leczenia otrzymało ok. 18% chorych w grupie BV+CHP i ok. 19% chorych w grupie CHOP.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono częstość występowania zdarzeń ogółem oraz częstość występowania poszczególnych zdarzeń tj. TEAE związanych z leczeniem, ciężkich TEAE oraz TEAE. Pozostałe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa opublikowane w dokumencie *EMA 2020* zaprezentowano w załączniku 7.3.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

²⁶ zdarzenia związane ze stosowaniem BV lub WIN w dokumencie *EMA 2020* określone jako *blinded study treatment*

3.11.1. Profil bezpieczeństwa

W populacji ocenianej w ramach analizy bezpieczeństwa dla daty odcięcia 15.08.2019 r. odnotowano 50 (22,4%) **zgonów** w grupie BV+CHP oraz 73 (32,3%) zgonów w grupie CHOP. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

W badaniu ECHELON-2 (publikacja Horwitz 2019) w grupie BV+CHP odnotowano 7 (3,1%) **zdarzeń prowadzących do zgonu**, a w grupie CHOP 9 (4,0%) zdarzeń prowadzących do zgonu. Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie. W dokumencie *EMA 2020* przedstawiona liczba **zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu** ogółem w grupie BV+CHP oraz CHOP wyniosła odpowiednio 8 (3,6%) oraz 16 (7,1%)²⁷. W dokumencie przedstawiono dodatkowo względem publikacji *Horwitz 2019* następujące zdarzenia: ALCL lub chłoniak z limfocytów *null-cell* prowadzący do zgonu (8 przypadków w grupie CHOP) oraz PTCL (typ nieokreślony) prowadzący do zgonu (1 przypadek w grupie BV+CHP). Autorzy zwrócili uwagę, że u 3 chorych w grupie kontrolnej zdarzenie niepożądane wystąpiło w czasie 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki CHOP, z kolei zgon odnotowano po okresie obejmującym analizę bezpieczeństwa.

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z BV odnotowano u 26,0% chorych w grupie BV+CHP, a ciężkie zdarzenia niepożądane związane z WIN stwierdzono u 19,9% chorych w grupie CHOP. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Z kolei **ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze schematem CHP** wystąpiły u 27,8% chorych w grupie BV+CHP oraz u 23,5% chorych w grupie CHOP. Różnica między grupami również nie była znamienna statystycznie.

Częstość występowania **zdarzeń niepożądanych związanych z brentuksymabem vedotin lub winkrystyną** (w zależności od grupy) wynosiła 90,1% chorych w ramieniu BV+CHP oraz u 85,4% chorych w ramieniu CHOP. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Zdarzenia niepożądane związane z BV prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 4,5% chorych w grupie BV+CHP, a zdarzenia niepożądane związane z WIN prowadzące

²⁷ W Tabeli 46 zdarzenia te opisano jako AE (ang. *adverse event*), z kolei w Tabeli 58 jako TEAE (ang. *treatment-emergent event*).

do przerwania leczenia odnotowano u 4,4% chorych w grupie CHOP. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z BV lub WIN odnotowano u 90,1% chorych w grupie BV+CHP oraz u 85,4% chorych w grupie CHOP. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Z kolei TEAE związane z CHP wystąpiły u 88,8% chorych w grupie BV+CHP oraz u 90,7% w grupie CHOP (brak różnicy znamiennej statystycznie).

Ciężkie zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia raportowano u 39,0% chorych w ramieniu BV+CHP oraz 38,5% chorych w ramieniu CHOP. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Zdarzenia niepożądane o ≥ 3 . stopniu nasilenia odnotowano u zbliżonego odsetka chorych w grupie BV+CHP i CHOP tj. odpowiednio u 65,9% i 64,6% chorych. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. **Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia** raportowano u 6,3% chorych w grupie BV+CHP oraz u 6,6% chorych w grupie CHOP (brak różnicy znamiennej statystycznie). U części chorych tj. 26,5% w ramieniu BV+CHP oraz 12,4% w ramieniu CHOP **zdarzenie niepożądane skutkowało opóźnieniem przyjęcia dawki BV lub WIN**. Różnica między grupami była istotna statystycznie. **Zredukowaną dawkę leku z powodu zdarzeń niepożądanych** zastosowano u 9,4% chorych w grupie badanej oraz u 10,6% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia odnotowano u 99,1% chorych w grupie BV+CHP oraz u 97,8% chorych w grupie CHOP. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Częstość występowania **TEAE o ≥ 3 . stopniu nasilenia** wyniosła 65,9% w grupie BV+CHP oraz 64,6% w grupie CHOP. Różnica między grupami również nie była znamienna statystycznie. U zbliżonego odsetka chorych w grupie badanej i kontrolnej zdarzenia **TEAE skutkowały przerwaniem leczenia** tj. kolejno u 6,3% oraz 6,6% chorych (brak różnicy istotnej statystycznie).

Poniższe tabele zawierają szczegółowe wyniki.

Tabela 19.
Profil bezpieczeństwa na podstawie badania *ECHELON-2*

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zgon											
<i>ECHELON-2</i> (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Zgony ogółem	50 (22,4)	223	73 (32,3)	226	0,61 (0,40; 0,92)	-0,10 (-0,18; -0,02)	10 (6; 50)	TAK
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu											
<i>ECHELON-2</i> (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu ogółem	7 (3,1)	223	9 (4,0)*	226	0,78 (0,29; 2,14)	-0,01 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
				8 (3,6)	223	16 (7,1)*	226	0,49 (0,20; 1,17)	-0,03 (-0,08; 0,01)	n/d	NIE
		sALCL	4 (2,5)	160	15 (9,7)	154	0,24 (0,08; 0,73)	-0,07 (-0,13; -0,02)	15 (8; 50)	TAK	
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem											
<i>ECHELON-2</i> (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z BV lub WIN ogółem**	58 (26,0)	223	45 (19,9)	226	1,41 (0,91; 2,20)	0,06 (-0,02; 0,14)	n/d	NIE
			Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z CHP ogółem	62 (27,8)	223	53 (23,5)	226	1,26 (0,82; 1,92)	0,04 (-0,04; 0,12)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem											
<i>ECHELON-2</i> (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Zdarzenia niepożądane związane z BV lub WIN ogółem***	201 (90,1)	223	193 (85,4)	226	1,56 (0,88; 2,77)	0,05 (-0,01; 0,11)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
			Zdarzenia niepożądane związane z BV lub WIN prowadzące do przerwania leczenia ogółem	10 (4,5)	223	10 (4,4)	226	1,01 (0,41; 2,49)	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
			Zdarzenia niepożądane związane z CHP prowadzące do przerwania leczenia ogółem	8 (3,6)	223	7 (3,1)	226	1,16 (0,41; 3,27)	0,00 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z leczeniem											
ECHELON-2 (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	TEAE związane z BV lub WIN ogółem	201 (90,1)	223	193 (85,4)	226	1,56 (0,88; 2,77)	0,05 (-0,01; 0,11)	n/d	NIE
			TEAE związane z CHP ogółem	198 (88,8)	223	205 (90,7)	226	0,81 (0,44; 1,50)	-0,02 (-0,08; 0,04)	n/d	NIE
		sALCL	TEAE związane z leczeniem ogółem ²⁸	143 (89,4)	160	129 (83,8)	154	1,63 (0,84; 3,16)	0,06 (-0,02; 0,13)	n/d	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane											
ECHELON-2 (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	87 (39,0)	223	87 (38,5)	226	1,02 (0,70; 1,49)	0,01 (-0,08; 0,10)	n/d	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia											
ECHELON-2 (Horwitz 2019)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem	87 (39,0)	223	87 (38,5)	226	1,02 (0,70; 1,49)	0,01 (-0,08; 0,10)	n/d	NIE

²⁸ W dokumencie EMA 2020 opisane jako ang. *related*. Brak informacji czy zdarzenie było związane z BV/WIN czy CHP, przy czym suma zdarzeń dla podgrupy non-sALCL i ALCL jest równa sumie zdarzeń związanych z BV/WIN dla populacji ogólnej.

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>		sALCL		51 (31,9)	160	55 (35,7)	154	0,84 (0,53; 1,35)	-0,04 (-0,14; 0,07)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane											
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Zdarzenia niepożądane ≥3. stopniu nasilenia ogółem	147 (65,9)	223	146 (64,6)	226	1,06 (0,72; 1,56)	0,01 (-0,07; 0,10)	n/d	NIE
			Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem [^]	14 (6,3) ^{^^}	223	15 (6,6) ^{^^^}	226	0,94 (0,44; 2,00)	-0,00 (-0,05; 0,04)	n/d	NIE
			Zdarzenia niepożądane prowadzące do opóźnienia przyjęcia dawki BV lub WIN ogółem	59 (26,5) [#]	223	28 (12,4)	226	2,54 (1,55; 4,17)	0,14 (0,07; 0,21)	8 (5; 15)	TAK
			Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki BV lub WIN ogółem	21 (9,4) ^{##}	223	24 (10,6) ^{###}	226	0,88 (0,47; 1,62)	-0,01 (-0,07; 0,04)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia											
<i>ECHELON-2 (Horwitz 2019)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	TEAE ogółem	221 (99,1)	223	221 (97,8)	226	2,50 (0,48; 13,02)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>		sALCL		159 (99,4)	160	150 (97,4)	154	4,24 (0,47; 38,37)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
<i>ECHELON-2 (Horwitz 2019)</i>		Ogółem	TEAE o ≥3. stopniu nasilenia ogółem	147 (65,9)	223	146 (64,6)	226	1,06 (0,72; 1,56)	0,01 (-0,07; 0,10)	n/d	NIE
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>		sALCL		94 (58,8)	160	98 (63,6)	154	0,81 (0,52; 1,28)	-0,05 (-0,16; 0,06)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Ogółem	TEAE prowadzące do przerwania leczenia ogółem	14 (6,3)	223	15 (6,6)	226	0,94 (0,44; 2,00)	-0,00 (-0,05; 0,04)	n/d	NIE

*u 1 chorego przyczyna zgonu nieznaną

**w dokumencie EMA 2020 określone jako *blinded study treatment-related*

***zdarzenia mogły być również związane z innymi lekami wchodzącymi w skład schematu leczenia

^chorzy, którzy przerwali leczenie brentuksymabem vedotin lub winkrystyną z powodu AE, mogli dalej stosować pozostałe leki ze schematu CHP. 4 chorych (1,8%) w ramieniu BV+CHP przerwało leczenie BV, a 5 chorych (2,2%) w grupie CHOP przerwało leczenie winkrystyną

^^dodatkowo 1 chory przerwał leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego (duszności o 3. stopniu nasilenia), które wystąpiło poza okresem obserwacji dla analizy bezpieczeństwa. Ponadto 2 chorych przerwało leczenie z powodu obwodowej neuropatii czuciowej. Wszystkie pozostałe zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia zgłoszono u 1 chorego

^^^2 chorych przerwało leczenie z powodu obwodowej neuropatii czuciowej. Wszystkie pozostałe zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia zgłoszono u 1 chorego

#najczęstszymi przyczynami opóźnienia podania BV w grupie BV+CHP były neutropenia (5%), zapalenie płuc (3%) i gorączka (2%). Pozostałe zdarzenia niepożądane powodujące opóźnienia podania dawki leku w ramieniu BV+CHP wystąpiły u ≤3 chorych

##najczęstszymi przyczynami redukcji dawki w grupie BV+CHP były obwodowa neuropatia czuciowa (5%) i obwodowa neuropatia ruchowa (2%). Pozostałe zdarzenia niepożądane powodujące redukcję dawki w ramieniu BV+CHP wystąpiły u ≤1 chorego

###najczęstszymi przyczynami redukcji dawki w ramieniu CHOP były obwodowa neuropatia ruchowa (4%), obwodowa neuropatia czuciowa (2%) i gorączka neutropeniczna (1%). Pozostałe zdarzenia niepożądane powodujące redukcję dawki w ramieniu CHOP wystąpiły u ≤1 chorego

3.11.2. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z leczeniem (ang. *treatment-related TEAE*)

Populacja ogólna

Zakażenia (AESI) wystąpiły u 18,4% chorych w grupie BV+CHP oraz u 22,6% chorych w grupie CHOP. Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie. Z kolei uszkodzenie wątroby (AESI) raportowano u 3,6% oraz 0,9% chorych odpowiednio w grupie BV+CHP oraz CHOP. Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie.

Populacja sALCL

Do najczęściej występujących TEAE związanych z leczeniem w grupie BV+CHP należały zaburzenia w obrębie: układu nerwowego (54,4% chorych), żołądka i jelit (51,3%) oraz krwi i układu chłonnego (43,8% chorych). Różnicę istotną statystycznie między grupami uzyskano jedynie w przypadku zaburzeń naczyniowych, która świadczyła na korzyść grupy badanej – częstość zdarzeń w grupie BV+CHP i CHOP wyniosła odpowiednio 2,5% i 8,4% chorych.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 20.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia związanych z leczeniem na podstawie badania ECHELON-2

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze												
ECHELON-2 (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Zakażenia – AESI	Dowolny	41 (18,4)	223	51 (22,6)	226	0,77 (0,49; 1,23)	-0,04 (-0,12; 0,03)	n/d	NIE
		sALCL	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem		19 (11,9)	160	27 (17,5)	154	0,63 (0,34; 1,19)	-0,06 (-0,13; 0,02)	n/d	NIE
			Zapalenie płuc (ang. <i>pneumonia</i>)		4 (2,5)	160	2 (1,3)	154	1,95 (0,35; 10,80)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
			Posocznica		1 (0,6)	160	2 (1,3)	154	0,48 (0,04; 5,33)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)												
ECHELON-2 (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) ogółem	Dowolny	0 (0,0)	160	0 (0,0)	154	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego												
ECHELON-2 (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	Dowolny	70 (43,8)	160	64 (41,6)	154	1,09 (0,70; 1,71)	0,02 (-0,09; 0,13)	n/d	NIE
			Neutropenia		50 (31,3)	160	50 (32,5)	154	0,95 (0,59; 1,52)	-0,01 (-0,12; 0,09)	n/d	NIE
			Gorączka neutropeniczna		17 (10,6)	160	13 (8,4)	154	1,29 (0,60; 2,75)	0,02 (-0,04; 0,09)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania												

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem	Dowolny	18 (11,3)	160	11 (7,1)	154	1,65 (0,75; 3,61)	0,04 (-0,02; 0,10)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego												
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	Dowolny	87 (54,4)	160	76 (49,4)	154	1,22 (0,79; 1,91)	0,05 (-0,06; 0,16)	n/d	NIE
			Obwodowa neuropatia czuciowa		73 (45,6)	160	58 (37,7)	154	1,39 (0,89; 2,18)	0,08 (-0,03; 0,19)	n/d	NIE
Zaburzenia serca												
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Zaburzenia serca ogółem	Dowolny	2 (1,3)	160	2 (1,3)	154	0,96 (0,13; 6,92)	-0,00 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe												
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Zaburzenia naczyniowe ogółem	Dowolny	4 (2,5)	160	13 (8,4)	154	0,28 (0,09; 0,87)	-0,06 (-0,11; -0,01)	17 (10; 100)	TAK
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia												
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	Dowolny	16 (10,0)	160	13 (8,4)	154	1,21 (0,56; 2,60)	0,02 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit												
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	Dowolny	82 (51,3)	160	77 (50,0)	154	1,05 (0,68; 1,64)	0,01 (-0,10; 0,12)	n/d	NIE
			Nudności		48 (30,0)	160	42 (27,3)	154	1,14 (0,70; 1,87)	0,03 (-0,07; 0,13)	n/d	NIE
			Biegunka		23 (14,4)	160	13 (8,4)	154	1,82 (0,89; 3,74)	0,06 (-0,01; 0,13)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
			Wymioty		28 (17,5)	160	17 (11,0)	154	1,71 (0,89; 3,27)	0,06 (-0,01; 0,14)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej												
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	Dowolny	32 (20,0)	160	34 (22,1)	154	0,88 (0,51; 1,52)	-0,02 (-0,11; 0,07)	n/d	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych												
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ogółem	Dowolny	1 (0,6)	160	0 (0,0)	154	7,12 (0,14; 358,94)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Ogółem	Uszkodzenie wątroby – AESI		8 (3,6)	223	2 (0,9)	226	4,17 (0,88; 19,85)	0,03 (-0,00; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej												
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	Dowolny	14 (8,8)	160	6 (3,9)	154	2,37 (0,88; 6,32)	0,05 (-0,00; 0,10)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych												
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	Dowolny	3 (1,9)	160	2 (1,3)	154	1,45 (0,24; 8,81)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych												
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem	Dowolny	14 (8,8)	160	6 (3,9)	154	2,37 (0,88; 6,32)	0,05 (-0,00; 0,10)	n/d	NIE

3.11.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Populacja ogólna

W dokumencie *EMA 2020* przedstawiono częstość występowania ciężkich TEAE specjalnego zainteresowania, do których należały zakażenia oraz uszkodzenie wątroby. Ciężkie zakażenia odnotowano u 16,6% chorych w grupie BV+CHP oraz u 10,6% chorych w grupie CHOP. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Z kolei ciężkie uszkodzenie wątroby raportowano u 0,4% chorych z ramienia BV+CHP, w grupie CHOP nieodnotowanego żadnego ciężkiego uszkodzenia wątroby. Różnica między grupami również nie była istotna statystycznie.

Populacja sALCL

Do najczęściej występujących ciężkich TEAE w grupie BV+CHP należały zdarzenia z kategorii: zaburzenia krwi i układu chłonnego (12,5%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (11,9%). Pozostałe zdarzenia w ramach głównych kategorii zdarzeń nie występowały częściej niż u 5% chorych. Różnicę istotną statystycznie świadczącą na niekorzyść interwencji kontrolnej (częstość zdarzeń w grupie BV+CHP i CHOP wyniosła odpowiednio 1,3% i 8,4%) odnotowano w przypadku nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy) ogółem.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 21.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie na podstawie badania *ECHELON-2*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze												
<i>ECHELON-2</i> (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Zakażenia – AESI	Dowolny	37 (16,6)	223	24 (10,6)	226	1,67 (0,97; 2,90)	0,06 (-0,00; 0,12)	n/d	NIE
		sALCL	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem		19 (11,9)	160	14 (9,1)	154	1,35 (0,65; 2,79)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE
			Zapalenie płuc (ang. <i>pneumonia</i>)		5 (3,1)	160	1 (0,6)	154	4,94 (0,57; 42,74)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
			Posocznica		2 (1,3)	160	3 (1,9)	154	0,64 (0,10; 3,87)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)												
<i>ECHELON-2</i> (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) ogółem	Dowolny	2 (1,3)	160	13 (8,4)	154	0,14 (0,03; 0,62)	-0,07 (-0,12; -0,02)	14 (8; 50)	TAK
Zaburzenia krwi i układu chłonnego												
<i>ECHELON-2</i> (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	Dowolny	20 (12,5)	160	20 (13,0)	154	0,96 (0,49; 1,86)	-0,00 (-0,08; 0,07)	n/d	NIE
			Neutropenia		5 (3,1)	160	6 (3,9)	154	0,80 (0,24; 2,66)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
			Gorączka neutropeniczna		14 (8,8)	160	12 (7,8)	154	1,13 (0,51; 2,54)	0,01 (-0,05; 0,07)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania												

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem	Dowolny	5 (3,1)	160	3 (1,9)	154	1,62 (0,38; 6,91)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego												
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	Dowolny	4 (2,5)	160	6 (3,9)	154	0,63 (0,17; 2,29)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
			Obwodowa neuropatia czuciowa		2 (1,3)	160	0 (0,0)	154	7,16 (0,45; 115,07)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia serca												
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Zaburzenia serca ogółem	Dowolny	5 (3,1)	160	4 (2,6)	154	1,21 (0,32; 4,59)	0,01 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe												
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Zaburzenia naczyniowe ogółem	Dowolny	2 (1,3)	160	3 (1,9)	154	0,64 (0,10; 3,87)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia												
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	Dowolny	8 (5,0)	160	4 (2,6)	154	1,97 (0,58; 6,69)	0,02 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit												
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	Dowolny	6 (3,8)	160	11 (7,1)	154	0,51 (0,18; 1,41)	-0,03 (-0,08; 0,02)	n/d	NIE
			Nudności		0 (0,0)	160	3 (1,9)	154	0,13 (0,01; 1,24)	-0,02 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
			Biegunka		1 (0,6)	160	1 (0,6)	154	0,96 (0,06; 15,52)	-0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
			Wymioty		0 (0,0)	160	2 (1,3)	154	0,13 (0,008; 2,08)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej												
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	Dowolny	1 (0,6)	160	1 (0,6)	154	0,96 (0,06; 15,52)	-0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych												
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ogółem	Dowolny	1 (0,6)	160	0 (0,0)	154	7,12 (0,14; 358,94)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Ogółem	Uszkodzenie wątroby – AESI		1 (0,4)	223	0 (0,0)	226	7,49 (0,15; 377,46)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej												
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	Dowolny	1 (0,6)	160	2 (1,3)	154	0,48 (0,04; 5,33)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych												
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	Dowolny	4 (2,5)	160	1 (0,6)	154	3,92 (0,43; 35,50)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych												
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem	Dowolny	0 (0,0)	160	1 (0,6)	154	0,13 (0,003; 6,56)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE

3.11.4. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Populacja ogólna

W grupie BV+CHP do najczęściej raportowanych TEAE o dowolnym stopniu nasilenia należały: nudności (46,2%), obwodowa neuropatia czuciowa (44,8%), biegunka (38,1%), neutropenia (38,1%) oraz zaparcia (28,7%). Różnicę istotną statystycznie odnotowano w przypadku biegunki – różnica na niekorzyść grupy badanej. Dla pozostałych TEAE o dowolnym stopniu nasilenia, które występowały u $\leq 26\%$ chorych różnicę istotną statystycznie odnotowano w przypadku wymiotów, które wstąpiły u 25,6% chorych w grupie BV+CHP oraz u 17,3% chorych w grupie CHOP. Różnicę istotną statystycznie odnotowano także w przypadku uszkodzeń wątroby ocenianych w ramach AESI (opisane poniżej).

W dokumencie *EMA 2020* przedstawiono również częstość występowania TEAE specjalnego zainteresowania, do których należały zakażenia, neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia oraz uszkodzenie wątroby. Zdarzenia te o dowolnym stopniu nasilenia wystąpiły w grupie CHP+BV oraz CHOP kolejno z następującą częstością: niedokrwistość (65,9% vs 58,8%)²⁹, neutropenia³⁰ (59,2% vs 58,0%), zakażenia (52,0% vs 45,1%), trombocytopenia (17,0% vs 12,8%)³¹ oraz uszkodzenie wątroby (9,0% vs 1,8%). Różnicę istotną statystycznie odnotowano w przypadku uszkodzenia wątroby – na niekorzyść grupy badanej.

Populacja sALCL

Profil bezpieczeństwa w populacji sALCL określono jako zgodny z profilem bezpieczeństwa dla populacji ogólnej.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

²⁹ W ramach oceny zdarzeń specjalnego zainteresowania (AESI) niedokrwistość oraz toksyczność związaną z niedokrwistością potwierdzoną w wynikach badań laboratoryjnych kwalifikowano jako wystąpienie niedokrwistości.

³⁰ W ramach oceny zdarzeń specjalnego zainteresowania (AESI) neutropenię oraz obniżenie liczby neutrofilów kwalifikowano jako wystąpienie neutropenii.

³¹ W ramach oceny zdarzeń specjalnego zainteresowania (AESI) trombocytopenię oraz obniżenie liczby płytek krwi kwalifikowano jako wystąpienie trombocytopenii.

Tabela 22.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania *ECHELON-2*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE ZAISTNIAŁE W TRAKCIE LECZENIA												
<i>ECHELON-2</i> (Horwitz 2019)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	TEAE ogółem	Dowolny	221 (99,1)	223	221 (97,8)	226	2,50 (0,48; 13,02)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
<i>ECHELON-2</i> (EMA 2020)		sALCL			159 (99,4)	160	150 (97,4)	154	4,24 (0,47; 38,37)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
<i>ECHELON-2</i> (EMA 2020)		Ogółem		1.	15 (6,7)	223	23 (10,2)	226	0,64 (0,32; 1,25)	-0,03 (-0,09; 0,02)	n/d	NIE
				2.	59 (26,5)	223	52 (23,0)	226	1,20 (0,78; 1,85)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d	NIE
				3.	77 (34,5)	223	67 (29,6)	226	1,25 (0,84; 1,86)	0,05 (-0,04; 0,14)	n/d	NIE
				4.	62 (27,8)	223	63 (27,9)	226	1,00 (0,66; 1,51)	-0,00 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
				5.	8 (3,6)	223	16 (7,1)	226	0,49 (0,20; 1,17)	-0,03 (-0,08; 0,01)	n/d	NIE
				<3.	74 (33,2)	223	75 (33,2)	226	1,00 (0,68; 1,48)	-0,00 (-0,09; 0,09)	n/d	NIE
<i>ECHELON-2</i> (Horwitz 2019)		sALCL		≥3.	147 (65,9)	223	146 (64,6)	226	1,06 (0,72; 1,56)	0,01 (-0,07; 0,10)	n/d	NIE
<i>ECHELON-2</i> (EMA 2020)					94 (58,8)	160	98 (63,6)	154	0,81 (0,52; 1,28)	-0,05 (-0,16; 0,06)	n/d	NIE
<i>ECHELON-2</i> (Horwitz 2019)	Ogółem	TEAE prowadzące do przerwania leczenia ogółem	Dowolny	14 (6,3)	223	15 (6,6)	226	0,94 (0,44; 2,00)	-0,00 (-0,05; 0,04)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS	
					n (%)	N	n (%)	N					
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze													
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	Dowolny	73 (45,6)	160	63 (40,9)	154	1,21 (0,77; 1,90)	0,05 (-0,06; 0,16)	n/d	NIE	
<i>ECHELON-2 (Horwitz 2019)</i>		Ogółem		≥3.	42 (18,8)	223	31 (13,7)	226	1,46 (0,88; 2,42)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE	
		sALCL		≥3.	23 (14,4)	160	17 (11,0)	154	1,35 (0,69; 2,64)	0,03 (-0,04; 0,11)	n/d	NIE	
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>		Ogółem	Zakażenia – AESI	Dowolny	116 (52,0)	223	102 (45,1)	226	1,32 (0,91; 1,91)	0,07 (-0,02; 0,16)	n/d	NIE	
			Ogółem	Zakażenia prowadzące do przerwania udziału w badaniu – AESI	Dowolny	2 (0,9)	223	4 (1,8)	226	0,50 (0,09; 2,77)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
			sALCL	Zapalenie płuc (ang. <i>pneumonia</i>)	Dowolny	9 (5,6)	160	3 (1,9)	154	3,00 (0,80; 11,30)	0,04 (-0,01; 0,08)	n/d	NIE
					≥3.	6 (3,8)	160	2 (1,3)	154	2,96 (0,59; 14,90)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
				Posocznica	Dowolny	3 (1,9)	160	3 (1,9)	154	0,96 (0,19; 4,84)	-0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
					≥3.	3 (1,9)	160	3 (1,9)	154	0,96 (0,19; 4,84)	-0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)													
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) ogółem	Dowolny	2 (1,3)	160	17 (11,0)	154	0,10 (0,02; 0,45)	-0,10 (-0,15; -0,05)	NNT=10 (7; 20)	TAK	
				≥3.	2 (1,3)	160	16 (10,4)	154	0,11 (0,02; 0,48)	-0,09 (-0,14; -0,04)	NNT=12 (8; 25)	TAK	

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego												
ECHELON-2 (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	Dowolny	86 (53,8)	160	81 (52,6)	154	1,05 (0,67; 1,63)	0,01 (-0,10; 0,12)	n/d	NIE
				≥3.	75 (46,9)	160	71 (46,1)	154	1,03 (0,66; 1,61)	0,01 (-0,10; 0,12)	n/d	NIE
ECHELON-2 (Horwitz 2019)		Ogółem	Neutropenia	Dowolny	85 (38,1)	223	85 (37,6)	226	1,02 (0,70; 1,50)	0,01 (-0,08; 0,09)	n/d	NIE
ECHELON-2 (EMA 2020)		sALCL			59 (36,9)	160	59 (38,3)	154	0,94 (0,60; 1,49)	-0,01 (-0,12; 0,09)	n/d	NIE
ECHELON-2 (EMA 2020)		Ogółem	Neutropenia – AESI*		132 (59,2)^	223	131 (58,0) ^{^^}	226	1,05 (0,72; 1,53)	0,01 (-0,08; 0,10)	n/d	NIE
ECHELON-2 (Horwitz 2019)		Ogółem	Neutropenia		≥3.	77 (34,5)	223	76 (33,6)	226	1,04 (0,70; 1,54)	0,01 (-0,08; 0,10)	n/d
ECHELON-2 (EMA 2020)		sALCL		54 (33,8)	160	53 (34,4)	154	0,97 (0,61; 1,55)	-0,01 (-0,11; 0,10)	n/d	NIE	
ECHELON-2 (Horwitz 2019)		Ogółem	Niedokrwistość	Dowolny	46 (20,6)	223	36 (15,9)	226	1,37 (0,85; 2,22)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
ECHELON-2 (EMA 2020)					Niedokrwistość – AESI**	147 (65,9)	223	133 (58,8)	226	1,35 (0,92; 1,98)	0,07 (-0,02; 0,16)	n/d
ECHELON-2 (Horwitz 2019)			Niedokrwistość	≥3.	30 (13,5)	223	23 (10,2)	226	1,37 (0,77; 2,45)	0,03 (-0,03; 0,09)	n/d	NIE
				Dowolny	41 (18,4)	223	33 (14,6)	226	1,32 (0,80; 2,17)	0,04 (-0,03; 0,11)	n/d	NIE
ECHELON-2 (EMA 2020)		sALCL	Gorączka neutropeniczna		Dowolny	20 (12,5)	160	16 (10,4)	154	1,23 (0,61; 2,48)	0,02 (-0,05; 0,09)	n/d
	≥3.			20 (12,5)	160	16 (10,4)	154	1,23 (0,61; 2,48)	0,02 (-0,05; 0,09)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
			Trombocytopenia – AESI***	Dowolny	38 (17,0)	223	29 (12,8)	226	1,40 (0,83; 2,35)	0,04 (-0,02; 0,11)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania												
ECHELON-2 (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem	Dowolny	46 (28,8)	160	36 (23,4)	154	1,32 (0,80; 2,19)	0,05 (-0,04; 0,15)	n/d	NIE
				≥3.	15 (9,4)	160	12 (7,8)	154	1,22 (0,55; 2,71)	0,02 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE
		Ogółem	Spadek apetytu	Dowolny	39 (17,5)	223	27 (11,9)	226	1,56 (0,92; 2,65)	0,06 (-0,01; 0,12)	n/d	NIE
			Hipokaliemia	Dowolny	27 (12,1)	223	18 (8,0)	226	1,59 (0,85; 2,98)	0,04 (-0,01; 0,10)	n/d	NIE
Zaburzenia psychiczne												
ECHELON-2 (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Bezsennaść	Dowolny	25 (11,2)	223	31 (13,7)	226	0,79 (0,45; 1,39)	-0,03 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego												
ECHELON-2 (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	Dowolny	104 (65,0)	160	99 (64,3)	154	1,03 (0,65; 1,64)	0,01 (-0,10; 0,11)	n/d	NIE
				≥3.	8 (5,0)	160	16 (10,4)	154	0,45 (0,19; 1,09)	-0,05 (-0,11; 0,00)	n/d	NIE
Ogółem		Obwodowa neuropatia czuciowa	Dowolny	100 (44,8)	223	92 (40,7)	226	1,18 (0,81; 1,72)	0,04 (-0,05; 0,13)	n/d	NIE	
sALCL			Dowolny	77 (48,1)	160	65 (42,2)	154	1,27 (0,81; 1,98)	0,06 (-0,05; 0,17)	n/d	NIE	
Ogółem			≥3.	8 (3,6)	223	6 (2,7)	226	1,36 (0,47; 4,00)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE	
sALCL			≥3.	5 (3,1)	160	4 (2,6)	154	1,21 (0,32; 4,59)	0,01 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
		Ogółem	Ból głowy	Dowolny	31 (13,9)	223	31 (13,7)	226	1,02 (0,59; 1,74)	0,00 (-0,06; 0,07)	n/d	NIE
			Zawroty głowy	Dowolny	28 (12,6)	223	20 (8,8)	226	1,48 (0,81; 2,71)	0,04 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE
Zaburzenia serca												
ECHELON-2 (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Zaburzenia serca ogółem	Dowolny	15 (9,4)	160	11 (7,1)	154	1,34 (0,60; 3,03)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
				≥3.	3 (1,9)	160	5 (3,2)	154	0,57 (0,13; 2,42)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe												
ECHELON-2 (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Zaburzenia naczyniowe ogółem	Dowolny	22 (13,8)	160	31 (20,1)	154	0,63 (0,35; 1,15)	-0,06 (-0,15; 0,02)	n/d	NIE
				≥3.	4 (2,5)	160	8 (5,2)	154	0,47 (0,14; 1,59)	-0,03 (-0,07; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia												
ECHELON-2 (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	Dowolny	58 (36,3)	160	55 (35,7)	154	1,02 (0,65; 1,62)	0,01 (-0,10; 0,11)	n/d	NIE
				≥3.	10 (6,3)	160	8 (5,2)	154	1,22 (0,47; 3,17)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
		Ogółem	Duszność	Dowolny	32 (14,3)	223	24 (10,6)	226	1,41 (0,80; 2,48)	0,04 (-0,02; 0,10)	n/d	NIE
			Kaszel	Dowolny	27 (12,1)	223	22 (9,7)	226	1,28 (0,70; 2,32)	0,02 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit												
ECHELON-2 (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	Dowolny	121 (75,6)	160	106 (68,8)	154	1,40 (0,86; 2,31)	0,07 (-0,03; 0,17)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
				≥3.	12 (7,5)	160	17 (11,0)	154	0,65 (0,30; 1,42)	-0,04 (-0,10; 0,03)	n/d	NIE
<i>ECHELON-2 (Horwitz 2019)</i>		Ogółem	Nudności	Dowolny	103 (46,2)	223	87 (38,5)	226	1,37 (0,94; 2,00)	0,08 (-0,01; 0,17)	n/d	NIE
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	sALCL	74 (46,3)			160	64 (41,6)	154	1,21 (0,77; 1,89)	0,05 (-0,06; 0,16)	n/d	NIE	
<i>ECHELON-2 (Horwitz 2019)</i>	Ogółem	≥3.		5 (2,2)	223	4 (1,8)	226	1,27 (0,34; 4,80)	0,00 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE	
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	sALCL			2 (1,3)	160	3 (1,9)	154	0,64 (0,10; 3,87)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE	
<i>ECHELON-2 (Horwitz 2019)</i>		Ogółem	Biegunka	Dowolny	85 (38,1)	223	46 (20,4)	226	2,41 (1,58; 3,67)	0,18 (0,10; 0,26)	NNH=5 (3; 10)	TAK
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	sALCL	55 (34,4)			160	34 (22,1)	154	1,85 (1,12; 3,05)	0,12 (0,02; 0,22)	NNH=8 (4; 50)	TAK	
<i>ECHELON-2 (Horwitz 2019)</i>	Ogółem	≥3.		13 (5,8)	223	2 (0,9)	226	6,93 (1,55; 31,09)	0,05 (0,02; 0,08)	NNH=20 (12; 50)	TAK	
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	sALCL			6 (3,8)	160	1 (0,6)	154	5,96 (0,71; 50,10)	0,03 (-0,00; 0,06)	n/d	NIE	
<i>ECHELON-2 (Horwitz 2019)</i>		Ogółem	Zaparcie	Dowolny	64 (28,7)	223	67 (29,6)	226	0,96 (0,64; 1,44)	-0,01 (-0,09; 0,07)	n/d	NIE
				≥3.	2 (0,9)	223	3 (1,3)	226	0,67 (0,11; 4,06)	-0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<i>ECHELON-2 (Horwitz 2019)</i>		sALCL	Wymioty	Dowolny	57 (25,6)	223	39 (17,3)	226	1,65 (1,04; 2,60)	0,08 (0,01; 0,16)	NNH=12 (6; 100)	TAK
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>					45 (28,1)	160	30 (19,5)	154	1,62 (0,95; 2,74)	0,09 (-0,01; 0,18)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
<i>ECHELON-2 (Horwitz 2019)</i>		Ogółem		≥3.	2 (0,9)	223	4 (1,8)	226	0,50 (0,09; 2,77)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>		sALCL			1 (0,6)	160	3 (1,9)	154	0,32 (0,03; 3,08)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
		Ogółem	Zapalenie jamy ustnej	Dowolny	27 (12,1)	223	27 (11,9)	226	1,02 (0,57; 1,79)	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej												
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>		sALCL	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	Dowolny	72 (45,0)	160	73 (47,4)	154	0,91 (0,58; 1,42)	-0,02 (-0,13; 0,09)	n/d	NIE
				≥3.	4 (2,5)	160	4 (2,6)	154	0,96 (0,24; 3,91)	-0,00 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
<i>ECHELON-2 (Horwitz 2019)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Łysienie	Dowolny	58 (26,0)	223	56 (24,8)	226	1,07 (0,70; 1,63)	0,01 (-0,07; 0,09)	n/d	NIE
				≥3.	0 (0,0)	223	3 (1,3)	226	0,14 (0,01; 1,31)	-0,01 (-0,03; 0,00)	n/d	NIE
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>			Wysypka	Dowolny	22 (9,9)	223	15 (6,6)	226	1,54 (0,78; 3,05)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych												
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ogółem	Dowolny	2 (1,3)	160	1 (0,6)	154	1,94 (0,17; 21,58)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
				≥3.	0 (0,0)	160	1 (0,6)	154	0,13 (0,003; 6,56)	0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Ogółem	Uszkodzenie wątroby – AESI	Dowolny	20 (9,0)	223	4 (1,8)	226	5,47 (1,84; 16,27)	0,07 (0,03; 0,11)	NNH=14 (9; 33)	TAK
				≥3.	2 (0,9)	223	1 (0,4)	226	2,04 (0,18; 22,62)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
			Uszkodzenie wątroby prowadzące do przerwania leczenia – AESI	Dowolny	0 (0,0)	223	0 (0,0)	226	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej												
ECHELON-2 (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	Dowolny	60 (37,5)	160	44 (28,6)	154	1,50 (0,93; 2,41)	0,09 (-0,01; 0,19)	n/d	NIE
				≥3.	2 (1,3)	160	2 (1,3)	154	0,96 (0,13; 6,92)	-0,00 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		Ogółem	Mialgia	Dowolny	24 (10,8)	223	19 (8,4)	226	1,31 (0,70; 2,47)	0,02 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych												
ECHELON-2 (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	Dowolny	17 (10,6)	160	12 (7,8)	154	1,41 (0,65; 3,05)	0,03 (-0,04; 0,09)	n/d	NIE
				≥3.	2 (1,3)	160	0 (0,0)	154	7,16 (0,45; 115,07)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania												
ECHELON-2 (Horwitz 2019)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Gorączka	Dowolny	58 (26,0)	223	42 (18,6)	226	1,54 (0,98; 2,41)	0,07 (-0,00; 0,15)	n/d	NIE
				≥3.	4 (1,8)	223	0 (0,0)	226	7,59 (1,06; 54,25)	0,02 (-0,00; 0,04)	n/d	NIE
			Zmęczenie	Dowolny	54 (24,2)	223	46 (20,4)	226	1,25 (0,80; 1,95)	0,04 (-0,04; 0,12)	n/d	NIE
				≥3.	2 (0,9)	223	4 (1,8)	226	0,50 (0,09; 2,77)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
ECHELON-2 (EMA 2020)			Astenia	Dowolny	26 (11,7)	223	16 (7,1)	226	1,73 (0,90; 3,33)	0,05 (-0,01; 0,10)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
			Obrzęk obwodowy	Dowolny	24 (10,8)	223	18 (8,0)	226	1,39 (0,73; 2,65)	0,03 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych												
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem	Dowolny	35 (21,9)	160	14 (9,1)	154	2,80 (1,44; 5,44)	0,13 (0,05; 0,21)	NNH=7 (4; 20)	TAK
				≥3.	4 (2,5)	160	2 (1,3)	154	1,95 (0,35; 10,80)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>		Ogółem	Zmniejszenie masy ciała	Dowolny	26 (11,7)	223	17 (7,5)	226	1,62 (0,85; 3,08)	0,04 (-0,01; 0,10)	n/d	NIE

*W ramach oceny zdarzeń specjalnego zainteresowania (AESI) neutropenię oraz obniżenie liczby neutrofilów kwalifikowano jako wystąpienie neutropenii

**W ramach oceny zdarzeń specjalnego zainteresowania (AESI) niedokrwistość oraz toksyczność związaną z niedokrwistością potwierdzoną w wynikach badań laboratoryjnych kwalifikowano jako wystąpienie niedokrwistości

***W ramach oceny zdarzeń specjalnego zainteresowania (AESI) trombocytopenię oraz obniżenie liczby płytek krwi kwalifikowano jako wystąpienie trombocytopenii

^U 16 (7,2%) chorych co najmniej 1 dawka leku została zmodyfikowana z powodu neutropenii, przy czym najczęściej modyfikacja dotyczyła opóźnienia przyjęcia leku, które raportowano u 12 (5,4%) chorych

^^U 11 (4,9%) chorych co najmniej 1 dawka leku została zmodyfikowana z powodu neutropenii, przy czym najczęściej modyfikacja dotyczyła opóźnienia przyjęcia leku, które raportowano u 9 (4,0%) chorych

3.11.5. Profil bezpieczeństwa związany z gorączką neutropeniczną i neuropatią obwodową

Gorączkę neutropeniczną o dowolnym stopniu nasilenia związaną z leczeniem raportowano u 17,5% chorych w grupie BV+CHP oraz u 14,6% chorych w grupie CHOP. Z kolei gorączka neutropeniczna o 3. stopniu nasilenia wystąpiła w grupie BV+CHP oraz CHOP odpowiednio u 15,7% oraz 11,5% chorych. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z PN³² odnotowano u 52,5% chorych w grupie BV+CHP oraz u 54,9% chorych w grupie CHOP. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Stopień nasilenia większości TEAE zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej wyniósł 1. Częstość występowania TEAE o 1. stopniu nasilenia w grupie badanej i kontrolnej wyniosła odpowiednio 33,6% i 38,9%. Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie. Ustąpienie objawów związanych z PN raportowano po okresie obserwacji, dla którego mediana wyniosła 17,0 tyg. (zakres: 0; 195 tyg.) w grupie BV+CHP oraz 11,4 tyg. (zakres: 0; 220 tyg.) w grupie CHOP.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

³² Częstość i nasilenie neuropatii obwodowej (PN) oceniano z zastosowaniem SMQ, czyli grupowania kilku preferowanych terminów słownika MedDRA w celu opisanego zagadnienia medycznego (ang. *Standardized MedDRA Query*).

Tabela 23.
Profil bezpieczeństwa związany z gorączką neutropeniczną na podstawie badania ECHELON-2

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
Gorączka neutropeniczna związana z leczeniem												
ECHELON-2 (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Gorączka neutropeniczna związana z leczeniem	Dowolny	39 (17,5)	223	33 (14,6)	226	1,24 (0,75; 2,06)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE
				3.	35 (15,7)	223	26 (11,5)	226	1,43 (0,83; 2,47)	0,04 (-0,02; 0,11)	n/d	NIE
				4.	4 (1,8)	223	6 (2,7)	226	0,67 (0,19; 2,41)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
				5.	0 (0,0)	223	1 (0,4)	226	0,14 (0,003; 6,91)	-0,00 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Gorączka neutropeniczna zaistniała w trakcie leczenia												
ECHELON-2 (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Gorączka neutropeniczna	Dowolny	41 (18,4)	223	33 (14,6)	226	1,32 (0,80; 2,17)	0,04 (-0,03; 0,11)	n/d	NIE
				3.	36 (16,1)	223	26 (11,5)	226	1,48 (0,86; 2,55)	0,05 (-0,02; 0,11)	n/d	NIE
				4.	5 (2,2)	223	6 (2,7)	226	0,84 (0,25; 2,80)	-0,00 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
				5.	0 (0,0)	223	1 (0,4)	226	0,14 (0,003; 6,91)	-0,00 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
				4.	1 (0,4)	223	0 (0,0)	226	7,49 (0,15; 377,46)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
TEAE związane z PN												

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
ECHELON-2 (Horwitz 2019)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	TEAE związane z PN	Dowolny	117 (52,5)	223	124 (54,9)	226	0,91 (0,63; 1,32)	-0,02 (-0,12; 0,07)	n/d	NIE
				1.	75 (33,6)	223	88 (38,9)	226	0,79 (0,54; 1,17)	-0,05 (-0,14; 0,04)	n/d	NIE
				2.	33 (14,8)	223	26 (11,5)	226	1,34 (0,77; 2,32)	0,03 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
				3.	8 (3,6)	223	10 (4,4)	226	0,80 (0,31; 2,08)	-0,01 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
				4.	1 (0,4)	223	0 (0,0)	226	7,49 (0,15; 377,46)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE

3.12. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

3.12.1. Ocena na podstawie dokumentu *EMA 2020*

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie danych z dokumentu *EMA 2020*.

W badaniu *ECHELON-2* prawie wszyscy chorzy z obu grup doświadczyli 1 TEAE dowolnego stopnia w (99% BV+CHP vs 98% CHOP). Najczęściej zgłaszanymi TEAE w obu ramionach były nudności, obwodowa neuropatia czuciowa, biegunka, neutropenia, zaparcia, łysienie, gorączka i wymioty, występujące u ponad 25% chorych.

Częstość występowania co najmniej jednego TEAE ≥ 3 . stopnia oraz co najmniej 1 SAE była podobna w obu grupach terapeutycznych i wynosiła odpowiednio: 66% vs 65% (BV+CHP vs CHOP) oraz 39% vs 38% (BV+CHP vs CHOP). W obu ramionach badania TEAE (związanymi z BV lub winkrystyną) ≥ 3 . stopnia, zgłaszanymi u $\geq 10\%$ chorych była neutropenia i gorączka neutropeniczna. Neutropenia, gorączka neutropeniczna oraz zakażenia ≥ 3 . stopnia występowały z wyższą częstością u chorych w wieku ≥ 65 lat. Podania dawki BV były opóźniane z powodu zdarzeń niepożądanych u 26% chorych, natomiast dawki winkrystyny podano z opóźnieniem 12% chorych. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki BV oraz winkrystyny wystąpiły odpowiednio u 9% i 11% chorych. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania stosowania badanego leku zaobserwowano u 6% (BV+CHP) i 7% (CHOP).

Profil bezpieczeństwa przedstawiony w badaniu *ECHELON-2* dla ramienia BV+CHP był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa dla brentuksymabu vedotin. Nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. W całej badanej populacji podczas leczenia BV+CHP wykazano częstość, rodzaj i ciężkość zdarzeń niepożądanych porównywalną z leczeniem CHOP, toksyczność BV+CHP uważa się za możliwą do kontrolowania.

Wykazano klinicznie istotny wpływ leczenia BV+CHP na PFS w porównaniu z leczeniem CHOP w całej populacji badania *ECHELON-2* (HR=0,71 (0,54; 0,93), p=0,011), uwidoczniony przez wskaźniki PFS po 1 roku (71,7% BV+CHP vs 58,2% CHOP) oraz 2 latach (61,4% BV+CHP vs 47,4% CHOP). Wyniki te uznano za napędzane przez dominującą grupę z chorobą sALCL. Korzyści względem PFS podczas leczenia BV+CHP obserwowano

u chorych na sALCL ALK+ (HR=0,29, nominalna wartość $p=0,01$) oraz ALK- (HR=0,65, nominalna wartość $p=0,02$). U chorych na sALCL zaobserwowano ponadto korzystniejszy odsetek występowania CR (71% BV+CHP vs 53,2% CHOP) oraz korzystniejszą estymacją punktową występowania OS (HR=0,54 (0,34-0,87)) w analizie podgrup.

Do ograniczeń zaliczyć można fakt, iż populacja badania *ECHELON-2* nie reprezentuje pełnej populacji docelowej (PTCL CD30+) ze względu na fakt, iż szacunkowo sALCL stanowi ok. 15% PTCL, jednakże z powodu wymogu zawartego w protokole badania dotyczącego włączenia $75\pm 5\%$ chorych z sALCL, jest on nadreprezentowany w populacji ITT.

Badanie *ECHELON-2* nie obejmowało wystarczającej liczby chorych, aby wyciągnąć wnioski na temat korzyści z leczenia BV+CHP w różnych badanych jednostkach PTCL innych niż sALCL. W konsekwencji oznaczenia ograniczały się do chorych z sALCL.

Podsumowując, leczenie chorych z sALCL skojarzeniem brentuksymabu vedotin z CHP wykazuje klinicznie istotny wpływ na PFS. Profil bezpieczeństwa jest możliwy do kontrolowania oraz zgodny z dobrze poznanym profilem preparatu Adcetris® w skojarzeniu z chemioterapią.

Europejska Agencja Leków w dokumencie *EMA 2020* ocenia ogólny stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Adcetris® jako pozytywny.

3.13. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej opublikowane na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- ChPL Adcetris® [*ChPL Adcetris®*];
- PRAC³³ [*PRAC 2013, PRAC 2013b, PRAC 2015a, PRAC 2016b, PRAC 2016d, PRAC 2017, PRAC 2020*];
- FDA 2019 [*FDA 2019*];

³³ Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii.

- dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków [ADRRReports 2020];
- dane ze strony internetowej WHO UMC [WHO UMC 2020].

3.13.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

3.13.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

U chorych leczonych produktem Adcetris® może nastąpić reaktywacja wirusa Johna Cunninghama (JC) powodująca postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) i zgon. Chorzy powinni być objęci ścisłą obserwacją dotyczącą wystąpienia nowych lub nasilenia przedmiotowych lub podmiotowych objawów neurologicznych, zaburzeń funkcji poznawczych lub zachowań, które mogą sugerować PML. W przypadku każdego podejrzenia PML należy wstrzymać podawanie produktu Adcetris®. Ujemny wynik badania na obecność wirusa JC nie wyklucza PML. W przypadku potwierdzenia rozpoznania PML należy na stałe przerwać podawanie produktu Adcetris®. Lekarze powinni być szczególnie wyczuleni na objawy sugerujące PML, których chory może nie zauważyć (np. zaburzenia funkcji poznawczych, neurologicznych lub psychicznych).

Zapalenie trzustki

U chorych leczonych produktem Adcetris® obserwowano ostre zapalenie trzustki łącznie z przypadkami zgonów. 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 chorych leczonych produktem Adcetris® zgłaszano przypadki działania toksycznego na płuca, w tym zapalenia płuc, śródmiąższowych chorób płuc i zespołu ostrej niewydolności oddechowej. W przypadku pojawienia się lub nasilenia istniejących objawów ze strony płuc (np. kaszel, duszność), należy niezwłocznie przeprowadzić ocenę diagnostyczną, a chorych objąć właściwym leczeniem. Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Adcetris® w trakcie przeprowadzania oceny diagnostycznej oraz do uzyskania poprawy objawowej.

Ciężkie zakażenia i zakażenia oportunistyczne

U chorych leczonych produktem Adcetris® zgłaszano ciężkie zakażenia, tj. zapalenie płuc, bakteriami gronkowcowa, posocznica/wstrząs septyczny (w tym przypadki śmiertelne) i półpasiec, cytomegalia (lub nawrót zakażenia wirusem CMV) oraz zakażenia oportunistyczne, tj. zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci* i zakażenie drożdżakowe jamy ustnej. Chorzy podczas leczenia powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją w zakresie pojawienia się ewentualnych ciężkich lub oportunistycznych zakażeń.

Reakcje związane z podaniem wlewu

Zgłaszano bezpośrednie i opóźnione reakcje związane z podaniem wlewu, jak również reakcje anafilaktyczne.

W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznych podawanie produktu Adcetris® należy niezwłocznie i całkowicie przerwać oraz zastosować odpowiednie leczenie. Reakcje związane z podaniem wlewu zdarzają się częściej i są bardziej nasilone u chorych z przeciwciałami przeciwko brentuksymabowi.

Zespół rozpadu guza

Po podaniu produktu Adcetris® zgłaszano zespół rozpadu guza (ang. *tumor lysis syndrome*, TLS). Ryzyko TLS zagraża chorym z guzami szybko proliferującymi i obciążonym dużą masą guza. Tacy chorzy powinni być objęci ścisłą obserwacją i leczeni zgodnie z najlepszą praktyką medyczną.

Neuropatia obwodowa

Produkt Adcetris® może powodować neuropatię obwodową, zarówno czuciową, jak i ruchową. Neuropatia obwodowa wywołana podaniem produktu Adcetris® zwykle jest skutkiem kumulacyjnej ekspozycji na ten produkt leczniczy i w większości przypadków jest odwracalna. Chorzy, u których pojawiają się nowe objawy neuropatii obwodowej lub występuje nasilenie już istniejących, mogą wymagać opóźnienia podania leku lub zmniejszenia jego dawki bądź przerwania leczenia.

Toksyczność hematologiczna

Po leczeniu produktem Adcetris® może wystąpić niedokrwistość 3. lub 4. stopnia, trombocytopenia i długotrwała (≥ 1 tydzień) neutropenia 3. lub 4. stopnia. Należy monitorować morfologię krwi przed podaniem każdej dawki tego produktu leczniczego.

Gorączka neutropeniczna

U pacjentów leczonych produktem Adcetris® zgłaszano gorączkę neutropeniczną (gorączka z nieznaną przyczyną bez klinicznie lub mikrobiologicznie udokumentowanego zakażenia z bezwzględną liczbą neutrofilii $<1,0 \times 10^9/l$, gorączka $\geq 38,5$ °C). Należy monitorować morfologię krwi przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego. W razie pojawienia się gorączki neutropenicznej należy leczyć ją zgodnie z najlepszą praktyką medyczną.

Zespół Stevens-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielenie naskórka

Po podaniu produktu Adcetris® zgłaszano wystąpienie zespołu Stevens-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS) i toksycznego martwiczego oddzielenia naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN). Odnotowano przypadki śmiertelne. W przypadku wystąpienia zespołu SJS lub TEN należy przerwać podawanie produktu Adcetris® oraz zastosować odpowiednie leczenie.

Powikłania żołądkowo-jelitowe

U chorych 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. W przypadku pojawienia się nowych lub nasilenia istniejących objawów ze strony żołądka i jelit należy niezwłocznie przeprowadzić ocenę diagnostyczną i zapewnić właściwe leczenie.

Hepatotoksyczność

U chorych leczonych produktem Adcetris® zgłaszano przypadki toksycznego działania na wątrobę objawiającego się zwiększoną aktywnością ALAT i AspAT. Ponadto wystąpiły ciężkie przypadki hepatotoksyczności, niektóre zakończone zgonem. Przed rozpoczęciem leczenia BV należy wykonać testy czynności wątroby, u chorych leczonych BV regularnie monitorować czynność wątroby. U chorych, u których wystąpiło toksyczne działanie na wątrobę może być konieczne opóźnienie podania, dostosowanie dawki lub przerwanie podawania produktu Adcetris®.

Hiperglikemia

U każdego chorego, u którego wystąpiła hiperglikemia należy ściśle monitorować stężenie glukozy w surowicy. W razie potrzeby, należy stosować leczenie przeciwcukrzycowe.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Dostępne dane wskazują, że ciężkie zaburzenia czynności nerek, zaburzenia czynności wątroby oraz niskie stężenia albuminy w osoczu mogą mieć wpływ na klirens MMAE.

Skórny chłoniak T-komórkowy CD30+

Produkt leczniczy Adcetris® należy stosować ostrożnie u chorych z chłoniakiem skórnym T-komórkowym CD30+, po dokładnym rozważeniu stosunku potencjalnego ryzyka do korzyści w każdym indywidualnym przypadku.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować dwie skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia produktem Adcetris® oraz w ciągu 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Brak danych dotyczących stosowania produktu Adcetris® u kobiet w okresie ciąży. Produktu Adcetris® nie należy stosować w okresie ciąży z wyjątkiem, gdy potencjalne korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. Jeśli zachodzi potrzeba leczenia kobiety w ciąży, należy wyraźnie poinformować ją o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Brak danych dotyczących przenikania brentuksymabu vedotin lub jego metabolitów do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu leczniczego biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Zaleca się, aby mężczyźni leczeni tym produktem leczniczym Adcetris® zamrozili próbki nasienia przed rozpoczęciem leczenia. Wskazane jest, aby mężczyźni leczeni tym produktem powstrzymali się od reprodukcji podczas leczenia i do 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Adcetris® wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (np. zawroty głowy).

3.13.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$) oraz o częstości nieznannej (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Adcetris®.

Tabela 24.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Adcetris®

	Brentuksymab vedotin	
	Działania niepożądane*	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie**, zakażenie górnych dróg oddechowych	Bardzo częste
	Zapalenie płuc, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, posocznica/wstrząs septyczny, półpasiec	Częste
	Zakażenie wirusem opryszczki, zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Niezbyt częste
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia**, niedokrwistość, gorączka neutropeniczna	Bardzo częste
	Trombocytopenia	Częste
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje anafilaktyczne poprzetoczeniowe	Niezbyt częste
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu	Bardzo częste
	Hiperglikemia	Częste
	Zespół rozpadu guza	Niezbyt częste
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	Bardzo częste
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa, obwodowa neuropatia ruchowa**, zawroty głowy	Bardzo częste
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel, duszność	Bardzo częste
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, zaparcia, wymioty, biegunka, ból brzucha, zapalenie jamy ustnej	Bardzo częste
	Ostre zapalenie trzustki	Niezbyt częste
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej/asparaginianowej (AIAT/AspAT)	Częste
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie, wysypka**	Bardzo częste
	Świąd	Częste
	Zespół Stevens-Johnsona***	Niezbyt częste
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból kości, ból stawów, ból mięśni, ból pleców	Bardzo częste

	Brentuksymab vedotin	
	Działania niepożądane*	Częstość występowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie, gorączka	Bardzo częste
	Reakcje związane z podaniem wlewu**, dreszcze	Częste
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała	Bardzo częste

*w tabeli przedstawiono jedynie działania niepożądane rejestrowane dla terapii skojarzonej

**stanowi zbiór zalecanych terminów

***w schemacie terapii skojarzonej nie zgłaszano występowania toksycznej nekrolyzy naskórka

3.13.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Neutropenia i gorączka neutropeniczna

W badaniach klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Adcetris® w terapii skojarzonej wystąpienie neutropenii spowodowało opóźnienie podania dawki u 19% chorych. Występowanie neutropenii 3. stopnia zaobserwowano u 17% chorych, a występowanie neutropenii 4. stopnia zaobserwowano u 41%. U 2% chorych konieczne było zmniejszenie dawki, natomiast u <1% chorych przerwano podawanie ≥ 1 badanych leków z powodu wystąpienia neutropenii.

Wystąpienie gorączki neutropenicznej zaobserwowano u 20% chorych, u których nie zastosowano profilaktyki pierwotnej ze wspomaganie G-CSF. Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 13% chorych, u których zastosowano profilaktykę pierwotną ze wspomaganie G-CSF.

Zakażenia ciężkie i zakażenia oportunistyczne

W badaniach klinicznych dotyczących produktu leczniczego Adcetris® w terapii skojarzonej zakażenia ciężkie, w tym zakażenia oportunistyczne, wystąpiły u 15% chorych. Posocznica, posocznica neutropeniczna, wstrząs septyczny lub bakteriemia wystąpiły u 4% chorych. Najczęściej zgłaszanymi zakażeniami oportunistycznymi były zakażenia wirusem *Herpes*.

Neuropatia obwodowa

W badaniu klinicznym dotyczącym produktu leczniczego Adcetris® w terapii skojarzonej z AVD wystąpienie neuropatii związanej z leczeniem zaobserwowano u 67% chorych, obwodowa neuropatia ruchowa wystąpiła u 11% chorych. Wystąpienie neuropatii obwodowej spowodowało przerwanie leczenia u 7% chorych, zmniejszenie dawki u 21% chorych i opóźnienie podania dawki u 1% chorych. U chorych, u których wystąpiła neuropatia obwodowa, mediana czasu do wystąpienia neuropatii obwodowej wynosiła 8 tygodni. U chorych, u których przerwano leczenie z powodu neuropatii obwodowej, mediana

otrzymanej liczby dawek produktu Adcetris® w skojarzeniu z AVD (BV+AVD) przed przerwaniem podawania co najmniej jednego z badanych leków wynosiła 8 dawek. Spośród chorych, u których wystąpiła neuropatia obwodowa, mediana czasu obserwacji od zakończenia leczenia do przeprowadzenia ostatniej oceny wynosiła około 91 tygodni. W momencie przeprowadzania ostatniej oceny u 76% chorych, u których wystąpiła neuropatia obwodowa, doszło do ustąpienia lub złagodzenia jej objawów. Mediana czasu od wystąpienia objawów neuropatii obwodowej do ich ustąpienia lub złagodzenia wynosiła 10 tygodni (zakres od 0 do 139 tygodni). W badaniu klinicznym dotyczącym produktu leczniczego Adcetris® w terapii skojarzonej z CHP, wystąpienie neuropatii w trakcie leczenia zaobserwowano u 52% chorych, a obwodowa neuropatia ruchowa wystąpiła u 9% chorych. Wystąpienie neuropatii obwodowej spowodowało przerwanie leczenia u 1% chorych, zmniejszenie dawki u 7% i opóźnienie podania dawki u <1% chorych. U chorych, u których wystąpiła neuropatia obwodowa, mediana czasu do wystąpienia neuropatii obwodowej wyniosła 9,1 tygodni. U chorych, u których przerwano leczenie z powodu neuropatii obwodowej, mediana otrzymanej liczby dawek produktu Adcetris® w skojarzeniu z CHP (BV+CHP) przed przerwaniem podawania co najmniej jednego z badanych leków wynosiła 5 dawek. Spośród chorych, u których wystąpiła neuropatia obwodowa, mediana czasu obserwacji od zakończenia leczenia do przeprowadzenia ostatniej oceny wynosiła około 177 tygodni. W momencie przeprowadzania ostatniej oceny u 64% chorych, u których wystąpiła neuropatia obwodowa, doszło do ustąpienia lub złagodzenia jej objawów. Mediana czasu od wystąpienia objawów neuropatii obwodowej do ich ustąpienia lub złagodzenia wynosiła 19,0 tygodni (zakres od 0 do 205 tygodni).

Reakcje związane z podaniem wlewu

Reakcje związane z podaniem wlewu, tj. ból głowy, wysypka, ból pleców, wymioty, dreszcze, nudności, duszność, świąd, ból w miejscu wlewu i gorączka, zaobserwowano u 8% chorych. Zgłaszano reakcje anafilaktyczne. Objawy reakcji anafilaktycznej mogą obejmować m.in.: pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie i skurcz oskrzeli.

Immunogenność

W badaniach klinicznych chorych badano okresowo na obecność przeciwciał przeciwko BV za pomocą czułego elektrochemiluminescencyjnego testu immunologicznego. Większą częstość występowania reakcji związanych z podaniem wlewu obserwowano u chorych z przeciwciałami przeciwko BV względem chorych z przemijającym wynikiem dodatnim lub ujemnym. Obecność przeciwciał przeciwko BV nie korelowała z klinicznie istotnym

zmniejszeniem stężenia BV w surowicy i nie powodowała zmniejszenia skuteczności. Choć obecność przeciwciał niekoniecznie prognozuje wystąpienie reakcji związanych z podaniem wlewu, większą częstość reakcji związanych z podaniem wlewu obserwowano u chorych z ciągle utrzymującym się dodatnim wynikiem przeciwciał przeciwko lekowi (ang. *anti-treatment antibodies*, ATA) względem chorych z przemijającym wynikiem dodatnim i bez wyniku dodatniego ATA.

Chorzy w podeszłym wieku

U chorych w podeszłym wieku (≥ 60 lat, 21%) zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością we wszystkich ramionach badania. Zgłaszano więcej poważnych zdarzeń niepożądanych i modyfikacji dawki (w tym opóźnienie podania dawki, zmniejszenie dawki i przerwanie leczenia) w porównaniu z całą badaną populacją. Zaawansowany wiek stanowił czynnik ryzyka dla gorączki neutropenicznej w obu ramionach badania. U chorych w podeszłym wieku, u których zastosowano profilaktykę pierwotną ze wspomaganie G-CSF, neutropenia i gorączka neutropeniczna występowały rzadziej niż u tych, u których nie zastosowano pierwotnej profilaktyki ze wspomaganie G-CSF.

3.13.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC

Odnaleziono 7³⁴ dokumentów wydanych przez PRAC odnoszących się do bezpieczeństwa produktu leczniczego Adcetris® (brentuksymabu vedotin).

W 2 dokumentach PRAC z 2013 roku zwracano uwagę na przypadki toksyczności dotyczącej płuc u chorych stosujących produkt leczniczy Adcetris®. Toksyczność dotycząca płuc dotyczyła 20 przypadków raportowanych w EudraVigilance oraz w opublikowanej literaturze. Komisja zauważyła, że wszystkie przypadki, z wyjątkiem jednego z literatury, były przypadkami w badaniach klinicznych. Rozpoznanie toksyczności płucnej zostało potwierdzone technikami obrazowymi i histologicznymi, dwa przypadki zakończyły się zgonem. Komisja zadecydowała,

³⁴ Łącznie w wyniku przeszukania zidentyfikowano 33 dokumenty wydane przez PRAC. Jednakże w niniejszym rozdziale dokonano opisu dokumentów zawierających informacje dotyczące bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin, odstąpiono od opisu dokumentów zawierających informacje dotyczące rozszerzenia wskazania do leczenia, warunkowego odnowienia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub ogólnego rozszerzenia informacji zawartych w ChPL Adcetris® na podstawie nowo opublikowanych (w odpowiednich latach) badań.

że należy dokładniej scharakteryzować rolę wcześniejszego leczenia bleomycyną [PRAC 2013b]. Podmiot odpowiedzialny został poproszony o uwzględnienie toksyczności płucnej jako ostrzeżenia w informacji o produkcie, a także aktualizacji RMP w celu uwzględnienia ryzyka [PRAC 2013].

Z kolei w dokumencie z 2015 [PRAC 2015a] komisja zadecydowała, że podmiot odpowiedzialny powinien w ciągu 90 dni przedłożyć dalsze informacje dotyczące wystąpienia hepatotoksyczności i odpowiednio zaktualizować ChPL produktu leczniczego Adcetris®. Podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić w kolejnym raporcie PSUR szczegółowe omówienie przypadków zmniejszenia/utruty masy ciała oraz przypadków bólu brzucha.

Dwa dokumenty PRAC z 2016 roku dotyczyły aktualizacji ChPL w celu dodania ostrzeżenia o hepatotoksyczności. Aktualizacji ChPL o dodanie ostrzeżenia o powikłaniach żołądkowo-jelitowych. Zaktualizowania ostrzeżenia dotyczącego toksyczności płucnej, zawierającego przykłady rozpoznania toksyczności płucnej oraz uwzględnienia w ChPL danych z kluczowych badań fazy II. Plan zarządzania ryzykiem został odpowiednio zaktualizowany [PRAC 2016b, PRAC 2016d].

W dokumencie z 2017 roku na podstawie dostępnych informacji raportowanych w EudraVigilance, badań klinicznych i literaturze oraz znanego związku brentuksymabu vedotin z zakażeniami, Komisja PRAC zaleciła dodanie ostrzeżenia o reaktywacji cytomegalowirusa (CMV) do ChPL w celu upewnienia się, że podczas leczenia brentuksymabem vedotin chorzy są uważnie monitorowani pod kątem wystąpienia tego poważnego i oportunistycznego zakażenia. Ponadto rekomenduje się dodanie zakażeń lub reaktywacji wirusa CMV jako działanie niepożądane występujące niezbyt często [PRAC 2017].

Zidentyfikowano również dokument PRAC z 2020 roku zawierający informacje dla BV związane z koniecznością uaktualnienia ChPL Adcetris®, aby uwzględnić wynacznienie w miejscu infuzji jako działanie niepożądane o częstości „nieznanej”. Komisja wskazuje również na konieczność przedstawienia przez podmiot odpowiedzialny szczegółowego zbiorczego przeglądu przypadków polineuropatii demielinizacyjnych, przedstawienia dyskusji na temat artykułu *Fargeot 2020* oraz przedstawienia dyskusji na temat prawdopodobnego mechanizmu powstawania wraz z propozycją aktualizacji informacji o produkcie i stosownych środkach minimalizacji ryzyka. Podmiot odpowiedzialny powinien również przedstawić zbiorczy przegląd przypadków chorób ucha oraz zbiorczą analizę przypadków występowania bólu w miejscu infuzji. Rekomenduje się weryfikację terminów związanych z wynacznieniem

w miejscu infuzji wraz z propozycją aktualizacji informacji o produkcie, jeśli to konieczne [PRAC 2020].

3.13.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA

W dokumencie FDA wydanym w 2019 roku wskazano następujące specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności związane ze stosowaniem produktu leczniczego Adcetris® (brentuksymab vedotin):

Neuropatia obwodowa

Leczenie produktem Adcetris® powoduje obwodową neuropatię głównie czuciową. Zgłaszano również przypadki obwodowej neuropatii ruchowej. Neuropatia obwodowa ma charakter kumulacyjny. Mediana czasu do wystąpienia neuropatii dowolnego stopnia wynosiła 3 miesiące (zakres 0–12). Spośród chorych, u których wystąpiła neuropatia, 62% całkowicie wyleczono, 24% uzyskało częściową poprawę, u 14% nie nastąpiła żadna poprawa. Mediana czasu od początku wystąpienia neuropatii dowolnego stopnia do jej ustąpienia lub poprawy wynosiła 5 miesięcy (zakres 0-45). Spośród chorych, którzy zgłosili neuropatię, u 38% stwierdzono jej resztkową postać w czasie ostatniej oceny (27% - 1. stopnia, 9% - 2. stopnia, 2% - 3. stopnia).

Należy obserwować chorych pod kątem objawów neuropatii, tj. niedoczulicy, przeczulicy, parestezji, dyskomfortu, pieczenia, bóli neuropatycznych lub osłabienia. Chorzy, u których wystąpiła neuropatia obwodowa lub nastąpiło jej pogorszenie, mogą wymagać opóźnienia podania leku, zmiany jego dawki lub przerwania leczenia produktem Adcetris®.

Reakcja anafilaktyczna i reakcje na wlew

Podczas leczenia produktem Adcetris® występowały reakcje związane z wlewem, w tym anafilaksja. Należy monitorować chorych podczas infuzji. W przypadku wystąpienia anafilaksji należy natychmiast i na stałe przerwać podawanie produktu Adcetris® i zastosować odpowiednie leczenie. Jeśli wystąpi reakcja związana z infuzją, należy przerwać wlew i wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne. Chorzy, u których wcześniej wystąpiła reakcja związana z infuzją, powinni zostać poddani premedykacji (paracetamol, lek przeciwhistaminowy, kortykosteroid) przed kolejnymi wlewami.

Toksyczność hematologiczna

Podczas stosowania produktu Adcetris® zgłaszano śmiertelne i ciężkie przypadki gorączki neutropenicznej. Podczas leczenia produktem Adcetris® może wystąpić długotrwała (≥ 1 tygodnia) ciężka neutropenia oraz trombocytopenia stopnia 3. lub 4. lub niedokrwistość. Przed podaniem każdej dawki produktu Adcetris® należy kontrolować pełną morfologię krwi oraz monitorować chorych pod kątem wystąpienia gorączki. Należy częściej monitorować chorych z neutropenią stopnia 3. lub 4. Jeśli rozwinie się neutropenia 3. lub 4. stopnia, należy rozważyć opóźnienie podania dawki, zmniejszenie dawki, przerwanie leczenia lub profilaktykę G-CSF przy podawaniu kolejnych dawek produktu Adcetris®.

Poważne zakażenia i zakażenia oportunistyczne

U chorych leczonych produktem Adcetris® zgłaszano ciężkie zakażenia i zakażenia oportunistyczne, tj. zapalenie płuc, bakterięmię i posocznicę lub wstrząs septyczny (w tym zakończone zgonem). Podczas leczenia należy uważnie obserwować chorych pod kątem ewentualnych zakażeń bakteryjnych, grzybiczych lub wirusowych.

Zespół rozpadu guza

Chorzy z szybko proliferującym guzem oraz guzem o dużej masie mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza. Należy uważnie obserwować chorych i w razie potrzeby podejmować odpowiednie działania.

Zwiększona toksyczność w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek

Częstość występowania działań niepożądanych ≥ 3 . stopnia i zgonów była wyższa u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z chorymi z prawidłową czynnością nerek. Należy unikać stosowania produktu Adcetris® u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCL < 30 ml/min).

Zwiększona toksyczność w przypadku umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności wątroby

Częstość występowania działań niepożądanych ≥ 3 . stopnia i zgonów była wyższa u chorych z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z chorymi z prawidłową czynnością wątroby. Należy unikać stosowania produktu Adcetris® u chorych

z umiarkowanymi lub ciężkimi (stopień B lub C w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby.

Hepatotoksyczność

U chorych otrzymujących Adcetris® występowały ciężkie przypadki hepatotoksyczności (uszkodzenie wątroby, wzrost stężenia transaminaz i/lub bilirubiny), odnotowano także przypadki zakończone zgonem. Przypadki te występowały po podaniu pierwszej dawki lub po ponownym podaniu produktu leczniczego Adcetris®. Wcześniej występująca choroba wątroby, podwyższona wyjściowa aktywność enzymów wątrobowych i jednocześnie stosowane leki mogą również zwiększać ryzyko wystąpienia hepatotoksyczności. Należy monitorować poziom enzymów wątrobowych i bilirubiny. Chorzy, u których wystąpiła nowa, pogarszająca się lub nawracająca hepatotoksyczność, mogą wymagać opóźnienia podania leku, zmiany jego dawki lub przerwania leczenia produktem Adcetris®.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

Zgłaszano zakończone zgonami przypadki zakażenia wirusem JC skutkujące wystąpieniem PML u chorych leczonych produktem Adcetris®. Oprócz terapii produktem Adcetris®, inne czynniki potencjalnie przyczyniające się do wystąpienia PML obejmują: wcześniejsze terapie i chorobę podstawową, która może powodować immunosupresję. Należy wstrzymać podawanie produktu Adcetris® w przypadku każdego podejrzenia PML i przerwać podawanie produktu Adcetris®, jeśli rozpoznanie PML zostanie potwierdzone.

Działanie toksyczne na płuca

Zgłaszano ciężkie przypadki niezakaźnej toksyczności płucnej (również zakończone zgonem), w tym zapalenie płuc, śródmiąższową chorobę płuc i zespół ostrej niewydolności oddechowej. Należy obserwować chorych pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych toksyczności płucnej, w tym kaszlu i duszności. W przypadku pojawienia się nowych objawów lub nasilenia objawów ze strony płuc, należy wstrzymać podawanie produktu Adcetris® podczas oceny i do czasu poprawy objawowej.

Ciężkie reakcje skórne

Podczas stosowania produktu Adcetris® zgłaszano zakończone zgonem i ciężkie przypadki SJS i TEN. W przypadku wystąpienia SJS lub TEN należy przerwać stosowanie preparatu Adcetris® i zastosować odpowiednie leczenie.

Powikłania żołądkowo-jelitowe

Zgłaszano ciężkie i zakończone zgonem przypadki ostrego zapalenia trzustki. Inne poważne i zakończone zgonem powikłania żołądkowo-jelitowe obejmowały: perforację, krwotok, nadżerki, wrzody, niedrożność jelit, zapalenie jelit i neutropeniczne zapalenie okrężnicy. W przypadku nowych lub nasilających się objawów ze strony przewodu pokarmowego, w tym silnego bólu brzucha, należy niezwłocznie przeprowadzić rozpoznanie i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Hiperglikemia

U chorych leczonych preparatem Adcetris® zgłaszano ciężkie zdarzenia hiperglikemii, tj. pierwsze wystąpienie hiperglikemii, zaostrzenie istniejącej cukrzycy i kwasicę ketonową (w tym zakończone zgonem). Hiperglikemia występuje częściej u chorych z wysokim wskaźnikiem BMI oraz u chorych na cukrzycę. U chorych należy monitorować stężenie glukozy w surowicy i jeśli wystąpi hiperglikemia, podać leki przeciwhiperglikemiczne zgodnie z praktyką kliniczną.

Działanie toksyczne na embriion i płód

Należy doradzić kobietom w wieku rozrodczym, aby unikały zajścia w ciążę w trakcie leczenia produktem Adcetris® i przez co najmniej 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki. Należy poinformować kobiety w ciąży o potencjalnym ryzyku dla płodu.

3.13.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania brentuksymabu vedotin w analizowanej populacji chorych. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W *bazie ADRReports* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do 13.03.2021 roku.

Tabela 25.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych brentuksymabem vedotin

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	575
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	762
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	637
Zaburzenia układu immunologicznego	237
Zaburzenia endokrynologiczne	6
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	160
Zaburzenia psychiczne	48
Zaburzenia układu nerwowego	881
Zaburzenia w obrębie oka	34
Zaburzenia ucha i błędnika	13
Zaburzenia serca	147
Zaburzenia naczyniowe	125
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	415
Zaburzenia żołądka i jelit	490
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	151
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	374
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	131
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	99
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	4
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	8
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	4
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	905
Badania diagnostyczne	439
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	594
Uwarunkowania społeczne	4
Procedury medyczne i chirurgiczne	16
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	1
Ogółem	3 856

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (905 przypadków), zaburzeń układu nerwowego (881 przypadków), nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy) (762 przypadki), zaburzeń krwi i układu chłonnego (637 przypadków), urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (594 przypadki), zakażeń i zarażeń pasożytniczych (575 przypadków), zaburzeń żołądka i jelit (490 przypadków), zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych (439 przypadków), zaburzeń

układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (415 przypadków) oraz zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (374 przypadki).

3.13.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej *centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia*, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Adcetris®. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W bazie WHO UMC odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych brentuksymabu vedotin

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	982
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	687
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	853
Zaburzenia układu immunologicznego	245
Zaburzenia endokrynologiczne	13
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	369
Zaburzenia psychiczne	131
Zaburzenia układu nerwowego	1 104
Zaburzenia w obrębie oka	49
Zaburzenia ucha i błędnika	28
Zaburzenia serca	231
Zaburzenia naczyniowe	253
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	729
Zaburzenia żołądka i jelit	847
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	187
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	559
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	254
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	178

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	6
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	19
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	11
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 562
Badania diagnostyczne	804
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	936
Uwarunkowania społeczne	19
Procedury medyczne i chirurgiczne	73
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	2
Ogółem	5 234

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (1 562 przypadków), zaburzeń układu nerwowego (1 104 przypadki), zakażeń i zarażeń pasożytniczych (982 przypadki), urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (936 przypadków), zaburzeń krwi i układu chłonnego (853 przypadki), zaburzeń żołądka i jelit (847 przypadków) oraz zaburzeń związanych z badaniami diagnostycznymi (804 przypadki).

4. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- nie odnaleziono spełniających kryteria włączenia badań obserwacyjnych dla BV+CHP stosowanego w docelowej populacji chorych, przez co niemożliwa była ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji. Należy przy tym podkreślić, iż stosowanie brentuksymabu vedotin w skojarzeniu z CHP jest terapią zarejestrowaną stosunkowo niedawno;
- jak wskazują autorzy badania *ECHELON-2* podczas ustalania mocy testu statystycznego nie uwzględniono analizy w podgrupach, nie zmienia to jednak faktu, że dla podgrupy chorych z sALCL uzyskano wyniki istotne statystycznie w odniesieniu do wszystkich kluczowych punktów końcowych (podgrupa ta stanowiła ~70% chorych w populacji ITT);
- dla populacji ITT w żadnej z grup nie osiągnięto mediany OS (dane niedojrzałe). W raporcie nie przedstawiono końcowej analizy OS. Należy jednak zauważyć, iż wnioskowana terapia stanowi leczenie w I. linii, dla której odnotowano wyraźne korzyści kliniczne, które nie są zakłócone przez późniejsze leczenie;
- W I. etapie przeglądu nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących skuteczność BV+CHP vs CHOEP, dlatego podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego. W tym celu wykonano przegląd systematyczny dla CHOEP w poszukiwaniu badań RCT, pozwalających na wykonanie porównania pośredniego BV+CHP vs CHOEP, we wnioskowanej populacji. Żadne z badań nie spełniło kryterium włączenia do porównania pośredniego. W związku z powyższym w niniejszej analizie ostatecznie uwzględniono wyniki dla porównania ze schematem CHOP, który zgodnie z wynikami badania ankietowego stanowi najczęściej stosowaną opcję terapeutyczną w praktyce klinicznej w Polsce. Ponadto stosowanie schematu CHOEP jest opcją dostępną jedynie dla chorych poniżej 60. roku życia z powodu toksyczności etopozydu (np. zwiększonego ryzyka występowania leukocytopenii o 3./4. stopniu nasilenia, trombocytopenii, niedokrwistości, infekcji i zapalenia błon śluzowych) [d'Amore 2015, Pfreundschuh 2004]. Należy również zauważyć, że wyniki dostępnych badań wskazują, że w tej grupie chorych stosowanie schematu CHOEP zapewnia jedynie ograniczoną poprawę w zakresie przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń i brak znaczącej korzyści w zakresie OS [Schmitz

2010]. W związku z powyższym brak porównania z tym komparatorem nie powinien stanowić znaczącego ograniczenia analizy;

- wyniki dotyczące jakości życia zostały odczytane z wykresu.

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia BV+CHP względem CHOP w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek.

Ocena skuteczności

Populacja sALCL

Analiza PFS wg BICR w podgrupie chorych z centralnie potwierdzonym sALCL (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy) **wykała istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu o 41% w ramieniu BV+CHP w porównaniu z ramieniem CHOP (HR=0,59 (95% CI: 0,42; 0,84), p=0,0031)**. Mediana PFS osiągnęła 55,66 mies. (95% CI: 48,20, n/o) w grupie BV+CHP, a w grupie CHOP 54,18 mies. (95% CI: 13,44, n/o). W badaniu przedstawiono również 75 percentyl PFS, na podstawie którego można stwierdzić, że u 75% chorych w grupie BV+CHP czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu wyniósł co najmniej 15,5 mies., a w grupie CHOP co najmniej 4,6 mies.

Wśród chorych z sALCL częstość zdarzeń PFS wyniosła w grupie BV+CHP i CHOP kolejno 34,4% i 48,3%. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Z kolei prawdopodobieństwo 36 miesięcznego PFS w grupie BV+CHP wyniosło 65,5%, a w grupie CHOP 50,2%.

Čzęstość występowania zgonów wyniosła w grupie BV+CHP i CHOP kolejno 17,9% i 28,6%. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Populacja ITT

W grupie chorych stosujących BV+CHP wykazano **istotną statystycznie redukcję (o 29%) ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu** w porównaniu z grupą CHOP (HR=0,71 (95% CI: 0,54; 0,93); p=0,0110). W badaniu odnotowano ok. dwukrotne wydłużenie mediany czasu przeżycia bez progresji choroby lub zgonu w grupie badanej względem grupy kontrolnej (48,20 mies. vs 20,80 mies.).

W momencie odcięcia wyników (15.08.2018 r.) w populacji ITT w grupie badanej **częstość występowania zdarzeń PFS** wyniosła 42,0%, a w grupie kontrolnej 54,9%. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Dla populacji ITT dla daty odcięcia 15.08.2018 r. **prawdopodobieństwo 6-, 12-, 24-, 36 miesięcznego PFS było wyższe w grupie badanej** niż kontrolnej. **Prawdopodobieństwo 36 miesięcznego PFS** w grupie BV+CHP wyniosło 57,1%, a w grupie CHOP 44,4%.

Co ważne, różnice w prawdopodobieństwie PFS między grupami dla okresów ≥ 1 roku, gdzie krzywe Kaplana-Meiera wypłaszczają się, wskazują na długoterminowe korzyści ze stosowania BV+CHP.

Analiza czasu przeżycia w populacji ITT wykazała istotną statystycznie wyższą korzyść z leczenia BV+CHP w porównaniu z CHOP. **Leczenie BV+CHP skutkowało redukcją ryzyka zgonu o 34%** względem leczenia CHOP (HR=0,66 (95% CI: 0,46; 0,95), p=0,0244). Zarówno w grupie kontrolnej, jak i badanej, nie osiągnięto mediany OS. Należy przy tym zauważyć, że 75 percentyl OS nie został osiągnięty w grupie BV+CHP, a w grupie CHOP wyniósł 17,5 miesiąca, co również świadczy na korzyść grupy badanej.

W momencie odcięcia wyników dla analizy pierwotnej (data odcięcia: 15.08.2018 r.) w grupie badanej **częstość występowania zgonów** wyniosła ok. 23%, a w grupie kontrolnej ok. 32% – populacja ITT. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Dla populacji ITT dla daty odcięcia 15.08.2018 r. **prawdopodobieństwo 6-, 12-, 24-, 36 miesięcznego OS było wyższe w grupie badanej** niż kontrolnej. **Prawdopodobieństwo 36 miesięcznego OS** w grupie BV+CHP wyniosło 76,8%, a w grupie CHOP 69,1%.

Mediana czasu trwania całkowitej remisji (CR) w grupie BV+CHP wyniosła 52,70 mies., a w grupie CHOP 49,94 mies. Z kolei **mediana czasu trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR)** wyniosła w grupie BV+CHP 52,70 mies. oraz 51,35 mies. w grupie CHOP.

W populacji ITT **obiektywna odpowiedź (ORR)** wystąpiła 83,2% chorych w grupie badanej oraz u 72,1% chorych w grupie kontrolnej. Z kolei **całkowitą remisję (CR)** odnotowano u 67,7% chorych w ramieniu BV+CHP oraz u 55,8% w ramieniu CHOP. Różnice między grupami były znamienne statystycznie.

W badaniu *ECHELON-2* u 49 (23,9%) chorych stwierdzono **obecność przeciwciał przeciwko BV**, w tym u 9 (18,4%) chorych stwierdzono ATA na początku badania, z kolei u 40 (81,6%) chorych obecność ATA została odnotowana po rozpoczęciu leczenia. Spośród 49 chorych z obecnością ATA jedynie u 2 (1,0%) chorych przeciwciała utrzymywały się trwale, a u 47 (22,9%) występowały przejściowo.

Zgodnie z informacją wskazaną w dokumencie *EMA 2020* większość chorych z obecnością ATA po raz pierwszy wykazała dodatni wynik ATA w 2. cyklu leczenia. Nie zaobserwowano znaczących różnic między krzywymi PFS lub wynikami PFS u chorych z ujemnym wynikiem ATA oraz z ciągle utrzymującym się dodatnim wynikiem ATA. Chorzy z dodatnim wynikiem ATA trwale utrzymującym się nie odnotowali zdarzeń PFS i zostali ocenzeni między 36. a 54. miesiącem badania.

Dla obydwu interwencji obserwowano wzrost średniego wyniku EORTC QLQ c-30 powyżej poziomu wyjściowego w czasie leczenia. **Średni wynik całkowity wg EORTC QLQ c-30** w kolejnych okresach pomiaru był niższy w grupie BV+CHP w porównaniu z grupą CHOP. Zgodnie z informacją podaną w dokumencie *EMA 2020* różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Różnice między grupami w średnim wyniku dla **podskali dot. neurotoksyczności (FACT/GOG-NTX)** nie były istotne klinicznie, z wyjątkiem końca badania (ang. *EOT*), dla którego różnica świadczyła na korzyść grupy CHOP.



Kolejną terapię przeciwnowotworową zastosowano u 28,8% chorych w grupie BV+CHP oraz 42,5% chorych w grupie CHOP. Różnica między grupami była istotna statystycznie. W grupie badanej i kontrolnej odpowiednio 26,1% i 41,6% chorych otrzymało kolejną terapię przeciwnowotworową w leczeniu choroby resztkowej lub progresji, w tym 10,2% chorych (grupa badana) i 21,7% chorych (grupa kontrolna) otrzymało brentuksymab vedotin. Dla wymienionych wyników różnica między grupami również była znamienna statystycznie.

Ocena bezpieczeństwa

W populacji ocenianej w ramach analizy bezpieczeństwa dla daty odcięcia 15.08.2019 r. odnotowano 50 (22,4%) **zgonów** w grupie BV+CHP oraz 73 (32,3%) zgonów w grupie CHOP. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Analiza bezpieczeństwa wykazała następującą częstość występowania zdarzeń niepożądanych kolejno w grupie badanej i kontrolnej:

- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu: 3,1% vs 4,0% (publikacja *Horwitz 2019*). W dokumencie *EMA 2020* przedstawiona liczba zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu ogółem w grupie BV+CHP oraz CHOP wyniosła odpowiednio 8 (3,6%) oraz 16 (7,1%);
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z interwencją badaną: 26,0% vs 19,9%;
- zdarzenia niepożądane związane z interwencją badaną: 4,5% vs 4,4%;
- ciężkie zdarzenia niepożądane: 4,9% vs 1,3%;
- ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia: 39,0% vs 38,5%;
- zdarzenia niepożądane o ≥ 3 . stopniu nasilenia: 65,9% vs 64,6%;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia o dowolnym stopniu nasilenia: 99,1% vs 97,8%;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia o ≥ 3 . stopniu nasilenia: 65,9% vs 64,6%.

Dla wskazanych powyżej kategorii zdarzeń nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między grupami. Uzyskane wyniki wskazują na zbliżony profil bezpieczeństwa w grupie kontrolnej i badanej.

Najczęściej zgłaszanymi **TEAE** w obu ramionach były: nudności, obwodowa neuropata czuciowa, biegunka, neutropenia, zaparcia, łysienie, gorączka i wymioty, występujące u ponad 25% chorych.

Zbliżoną częstość i nasilenie **zdarzeń związanych z neuropatią obwodową (PN)** zgłaszano w obydwu grupach (TEAE związane z PN raportowano u 52,5% chorych w grupie BV+CHP oraz u 54,9% chorych w grupie CHOP – brak różnicy znamiennej statystycznie między grupami). Większość zdarzeń związanych z PN w grupie badanej jak i kontrolnej miała 1. stopień nasilenia.

Gorączkę neutropeniczną zaistniałą w trakcie leczenia zgłoszono u ok. 18% chorych w grupie BV+CHP oraz ok. 15% chorych w grupie CHOP. W obu ramionach u większości chorych gorączka neutropeniczna miała 3. stopień nasilenia. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Profil bezpieczeństwa dla populacji sALCL jest zbieżny z wynikami uzyskanymi dla populacji ogólnej.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane ze strony EMA, FDA, ADRReports oraz WHO UMC. Należy mieć na uwadze, że przedstawione informacje dotyczą zastosowania leku Adcetris® niezależnie od wskazania, przez co mogą obejmować one inne wskazania objęte rejestracją.

W komunikatach PRAC zwrócono m.in. uwagę, iż stosowanie brentuksymabu vedotin może powodować toksyczność płucną, hepatotoksyczność, powikłania żołądkowo-jelitowe, zakażenia lub reaktywację wirusa CMV oraz reakcje związane z infuzją. Powyższe informacje zostały umieszczone w aktualnym *ChPL Adcetris®*.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w *ChPL Adcetris®* i dokumencie FDA dotyczyły zachowania szczególnej ostrożności m.in. w przypadku postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii, zapalenia trzustki, toksyczności płucnej, zakażeń i zarażeń oportunistycznych, reakcji związanych z podaniem wlewu, zespołu rozpadu guza, neuropatii obwodowej oraz gorączki neutropenicznej. Najczęściej występujące działania niepożądane obejmowały m.in.: zakażenie, zakażenie górnych dróg oddechowych, neutropenię, niedokrwistość, gorączkę neutropeniczną, zmniejszenie apetytu, bezsenność, neuropatię obwodową oraz zaburzenia żołądkowe jelitowe (np. nudności, zaparcia, biegunkę).

Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports, czy WHO UMC również są spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych i wskazują, iż terapia brentuksymabem vedotin związana jest z możliwością wystąpienia zaburzeń z kategorii

zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń układu nerwowego, nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych, zaburzeń krwi i układu chłonnego, zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej.

Wnioski

Układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek jest agresywnym, zagrażającym życiu nowotworem. Rokowanie u chorych zależy przede wszystkim od podtypu histopatologicznego, stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych.

Ze względu na brak wysoce skutecznego leczenia standardowego choroby na sALCL wcześniej nieleczeni otrzymują chemioterapię skojarzoną CHOP niespecyficzną dla tej choroby, której skuteczność jest ograniczona. Z kolei schemat CHOEP, który stanowi rozszerzenie schematu CHOP o etopozyd, jest opcją dostępną jedynie dla chorych poniżej 60. roku życia z powodu toksyczności etopozydu (np. zwiększonego ryzyka występowania leukocytopenii o 3./4. stopniu nasilenia, trombocytopenii, niedokrwistości, infekcji i zapalenia błon śluzowych). W tej grupie chorych stosowanie schematu CHOEP zapewnia jedynie ograniczoną poprawę w zakresie przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń i brak znaczącej korzyści w zakresie OS.

Pomimo faktu, iż wielu chorych na sALCL może być wrażliwych na chemioterapię, czas ich odpowiedzi na leczenie jest często krótki, a nawroty są częste. Około 40-65% chorych doświadcza nawrotu sALCL po zastosowaniu I. linii leczenia w czasie 5 lat, a wyniki są niekorzystne wśród chorych otrzymujących chemioterapię podczas pierwszego nawrotu. Opóźnienie czasu do nawrotu choroby może zatem stanowić istotny cel terapii sALCL.

Podsumowując, wyniki przedstawione w niniejszym raporcie wskazują, że zastosowanie brentusymabu vedotin we wnioskowanej populacji pozwala istotnie statycznie wydłużyć czas przeżycia chorych oraz czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu. Z kolei profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Adcetris® jest znany i możliwy do kontrolowania.

Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność terapii oraz ograniczoną skuteczność obecnie stosowanych terapii, objęcie refundacją produktu leczniczego Adcetris® w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek należy uznać za zasadne.

6. Dyskusja

Wyniki porównania bezpośredniego przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy wskazują na istotną statystycznie przewagę skuteczności BV+CHP nad CHOP w odniesieniu do kluczowych punktów końcowych (czasu przeżycia całkowitego, czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu, odpowiedzi na leczenie). W opinii EMA profil bezpieczeństwa przedstawiony w badaniu *ECHELON-2* w grupie BV+CHP był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa dla brentuksymabu vedotin. Wyniki badania wskazują na porównywalną częstość, rodzaj i nasilenie zdarzeń niepożądanych w grupie BV+CHP oraz CHOP. Toksyczność BV+CHP uznano za możliwą do kontrolowania, a stosunek korzyści do ryzyka określono jako pozytywny.

Wiarygodność wewnętrzną analizy, oznaczającą stopień w jakim wyniki badania są wolne od błędów systematycznych, oceniono na podstawie jakości badań. Wyniki niniejszej analizy zostały oparte na randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu *ECHELON-2*, przeprowadzonym w licznej i zróżnicowanej grupie chorych. W badaniu tym ryzyko błędów analizowane zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędów systematycznych opisaną w Cochrane Handbook dla wszystkich domen oceniono jako niskie. Ponadto badanie *ECHELON-2* uzyskało maksymalną liczbę punktów w skali Jadad służącej do oceny jakości klinicznych badań eksperymentalnych. Dodatkowo w analizie uwzględniono badanie jednoramienne fazy I *NCT01309789*, które oceniono na 7 spośród 8 możliwych do uzyskania punktów w skali NICE.

Wiarygodność zewnętrzną analizy określono jako średnią. W raporcie uwzględniono jedynie badanie randomizowane oraz badanie jednoramienne eksperymentalne. Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa praktycznego (np. rejestrów chorych) dla brentuksymabu vedotin we wnioskowanej populacji. Należy natomiast podkreślić, że uzupełniająca ocena bezpieczeństwa została oparta na dodatkowych danych, tj. dokumentach odnalezionych na stronach FDA i EMA oraz zgłoszeniach z bazy ADRReports, które w pewnym sensie mogą odzwierciedlać bezpieczeństwo terapii w warunkach praktyki klinicznej. W związku z tym populacja, dla której opracowano wyniki może zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie nieleczonych w polskiej praktyce klinicznej.

Standardem postępowania w leczeniu sALCL u chorych wcześniej nieleczonych jest chemioterapia skojarzona tj. schemat CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) oraz schemat CHEOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, etopozyd, winkrystyna, prednizon), które stanowią komparatory w niniejszej analizie.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BV+CHP względem CHOP oceniono w wielośrodkowym badaniu prowadzonym metodą podwójnej ślepej, maskowanej próby, z randomizacją i aktywnym leczeniem w ramieniu kontrolnym (*ECHELON-2*). W badaniu uczestniczyło 452 chorych z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z obwodowych limfocytów T CD30+. Protokół badania zakładał włączenie 450 chorych, w tym 75% ($\pm 5\%$) chorych z centralnie potwierdzonym sALCL. Ostatecznie chorzy z sALCL stanowili 72% chorych w grupie badanej oraz 68% chorych w grupie kontrolnej. Pozostałe typy histologiczne chłoniaka obejmowały PTCL-NOS, AITL, ATLL oraz EATL. W ramach analizy możliwe było zaprezentowanie wyników zarówno dla populacji ITT jak i populacji sALCL. Nie odnaleziono jednak badań bezpośrednio porównujących BV+CHP oraz CHOEP.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących BV+CHP z CHOEP podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego. W tym celu wykonano przegląd systematyczny dla CHOEP w poszukiwaniu badań RCT, pozwalających na wykonanie porównania pośredniego BV vs CHOEP, we wnioskowanej populacji. Żadne z badań nie spełniło kryterium włączenia do porównania pośredniego. W związku z powyższym w niniejszej analizie ostatecznie uwzględniono wyniki dla porównania ze schematem CHOP, który zgodnie z wynikami badania ankietowego stanowi najczęściej stosowaną opcję terapeutyczną w praktyce klinicznej w Polsce. Ponadto stosowanie schematu CHOEP jest opcją dostępną jedynie dla chorych poniżej 60. roku życia z powodu toksyczności etopozydu (np. zwiększonego ryzyka występowania leukocytopenii o 3./4. stopniu nasilenia, trombocytopenii, niedokrwistości, infekcji i zapalenia błon śluzowych) [*d'Amore 2015*, *Pfreundschuh 2004*]. Należy również zauważyć, że wyniki dostępnych badań wskazują, że w tej grupie chorych stosowanie schematu CHOEP zapewnia jedynie ograniczoną poprawę w zakresie przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń i brak znaczącej korzyści w zakresie OS [*Schmitz 2010*]. O ograniczeniach stosowania schematu CHOEP wspomniano również w dokumencie *NICE STA* oraz zwrócono uwagę na brak badań randomizowanych porównujących CHOEP z CHOP [*NICE STA*]. W związku z powyższym brak porównania z tym komparatorem nie powinien stanowić znaczącego ograniczenia analizy.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu *ECHELON-2* była ocena PFS. Z kolei OS stanowił jeden z kluczowych drugorzędowych punktów końcowych. Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu jest punktem końcowym rekomendowanym przez wytyczne FDA [FDA 2018] oraz EMA [EMA 2017] w procesach rejestracji leków przeciwnowotworowych. PFS definiowany jako czas od randomizacji do progresji nowotworu lub zgonu bezpośrednio odzwierciedla wzrost guza oraz może być oceniony przed określeniem korzyści w odniesieniu do OS. Ponadto ze względu na fakt, że PFS obejmuje zgony z jakiegokolwiek przyczyny może być skorelowany z OS. W protokole badania *ECHELON-2* jako dodatkową zaletą PFS wskazano brak zakłócenia jego oceny przez późniejsze leczenie [Horwitz 2019]. W celu wyeliminowania stronniczości w ocenie progresji wszystkie badania obrazowe zostały ocenione przez niezależną, zaślepią komisję, a oceny chorych wykonywano według tego samego harmonogramu [Horwitz 2019].

Ocena pierwszorzędownego punktu końcowego PFS wg BICR dowodzi o istotnej statystycznie przewadze BV+CHP w porównaniu z CHOP w populacji ogólnej. Wyniki badania *ECHELON-2* wskazują, że stosowanie BV+CHP wiąże się istotnym statystycznie ok. dwukrotnym wydłużeniem mediany PFS (48,2 mies. vs 20,8 mies.) oraz redukcją progresji choroby lub zgonu o 29% w porównaniu z grupą CHOP. Analizy wrażliwości PFS, w tym analiza z zastosowaniem zasad cenzurowania danych wg EMA, potwierdziły wyniki pierwotnej analizy PFS wg BICR. Analiza czasu przeżycia (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy) w populacji ITT również wykazała istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia chorych w grupie BV+CHP w porównaniu z CHOP. Leczenie BV+CHP skutkowało redukcją ryzyka zgonu o 34% względem leczenia CHOP. Zarówno w grupie kontrolnej jak i badanej nie osiągnięto mediany OS. Należy przy tym zauważyć, że 75 percentyl OS nie został osiągnięty w grupie BV+CHP, a w grupie CHOP wyniósł 17,5 miesiąca, co również świadczy na korzyść grupy badanej. Wyniki w populacji sALCL określono jako zbieżne z wynikami dla populacji ITT. W populacji sALCL w grupie leczonej BV+CHP w porównaniu z CHOP odnotowano redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu o 41% [redacted]. W populacji ITT dla obydwu analizowanych grup obserwowano wzrost średniego wyniku EORTC QLQ c-30 powyżej poziomu wyjściowego w czasie leczenia (wzrost wyniku świadczy o wyższej jakości życia).

Profil bezpieczeństwa BV+CHP uzyskany na podstawie badania eksperymentalnego *ECHELON-2* jest spójny z analizowanym w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa. Podczas stosowania brentuksymabu vedotin najczęściej występujące przypadki obejmowały

zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń układu nerwowego, nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych, zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń żołądka i jelit, zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych. Wśród chorych leczonych produktem leczniczym Adcetris® najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia były: nudności, obwodowa neuropata czuciowa, biegunka, neutropenia, zaparcia, łysienie, gorączka i wymioty, występujące u ponad 25% chorych. W badaniu *ECHELON-2* szczególną uwagę poświęcono zdarzeniom niepożądanym związanym z neuropatią obwodową oraz gorączką neutropeniczną. Ustąpienie wszystkich TEAE związanych z PN odnotowano u ok. połowy chorych w grupie stosującej brentuksymab vedotin, przy czym stopień nasilenia większości zdarzeń w czasie ostatniej wizyty wynosił 1. Jak wskazano w *ChPL Adcetris®* lek może powodować neuropatię obwodową, zarówno czuciową, jak i ruchową zwykle na skutek kumulacyjnej ekspozycji na ten produkt leczniczy, przy czym w większości przypadków neuropatia obwodowa jest odwracalna. W długookresowym badaniu fazy I *NCT0130978* ustąpienie lub poprawę w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z PN raportowano u większości chorych w badaniu (ok. 95% chorych) [*Fanale 2018*]. Z kolei w przypadku wystąpienia neutropenii podczas stosowania BV zaleca się stosowanie pierwotnej profilaktyki ze wspomaganiami czynnikiem wzrostu G-CSF, której jest zapobieganie wystąpieniu powikłań neutropenii, w tym powikłań infekcyjnych i ich następstw, umożliwienie leczenia dawką o odpowiedniej intensywności i optymalnej skuteczności. W badaniu *ECHELON-2* częstość występowania i nasilenie neutropenii były niższe w podgrupie chorych otrzymujących pierwotną profilaktykę G-CSF w porównaniu z podgrupą chorych, która nie otrzymywała tej terapii (zależność tą obserwowano w obydwu grupach terapeutycznych).

Układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek jest agresywnym, zagrażającym życiu nowotworem. Rokowanie u chorych zależy przede wszystkim od podtypu histopatologicznego, stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych. Wskazuje się, że w postaci ALK+ rokowanie jest znacznie lepsze niż u chorych z postacią ALK-. Chociaż uważa się, że chorzy z ALK+ sALCL odnotowują korzystniejsze wyniki leczenia to rokowanie chorych może być równie niekorzystne jak u chorych z podtypem ALK-, jeśli występują inne niekorzystne czynniki prognostyczne. Ze względu na brak wysoce skutecznego leczenia standardowego chorzy na sALCL wcześniej nieleczeni otrzymują chemioterapię skojarzoną niespecyficzną dla tej choroby, której skuteczność jest ograniczona.

Z kolei schemat CHOEP, który stanowi rozszerzenie schematu CHOP o etopozyd jest opcją dostępną jedynie dla chorych poniżej 60. roku życia z powodu toksyczności etopozydu (np. zwiększonego ryzyka występowania leukocytopenii o 3./4. stopniu nasilenia, trombocytopenii, niedokrwistości, infekcji i zapalenia błon śluzowych). W tej grupie chorych stosowanie schematu CHOEP zapewnia jedynie ograniczoną poprawę w zakresie przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń i brak znaczącej korzyści w zakresie OS.

Pomimo faktu, iż wielu chorych na sALCL może być wrażliwych na chemioterapię, czas ich odpowiedzi na leczenie jest często krótki, a nawroty są częste. Około 40-65% chorych doświadcza nawrotu sALCL po zastosowaniu I. linii leczenia w czasie 5 lat, a wyniki są niekorzystne wśród chorych otrzymujących chemioterapię podczas pierwszego nawrotu. Opóźnienie czasu do nawrotu choroby może zatem stanowić istotny cel terapii sALCL.

Należy zauważyć, iż w ostatnim czasie pojawiły się 4 pozytywne rekomendacje dla produktu leczniczego Adcetris® we wnioskowanej populacji chorych, wydane przez CADTH, HAS, NICE, SMC. W rekomendacjach zauważono, że istnieje istotna statystycznie i klinicznie przewaga w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego wynikającą ze stosowania BV+CHP w porównaniu do stosowania schematu CHOP u chorych z sALCL wcześniej nieleczonych. Jednocześnie potwierdzono możliwość do kontrolowania profil bezpieczeństwa ocenianej terapii i brak pogorszenia jakości życia związanej z jej stosowaniem. BV+CHP został uznany za schemat terapeutyczny prowadzący do długoterminowej remisji i potencjalnego wyzdrowienia. Ponadto w rekomendacji SMC 2020 eksperci kliniczni ocenili terapię BV+CHP jako postęp terapeutyczny w leczeniu sALCL. Podkreślono również, aby leczenie schematem BV+CHP stanowiło terapię I. linii dla dorosłych z nieleczonym uprzednio sALCL.

Podsumowując, wyniki przedstawione w niniejszym raporcie wskazują, że zastosowanie brentusymabu vedotin we wnioskowanej populacji pozwala istotnie statycznie wydłużyć czas przeżycia chorych oraz czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu. Z kolei profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Adcetris® jest znany i możliwy do kontrolowania.

Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność terapii oraz ograniczoną skuteczność obecnie stosowanych terapii, objęcie refundacją produktu leczniczego Adcetris® w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek należy uznać za zasadne.

7. Załączniki

7.1. Ocena skuteczności BV+CHP vs CHOP na podstawie badania eksperymentalnego

Wyniki w podgrupach wyodrębnionych ze względu na m.in. wartość wskaźnika IPI, wiek, stan sprawności wg klasyfikacji ECOG czy stopień zaawansowania chłoniaka przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

7.1.1. Progresja choroby lub zgon

7.1.1.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu

Wśród analizowanych typów histologicznych chłoniaka, u chorych z ALK-dodatnim sALCL³⁵ odnotowano najniższą wartość parametru HR=0,29 (95%CI: 0,11; 0,79), która świadczy o najwyższej korzyści ze stosowania BV+CHP w stosunku do pozostałych typów histologicznych. Kolejną najbardziej korzystną wartość HR uzyskano w podgrupie chorych z ALK-ujemnym sALCL³⁶ HR=0,65 (95%CI: 0,44; 0,95), która była zbliżona do wartości HR odnotowanej w populacji ITT.

W przypadku pozostałych analizowanych podgrup różnicę **istotną statystycznie** na korzyść grupy badanej uzyskano dla chorych: z wartością wskaźnika IPI=0-1 oraz IPI=2-3, <65 r.ż., kobiet, z wynikiem ECOG=0-1, 4. stopniem zaawansowania chłoniaka, rasy białej. Brak istotności statystycznej w przypadku pozostałych podgrup może wynikać z ich małej liczebności. Należy przy tym zauważyć, że podczas ustalania mocy testu nie uwzględniano analizy w podgrupach.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

³⁵ W grupie BV+CHP oceniono 89,8 chorych, a w grupie CHOP 67,3 % chorych.

³⁶ W grupie BV+CHP oceniono 55,8 chorych, a w grupie CHOP 42,9% chorych.

Tabela 27.

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu na podstawie badania *ECHELON-2*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Populacja	BV+CHP		CHOP		HR* (95% CI)	IS	
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
PFS [mies.] wg BICR									
<i>ECHELON-2</i> (Horwitz 2019)	36,2 Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Wskaźnik IPI**	0-1	b/d	52	b/d	48	0,53 (0,29; 0,97)	TAK
			2-3	b/d	141	b/d	145	0,71 (0,50; 1,00)	TAK
			4-5	b/d	33	b/d	33	1,03 (0,55; 1,92)	NIE
		Wiek	<65 r.ż.	b/d	157	b/d	156	0,67 (0,47; 0,95)	TAK
			≥65 r.ż.	b/d	69	b/d	70	0,70 (0,46; 1,08)	NIE
		Płeć	Mężczyzna	b/d	133	b/d	151	0,80 (0,57; 1,13)	NIE
			Kobieta	b/d	93	b/d	75	0,49 (0,31; 0,78)	TAK
		Wynik w skali ECOG na początku badania	0-1	b/d	174	b/d	179	0,66 (0,49; 0,89)	TAK
2	b/d		51	b/d	47	0,98 (0,51; 1,87)	NIE		
<i>ECHELON-2</i> (EMA 2020, Horwitz 2019)	36,2 Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Stopień zaawansowania chłoniaka wg Ann Arbor	1-2	55,66 (23,72; 55,66)	42	n/o (15,80; n/o)	46	0,95 (0,48; 1,88)	NIE p=0,8755
			3	36,14 (15,05; n/o)	57	23,72 (12,68; n/o)	67	0,69 (0,42; 1,14)	NIE p=0,1416
			4	48,20 (34,20; n/o)	127	10,25 (7,20; 27,83)	113	0,64 (0,45; 0,93)	TAK p=0,0173
			ALK-dodatni sALCL	n/o (n/o; n/o)	49	n/o (n/o; n/o)	49	0,29 (0,11; 0,79)	TAK p=0,0100
			ALK-ujemny sALCL	48,20 (23,72; n/o)	113	15,44 (9,03; n/o)	105	0,65 (0,44; 0,95)	TAK p=0,0235
			AITL	b/d	30	b/d	24	1,40 (0,64; 3,07)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Populacja		BV+CHP		CHOP		HR* (95% CI)	IS
				Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
<i>ECHELON-2 (Horwitz 2019)</i>			PTCL-NOS	b/d	29	b/d	43	0,75 (0,41; 1,37)	NIE
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>			Inny niż ALK-dodatni sALCL	b/d	177	,b/d	177	0,77 (0,58; 1,02)	NIE
			Inny niż sALCL	b/d	64	b/d	72	0,96 (0,62; 1,46)	NIE
			Rasa	Azjatycka	b/d	45	b/d	54	0,92 (0,51; 1,66)
		Biała	b/d	139	b/d	142	0,55 (0,39; 0,78)	TAK	
			Inna	b/d	42	b/d	30	0,87 (0,40; 1,89)	NIE

*Do obliczenia parametru HR (BV+CHP vs CHOP) i 95% przedziałów ufności zastosowano stratyfikowany test long-rank z czynnikami stratyfikacji: ALK-dodatni sALCL (tak/nie), wartość wskaźnika IPI (0-1/2-3/4-5) podczas randomizacji. Do obliczenia parametru HR i 95% przedziałów ufności dla analizy w podgrupach zastosowano model regresji liniowej Cox'a z uwzględnieniem czynników stratyfikacyjnych użytych podczas randomizacji.

**Po randomizacji u 1 chorego w grupie BV+CHP wskaźnik IPI uległ zmianie (z 0-1 na 2-3) oraz u 1 chorego w grupie CHOP (z 4-5 na 2-3).

7.1.1.1. Częstość występowania progresji lub zgonu

Analiza PFS wykazała numeryczną przewagę na korzyść grupy otrzymującej BV+CHP w porównaniu z grupą CHOP dla wszystkich analizowanych podgrup, z wyjątkiem chorych z wartością wskaźnika IPI=4-5 oraz typem histologicznym AITL. Różnicę istotną statystycznie na korzyść grupy badanej uzyskano dla chorych: z wartością wskaźnika IPI=0-1 oraz IPI=2-3, <65 r.ż., kobiet, z wynikiem ECOG=0-1, 4. stopniem zaawansowania chłoniaka, z ALK-dodatnim sALCL oraz rasy białej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28.

Częstość występowania progresji choroby lub zgonu na podstawie badania *ECHELON-2*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Populacja	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*	
			n (%)	N	n (%)	N					
PFS wg BICR											
<i>ECHELON-2</i> (Horwitz 2019)	36,2 Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Wskaźnik IPI*	0-1	18 (34,6)	52	27 (56,3)	48	0,41 (0,18; 0,92)	-0,22 (-0,41; -0,03)	5 (3; 34)	TAK
			2-3	56 (39,7)	141	77 (53,1)	145	0,58 (0,36; 0,93)	-0,13 (-0,25; -0,02)	8 (4; 50)	TAK
			4-5	21 (63,6)	33	20 (60,6)	33	1,14 (0,42; 3,08)	0,03 (-0,20; 0,26)	n/d	NIE
		Wiek	<65 r.ż.	54 (34,4)	157	75 (48,1)	156	0,57 (0,36; 0,89)	-0,14 (-0,24; -0,03)	8 (5; 34)	TAK
			≥65 r.ż.	41 (59,4)	69	49 (70,0)	70	0,63 (0,31; 1,27)	-0,11 (-0,26; 0,05)	n/d	NIE
		Płeć	Mężczyzna	59 (44,4)	133	80 (53,0)	151	0,71 (0,44; 1,13)	-0,09 (-0,20; 0,03)	n/d	NIE
			Kobieta	36 (38,7)	93	44 (58,7)	75	0,44 (0,24; 0,83)	-0,20 (-0,35; -0,05)	5 (3; 20)	TAK
		Wynik w skali ECOG na początku badania	0-1	76 (43,7)	174	105 (58,7)	179	0,55 (0,36; 0,83)	-0,15 (-0,25; -0,05)	7 (4; 20)	TAK
			2	19 (37,3)	51	19 (40,4)	47	0,88 (0,39; 1,97)	-0,03 (-0,22; 0,16)	n/d	NIE
		<i>ECHELON-2</i> (Horwitz 2019)	Stopień zaawansowania chłoniaka wg Ann Arbor	1-2	15 (35,7)	42	19 (41,3)	46	0,79 (0,33; 1,87)	-0,06 (-0,26; 0,15)	n/d
3	29 (50,9)			57	35 (52,2)	67	0,95 (0,47; 1,92)	-0,01 (-0,19; 0,16)	n/d	NIE	
4	51 (40,2)			127	70 (61,9)	113	0,41 (0,25; 0,69)	-0,22 (-0,34; -0,09)	5 (3; 12)	TAK	
ALK-dodatni sALCL	5 (10,2)			49	16 (32,7)	49	0,23 (0,08; 0,70)	-0,22 (-0,38; -0,07)	5 (3; 15)	TAK	
ALK-ujemny sALCL	50 (44,2)			113	60 (57,1)	105	0,60 (0,35; 1,02)	-0,13 (-0,26; 0,00)	n/d	NIE	
AITL	18 (60,0)			30	13 (54,2)	24	1,27 (0,43; 3,76)	0,06 (-0,21; 0,32)	n/d	NIE	
PTCL-NOS	19 (65,5)			29	31 (72,1)	43	0,74 (0,27; 2,03)	-0,07 (-0,28; 0,15)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Populacja		BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
ECHELON-2 (EMA 2020)			Inny niż ALK-dodatni sALCL	90 (50,8)	177	108 (61,0)	177	0,66 (0,43; 1,01)	-0,10 (-0,20; 0,00)	n/d	NIE
			Inny niż sALCL	40 (62,5)	64	48 (66,7)	72	0,83 (0,41; 1,69)	-0,04 (-0,20; 0,12)	n/d	NIE
		Rasa	Azjatycka	22 (48,9)	45	29 (53,7)	54	0,82 (0,37; 1,82)	-0,05 (-0,25; 0,15)	n/d	NIE
			Biała	58 (41,7)	139	81 (57,0)	142	0,54 (0,34; 0,87)	-0,15 (-0,27; -0,04)	7 (4; 25)	TAK
			Inna	15 (35,7)	42	14 (46,7)	30	0,63 (0,24; 1,65)	-0,11 (-0,34; 0,12)	n/d	NIE
		Chorzy z trwale utrzymującymi się przeciwciałami przeciwko BV		0 (0,0)	2	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
		Chorzy z przeciwciałem neutralizującym przeciwko BV		2 (40,0)	5	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
Progresja wg Cheson											
ECHELON-2 (EMA 2020)	36,2 Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Typ histologiczny chłoniaka	ALK-dodatni sALCL	2 (4,1)	49	11 (22,4)	49	0,15 (0,03; 0,70)	-0,18 (-0,31; -0,05)	6 (4; 20)	TAK
			ALK-ujemny sALCL	38 (33,6)	113	38 (36,2)	105	0,89 (0,51; 1,56)	-0,03 (-0,15; 0,10)	n/d	NIE
		Stopień zaawansowania chłoniaka wg Ann Arbor	1-2	12 (28,6)	42	10 (21,7)	46	1,44 (0,55; 3,79)	0,07 (-0,11; 0,25)	n/d	NIE
			3	25 (43,9)	57	25 (37,3)	67	1,31 (0,64; 2,70)	0,07 (-0,11; 0,24)	n/d	NIE
			4	34 (26,8)	127	51 (45,1)	113	0,44 (0,26; 0,76)	-0,18 (-0,30; -0,06)	6 (4; 17)	TAK
Zgon											
ECHELON-2 (EMA 2020)	36,2 Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Typ histologiczny chłoniaka	ALK-dodatni sALCL	1 (2,0)	49	3 (6,1)	49	0,32 (0,03; 3,18)	-0,04 (-0,12; 0,04)	n/d	NIE
			ALK-ujemny sALCL	7 (6,2)	113	10 (9,5)	105	0,63 (0,23; 1,71)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE
			1-2	2 (4,8)	42	3 (6,5)	46	0,72 (0,11; 4,51)	-0,02 (-0,11; 0,08)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Populacja		BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
		Stopień zaawansowania chłoniaka wg Ann Arbor	3	0 (0,0)	57	4 (6,0)	67	0,15 (0,02; 1,10)	-0,06 (-0,12; 0,00)	n/d	NIE
			4	11 (8,7)	127	10 (8,8)	113	0,98 (0,40; 2,39)	-0,00 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE
Zastosowanie nowej chemioterapii systemowej**											
ECHELON-2 (EMA 2020)	36,2 Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Typ histologiczny chłoniaka	ALK-dodatni sALCL	2 (4,1)	49	2 (4,1)	49	1,00 (0,14; 7,40)	0,00 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
			ALK-ujemny sALCL	5 (4,4)	113	12 (11,4)	105	0,36 (0,12; 1,06)	-0,07 (-0,14; 0,00)	n/d	NIE
		Stopień zaawansowania chłoniaka wg Ann Arbor	1-2	1 (2,4)	42	6 (13,0)	46	0,16 (0,02; 1,41)	-0,11 (-0,21; 0,00)	n/d	NIE
			3	4 (7,0)	57	6 (9,0)	67	0,77 (0,21; 2,87)	-0,02 (-0,11; 0,08)	n/d	NIE
			4	6 (4,7)	127	9 (8,0)	113	0,57 (0,20; 1,66)	-0,03 (-0,09; 0,03)	n/d	NIE

*Po randomizacji u 1 chorego w grupie BV+CHP wskaźnik IPI uległ zmianie (z 0-1 na 2-3) oraz u 1 chorego w grupie CHOP (z 4-5 do 2-3).

**Zastosowanie nowej chemioterapii systemowej (w tym radioterapii paliatywnej) w leczeniu choroby resztkowej lub progresji choroby wg kryterium Cheson, potwierdzonej przez BICR. U żadnego chorego nie wystąpiło zdarzenie związane z zastosowaniem paliatywnej radioterapii.

7.1.1.1. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu

W obrębie subpopulacji sALCL chorzy z ALK-dodatni sALCL osiągnęli wyższe prawdopodobieństwo PFS niż chorzy z ALK-ujemnym sALCL zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej. Wniosek ten dotyczy wszystkich analizowanych okresów.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29.

Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu na podstawie badania *ECHELON-2*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	Populacja	BV+CHP		CHOP		Różnica %*	
				% (95% CI)**	N	% (95% CI)**	N		
Prawdopodobieństwo PFS [%]									
<i>ECHELON-2</i> (EMA 2020)	36,2 Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego PFS	Typ histologiczny chłoniaka	ALK-dodatni sALCL	93,6 (81,3; 97,9)	49	73,5 (58,7; 83,6)	49	20,1
				ALK-ujemny sALCL	85,5 (77,4; 90,9)	113	65,9 (55,9; 74,2)	105	19,6
		Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego PFS		ALK-dodatni sALCL	89,0 (75,5; 95,3)	49	69,4 (54,4; 80,3)	49	19,6
				ALK-ujemny sALCL	74,2 (64,8; 81,4)	113	55,1 (44,9; 64,1)	105	19,1
		Prawdopodobieństwo 24-miesięcznego PFS		ALK-dodatni sALCL	89,0 (75,5; 95,3)	49	69,4 (54,4; 80,3)	49	19,6
				ALK-ujemny sALCL	59,4 (49,4; 68,1)	113	44,8 (34,9; 54,2)	105	14,6
		Prawdopodobieństwo 36-miesięcznego PFS		ALK-dodatni sALCL	89,0 (75,5; 95,3)	49	66,9 (51,7; 78,3)	49	22,1
				ALK-ujemny sALCL	55,2 (44,8; 64,4)	113	40,5 (30,5; 50,3)	105	14,7
		Prawdopodobieństwo 48-miesięcznego PFS		ALK-dodatni sALCL	89,0 (75,5; 95,3)	49	66,9 (51,7; 78,3)	49	22,1
ALK-ujemny sALCL	50,4 (38,9; 60,8)		113	40,5 (30,5; 50,3)	105	9,9			

*Obliczenia własne. W publikacji nie wskazano 95% CI dla różnicy między grupami. Ze względu na niepewność własnych oszacowań odstąpiono od obliczenia przedziału ufności.

**Wskaźnik PFS oszacowano na podstawie krzywych Kaplana-Meiera, a 95% przedział ufności za pomocą metody komplementarnej log-log transformacji

7.1.2. Przeżycie całkowite

7.1.2.1. Czas przeżycia całkowitego

W przypadku analizowanych podgrup różnicę istotną statystycznie na korzyść grupy badanej uzyskano dla chorych: z wartością wskaźnika IPI=2-3, z wynikiem ECOG=0-1 oraz rasy białej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Populacja		BV+CHP		CHOP		HR* (95% CI)	IS
				Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
			Inny niż sALCL	b/d	64	b/d	72	0,82 (0,47; 1,45)	NIE
		Rasa	Azjatycka	b/d	45	b/d	54	0,58 (0,24; 1,40)	NIE
			Biała	b/d	139	b/d	142	0,56 (0,35; 0,88)	TAK
			Inna	b/d	42	b/d	30	0,95 (0,36; 2,47)	NIE

*Do obliczenia parametru HR (BV+CHP vs CHOP) i 95% przedziałów ufności zastosowano stratyfikowany test long-rank z czynnikami stratyfikacji: ALK-dodatni sALCL (tak/nie), wartość wskaźnika IPI (0-1/2-3/4-5) podczas randomizacji. Do obliczenia parametru HR i 95% przedziałów ufności dla analizy w podgrupach zastosowano model regresji liniowej Cox'a z uwzględnieniem czynników stratyfikacyjnych użytych podczas randomizacji.

**Po randomizacji u 1 chorego w grupie BV+CHP wskaźnik IPI uległ zmianie (z 0-1 na 2-3) oraz u 1 chorego w grupie CHOP (z 4-5 na 2-3).

7.1.2.1. Częstość występowania zgonów

Analiza częstości występowania zgonów wykazała numeryczną przewagę na korzyść grupy otrzymującej BV+CHP w porównaniu z grupą CHOP dla wszystkich analizowanych podgrup, z wyjątkiem podgrupy z wartością wskaźnika IPI=4-5, wynikiem w skali ECOG=2 oraz AITL (różnica nieistotna statystycznie). Różnicę istotną statystycznie na korzyść grupy BV+CHP stwierdzono dla populacji ogółem i podgrupy: z wartością wskaźnika IPI=2-3, wynikiem w skali ECOG=0-1, 4. stopniem zaawansowania chłoniaka.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 31.
Częstość występowania zgonów na podstawie badania ECHELON-2

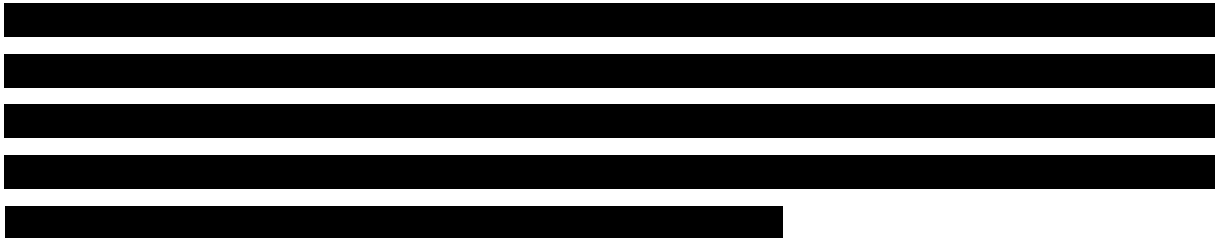
Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Populacja		BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zgon											
ECHELON-2 (Horwitz 2019)	42,12 mies. Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Wskaźnik IPI*	0-1	5 (9,6)	52	10 (20,8)	48	0,40 (0,13; 1,28)	-0,11 (-0,25; 0,03)	n/d	NIE
			2-3	29 (20,6)	141	48 (33,1)	145	0,52 (0,31; 0,89)	-0,13 (-0,23; -0,02)	8 (5; 50)	TAK
			4-5	17 (51,5)	33	15 (45,5)	33	1,27 (0,48; 3,35)	0,06 (-0,18; 0,30)	n/d	NIE
		Wiek	<65 r.ż.	26 (16,6)	157	37 (23,7)	156	0,64 (0,36; 1,12)	-0,07 (-0,16; 0,02)	n/d	NIE
			≥65 r.ż.	25 (36,2)	69	36 (51,4)	70	0,54 (0,27; 1,06)	-0,15 (-0,31; 0,01)	n/d	NIE
		Płeć	Mężczyzna	32 (24,1)	133	49 (32,5)	151	0,66 (0,39; 1,11)	-0,08 (-0,19; 0,02)	n/d	NIE
			Kobieta	19 (20,4)	93	24 (32,0)	75	0,55 (0,27; 1,10)	-0,12 (-0,25; 0,02)	n/d	NIE
		Wynik w skali ECOG na początku badania	0-1	34 (19,5)	174	61 (34,1)	179	0,47 (0,29; 0,76)	-0,15 (-0,24; -0,05)	7 (5; 20)	TAK
			2	17 (33,3)	51	12 (25,5)	47	1,46 (0,61; 3,50)	0,08 (-0,10; 0,26)	n/d	NIE
		Stopień zaawansowania chłoniaka wg Ann Arbor	1-2	7 (16,7)	42	12 (26,1)	46	0,57 (0,20; 1,61)	-0,09 (-0,26; 0,08)	n/d	NIE
			3	13 (22,8)	57	17 (25,4)	67	0,87 (0,38; 1,99)	-0,03 (-0,18; 0,13)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Populacja		BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
			4	31 (24,4)	127	44 (38,9)	113	0,51 (0,29; 0,88)	-0,15 (-0,26; -0,03)	7 (4; 34)	TAK	
ECHELON-2 (Horwitz 2019)	42,12 mies. Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Typ histologiczny chłoniaka	ALK-dodatni sALCL	4 (8,2)	49	10 (20,4)	49	0,35 (0,10; 1,19)	-0,12 (-0,26; 0,01)	n/d	NIE	
			ALK-ujemny sALCL	25 (22,1)	113	34 (32,4)	105	0,59 (0,32; 1,08)	-0,10 (-0,22; 0,02)	n/d	NIE	
			AITL	8 (26,7)	30	6 (25,0)	24	1,09 (0,32; 3,73)	0,02 (-0,22; 0,25)	n/d	NIE	
			PTCL-NOS	11 (37,9)	29	20 (46,5)	43	0,70 (0,27; 1,84)	-0,09 (-0,32; 0,15)	n/d	NIE	
ECHELON-2 (EMA 2020)		Inny niż ALK-dodatni sALCL	Rasa	Inny niż sALCL	47 (26,6)	177	63 (35,6)	177	0,65 (0,42; 1,03)	-0,09 (-0,19; 0,01)	n/d	NIE
				Azjatycka	9 (20,0)	45	16 (29,6)	54	0,59 (0,23; 1,51)	-0,10 (-0,27; 0,07)	n/d	NIE
				Biała	32 (23,0)	139	47 (33,1)	142	0,60 (0,36; 1,02)	-0,10 (-0,21; 0,00)	n/d	NIE
				Inna	10 (23,8)	42	10 (33,3)	30	0,63 (0,22; 1,77)	-0,10 (-0,31; 0,12)	n/d	NIE

*Po randomizacji u 1 chorego w grupie BV+CHP wskaźnik IPI uległ zmianie (z 0-1 na 2-3) oraz u 1 chorego w grupie CHOP (z 4-5 na 2-3).

7.1.3. Odpowiedź na leczenie

7.1.3.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie



Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

7.2. Ocena skuteczności BV na podstawie badania jednoramiennego

Ocenę skuteczności terapii BV+CHP przeprowadzono również w oparciu o wyniki badania jednoramiennego, fazy I – *NCT01777152*.

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite;
- progresja choroby lub zgon;
- odpowiedź na leczenie;
- utrzymywanie remisji;
- zastosowanie nowej terapii przeciwnowotworowej.

W badaniu *NCT01777152* zaplanowana liczba cykli BV+CHP wynosiła 6. Chorzy odpowiadający na leczenie kwalifikowali się do otrzymania kolejnych 10. cykli BV w monoterapii. W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki terapii BV+CHP w oparciu o publikację *Fanale 2014* oraz wyniki dla BV stosowanego w monoterapii w dłuższym horyzoncie czasowym. W publikacji *Fanale 2014* wskazano, iż 23 (88,5%) chorych otrzymało zaplanowaną liczbę cykli leczenia tj. 6 cykli (zakres: 3; 6). W przypadku długookresowej obserwacji mediana liczby otrzymanych cykli wyniosła 13 (zakres: 3; 16), przy czym mediana liczby otrzymanych cykli dla chorych z utrzymującą się remisją oraz bez utrzymującej się remisji wyniosła odpowiednio 16 cykli (zakres 6; 16) oraz 10 cykli (zakres 3; 16).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach

7.2.1. Progresja choroby lub zgon

7.2.1.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu w populacji ogólnej nie została osiągnięta.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33.

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu na podstawie badania NCT01777152

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Populacja	BV+CHP	
			Mediana (95% CI)	N
PFS [mies.]				
NCT01777152 (Fanale 2014)	21,4	Ogółem	n/o (11,7; n/o)	26

7.2.1.2. Częstość występowania progresji choroby lub zgonu

Zdarzenie PFS odnotowano u ok. 42,3% chorych w populacji ogólnej, a wśród chorych z sALCL u ok. 47,4% chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34.

Częstość występowania progresji choroby lub zgonu na podstawie badania NCT0177715

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Populacja	BV+CHP	
			n (%)	N
Progresja choroby lub zgon				
NCT01777152 (Fanale 2014)	21,4	Ogółem	11 (42,3)	26
		sALCL	9 (47,4)	19

7.2.1.3. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu

Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu wyniosło w populacji ogólnej 52%. Z kolei prawdopodobieństwo 5-letniego PFS wśród chorych z sALCL wyniosło 47%.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35.
Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu na podstawie badania *NCT0177715*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Populacja	Punkt końcowy	BV	
				% (95% CI)	N
PFS [%]					
<i>NCT01777152 (Fanale 2014)</i>	21,4	Ogółem	Prawdopodobieństwo rocznego PFS	71 (49; 85)	26
<i>NCT01777152 (Fanale 2018)</i>	59,6			sALCL	Prawdopodobieństwo 5-letniego PFS
		ALK-pozytywny	47 (24; 67)	19	
		ALK-negatywny	100 (100; 100)	3	
				38 (15; 60)	16

7.2.2. Przeżycie całkowite

7.2.2.1. Czas przeżycia całkowitego

Mediana czasu przeżycia w populacji ogólnej nie została osiągnięta.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36.
Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania NCT0177715

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Populacja	BV+CHP	
			Mediana (95% CI)	N
OS [mies.]				
NCT01777152 (Fanale 2014)	21,4	Ogółem	n/o (n/o; n/o)	26

7.2.2.2. Częstość występowania zgonów

Podczas leczenia BV+CHP odnotowano łącznie 5 zgonów.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37.
Częstość występowania zgonów na podstawie badania NCT0177715

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Populacja	BV+CHP	
			n (%)	N
Zgon				
NCT01777152 (Fanale 2014)	21,4	Ogółem	5 (19,2)	26

7.2.2.3. Prawdopodobieństwo przeżycia

Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wyniosło w populacji ogólnej 80%, z kolei wśród chorych z sALCL 79%.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38.
Prawdopodobieństwo przeżycia na podstawie badania NCT0177715

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Populacja	Punkt końcowy	BV	
				% (95% CI)	N
OS [%]					
<i>NCT01777152 (Fanale 2014)</i>	21,4	Ogółem	Prawdopodobieństwo rocznego PFS	88 (68; 96)	26
<i>NCT01777152 (Fanale 2018)</i>	59,6		sALCL	Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia	80 (59; 91)
		ALK-pozytywny	79 (53; 92)	19	
		ALK-negatywny	100 (100; 100)	3	
				75 (46; 90)	16

7.2.3. Odpowiedź na leczenie

7.2.3.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

Wszyscy chorzy w badaniu odnotowali obiektywną odpowiedź na leczenie, w tym u 88,5% chorych raportowano remisję całkowitą (CR) oraz u 11,5% chorych remisję częściową (PR) – populacja ogólna.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania NCT01777152

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Populacja	BV+CHP	
			n (%)	N
Obiektywna odpowiedź (ORR)				
NCT01777152 (Fanale 2014)	21,4	Ogółem	26 (100,0)	26
		sALCL	19 (100,0)	19
Całkowita remisja (CR)				
NCT01777152 (Fanale 2014)	21,4	Ogółem	23 (88,5)	26
		sALCL	16 (84,2)	19
Częściowa remisja (PR)				
NCT01777152 (Fanale 2014)	21,4	Ogółem	3 (11,5)	26
		sALCL	3 (15,8)	19
Stabilizacja choroby (SD)				
NCT01777152 (Fanale 2014)	21,4	Ogółem	0 (0,0)	26
		sALCL	0 (0,0)	19
Progresja choroby (PD)				
NCT01777152 (Fanale 2014)	21,4	Ogółem	0 (0,0)	26
		sALCL	0 (0,0)	19

7.2.4. Utrzymanie remisji

7.2.4.1. Częstość utrzymania remisji

Po 5 latach obserwacji u 50% chorych stwierdzono utrzymanie się remisji bez zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40.
Częstość utrzymania remisji na podstawie badania *NCT0177715*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Populacja	BV	
			n (%)	N
Utrzymanie remisji bez zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego				
<i>NCT01777152</i> (Fanale 2018)	59,6	Ogółem	13 (50,0)	26
		sALCL	9 (47,4)	19
		ALK-pozytywny	3 (100,0)	3
		ALK-negatywny	6 (46,2)	13

7.2.5. Zastosowanie nowej terapii przeciwnowotworowej

7.2.5.1. Częstość zastosowania nowej terapii przeciwnowotworowej

U żadnego chorego w badaniu *Fanale 2018* nie przeprowadzono konsolidacyjnego SCT po zakończeniu leczenia. Po progresji choroby 30,8% chorych otrzymało kolejną terapię przeciwnowotworową.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41.
Częstość zastosowania terapii konsolidacyjnej na podstawie badania NCT0177715

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Populacja	BV	
			n (%)	N
Konsolidacyjne SCT po zakończeniu leczenia				
<i>NCT01777152 (Fanale 2018)</i>	59,6	Ogółem	0 (0,0)	26
Kolejna terapia przeciwnowotworowa				
<i>NCT01777152 (Fanale 2018)</i>	59,6	Ogółem	8 (30,8)*	26

*po progresji choroby, w tym u 3 chorych zastosowano SCT. Początkowe terapie po progresji choroby obejmowały m.in. brentuksymab vedotin w monoterapii, który zastosowano u 4 chorych

7.3. Ocena bezpieczeństwa BV+CHP vs CHOP na podstawie badania eksperymentalnego

7.3.1. Zgony

Zgodnie z informacją wskazaną w dokumencie *EMA 2020* w grupie badanej 36 (72%) zgonów było związanych z chorobą, 10 (20,0%) zgonów nie było związanych z chorobą, a w przypadku 4 (8,0%) związek zgonu z chorobą nie był znany. Z kolei w grupie kontrolnej 58 (79,5%) zgonów było związanych z chorobą, 7 (9,6%) zgonów nie było związanych z chorobą, a u 8 (11,0%) chorych związek zgonu z chorobą nie został określony. W grupie BV+CHP jeden zgon wystąpił po randomizacji, przed otrzymaniem leczenia (chorego uwzględniono w analizie OS przeprowadzonej w ramach oceny skuteczności). W zakresie ww. zdarzeń różnica między grupami nie była znamienne statystycznie.

W grupie badanej i kontrolnej odpowiednio u 8 (3,6%) oraz 13 (5,8%) chorych zgon odnotowano w czasie 30 dni po otrzymaniu ostatniej dawki jakiegokolwiek składnika schematu leczenia. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Zgodnie z informacją wskazaną w dokumencie *EMA 2020* 11 spośród 21 zgonów w obydwu grupach łącznie odnotowanych w czasie 30 dni od podania ostatniej dawki leku była związana z chorobą.

W obu ramionach leczenia większość zgonów zgłaszanych ≥ 30 dni po podaniu ostatniej dawki któregośkolwiek ze składników schematu leczenia była związana z chorobą (32 z 42 zgonów [76,2%] w grupie BV+CHP oraz 51 z 60 zgonów [85,0 %] w grupie CHOP). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42.
Częstość występowania zgonów na podstawie badania ECHELON-2

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
Zgon												
ECHELON-2 (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Zgon	Ogółem	50 (22,4)	223	73 (32,3)	226	0,61 (0,40; 0,92)	-0,10 (-0,18; -0,02)	10 (6; 50)	TAK
			Zgon	Związany z chorobą	36 (72,0)	50	58 (79,5)	73	0,67 (0,29; 1,54)	-0,07 (-0,23; 0,08)	n/d	NIE
			Zgon	Niezwiązany z chorobą	10 (20,0)	50	7 (9,6)	73	2,36 (0,83; 6,69)	0,10 (-0,03; 0,23)	n/d	NIE
			Zgon	Związek z chorobą nieokreślony	4 (8,0)	50	8 (11,0)	73	0,71 (0,20; 2,49)	-0,03 (-0,13; 0,07)	n/d	NIE
		Ogółem	Zgon w czasie 30 dni od podania ostatniej dawki jakiegokolwiek składnika schematu leczenia	8 (3,6)	223	13 (5,8)	226	0,61 (0,25; 1,50)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE	
		Ogółem	Zgon w czasie ≥30 dni po podaniu ostatniej dawki któregośkolwiek składnika schematu leczenia	42 (18,8)	223	60 (26,5)	226	0,64 (0,41; 1,00)	-0,08 (-0,15; -0,00)	13 (n/o*; 7)	TAK	
		Ogółem	Zgon w czasie ≥30 dni po podaniu ostatniej dawki któregośkolwiek składnika schematu leczenia związany z chorobą	32 (76,2)	42	51 (85,0)	60	0,56 (0,21; 1,54)	-0,09 (-0,25; 0,07)	n/d	NIE	

*w programie RevMan nie przedstawiono wyniku z rozwinięciem do miejsca po przecinku z pierwszą liczbą znaczącą (tzn. wskazano -0,0000)

7.3.2. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

Populacja ogólna

Zgodnie z informacją wskazaną w publikacji *Horwitz 2019* przyczyną zgonów w grupie badanej były: zapalenie płuc, posocznica, zatrzymanie akcji serca, migotanie komór, zachłystowe zapalenie płuc, kawitacyjne uszkodzenie płuc oraz ostre uszkodzenie nerek. Z kolei w grupie kontrolnej przyczyną zgonów były: posocznica (2 chorych), wstrząs septyczny, gorączka neutropeniczna, wodogłowie, arytmia, zatrzymanie akcji serca, zespół dysfunkcji wielonarządowych (2 chorych)³⁷. Dla żadnego ze zdarzeń nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Populacja sALCL

W grupie BV+CHP zgony były wywołane zaburzeniami w obrębie: układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (1 zgon), serca (2 zgony) oraz nerek i układu moczowego (1 zgon). Z kolei w grupie CHOP raportowane zgony były przyczyną gorączki neutropenicznej (1 zgon), zakażenia i zarażenia pasożytniczego (3 zgony), posocznicy (2 zgony), zaburzeń układu nerwowego (1 zgon), nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych tj. ALCL lub chłoniak z limfocytów *null-cell* (8 zgonów). Różnicę istotą statystycznie (na korzyść grupy badanej) odnotowano dla zdarzeń niepożądanych związanych z ALCL lub chłoniakiem z limfocytów *null-cell* prowadzących do zgonu.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

³⁷ Jeśli nie wskazano liczby chorych zdarzenie wystąpiło u 1 chorego.

Tabela 43.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu na podstawie badania *ECHELON-2*

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze											
<i>ECHELON-2</i> (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Zakażenia – AESI	2 (0,9)	223	3 (1,3)	226	0,67 (0,11; 4,06)	-0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		sALCL	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	0 (0,0)	160	3 (1,9)	154	0,13 (0,013; 1,24)	-0,02 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
<i>ECHELON-2</i> (Horwitz 2019)		Ogółem	Zapalenie płuc	1 (0,4)	223	0 (0,0)	226	7,49 (0,15; 377,46)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
			Posocznica	1 (0,4)	223	2 (0,9)	226*	0,50 (0,05; 5,60)	-0,00 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
<i>ECHELON-2</i> (EMA 2020)		sALCL	Posocznica	0 (0,0)	160	2 (1,3)	154	0,13 (0,008; 2,08)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
<i>ECHELON-2</i> (Horwitz 2019)		Ogółem	Wstrząs septyczny	0 (0,0)	223	1 (0,4)	226	0,14 (0,003; 6,91)	-0,00 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)											
<i>ECHELON-2</i> (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) ogółem	0 (0,0)	160	8 (5,2)	154	0,12 (0,03; 0,50)	-0,05 (-0,09; -0,02)	20 (12; 50)	TAK
		Ogółem	PTCL	1 (0,4)	223	0 (0,0)	226	7,49 (0,15; 377,46)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
			ALCL lub chłoniak z limfocytów null-cell	0 (0,0)	223	8 (3,5)	226	0,13 (0,03; 0,54)	-0,04 (-0,06; -0,01)	25 (17; 100)	TAK
Zaburzenia krwi i układu chłonnego											

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>ECHELON-2 (Horwitz 2019)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Gorączka neutropeniczna	0 (0,0)	223	1 (0,4)	226	0,14 (0,003; 6,91)	-0,00 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>		sALCL		0 (0,0)	160	1 (0,6)	154	0,13 (0,003; 6,56)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego											
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	0 (0,0)	160	1 (0,6)	154	0,13 (0,003; 6,56)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
<i>ECHELON-2 (Horwitz 2019)</i>		Ogółem	Wodogłowie	0 (0,0)	223	1 (0,4)	226	0,14 (0,003; 6,91)	-0,00 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia serca											
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Zaburzenia serca ogółem	2 (1,3)	160	2 (1,3)	154	0,96 (0,13; 6,92)	0,00 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
<i>ECHELON-2 (Horwitz 2019)</i>		Ogółem	Arytmia	0 (0,0)	223	1 (0,4)	226	0,14 (0,003; 6,91)	-0,00 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
			Zatrzymanie akcji serca	1 (0,4)	223	1 (0,4)	226	1,01 (0,06; 16,30)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			Migotanie komór	1 (0,4)	223	0 (0,0)	226	7,49 (0,15; 377,46)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia											
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	1 (0,6)	160	0 (0,0)	154	7,12 (0,14; 358,94)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>ECHELON-2 (Horwitz 2019)</i>		Ogółem	Zachłystowe zapalenie płuc	1 (0,4)	223	0 (0,0)	226	7,49 (0,15; 377,46)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
			Kawitacyjne uszkodzenie płuc	1 (0,4)	223	0 (0,0)	226	7,49 (0,15; 377,46)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia nerek i dróg moczowych											
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	1 (0,6)	160	0 (0,0)	154	7,12 (0,14; 358,94)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>ECHELON-2 (Horwitz 2019)</i>		Ogółem	Ostre uszkodzenie nerek	1 (0,4)	223	0 (0,0)	226	7,49 (0,15; 377,46)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania											
<i>ECHELON-2 (Horwitz 2019)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Zespół dysfunkcji wielonarządowych	0 (0,0)	223	2 (0,9)	226*	0,14 (0,009; 2,19)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE

*u 1 chorego wystąpiły 2 zdarzenia

**u 1 chorego przyczyna zgonu nieznana

7.3.3. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment related AE*)

W grupie BV+CHP do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z BV należały: obwodowa neuropatia czuciowa (43,9%), neutropenia (33,6%), nudności (31,8%) oraz zaparcia (21,1%). Pozostałe zdarzenia nie występowały częściej niż u 17% chorych. Z kolei w grupie kontrolnej również najczęściej raportowano obwodową neuropatię czuciową (38,5%), neutropenię (30,1%), nudności (27,0%) i zaparcia (22,1%). Pozostałe zdarzenia nie występowały częściej niż u ok. 16% chorych. W ramach poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z BV lub WIN różnicę istotną statystycznie odnotowano jedynie w przypadku biegunki – różnica na niekorzyść grupy badanej (16,1% vs 7,1%).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 44.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem na podstawie badania *ECHELON-2*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego												
<i>ECHELON-2</i> (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Neutropenia	Dowolny	75 (33,6)	223	68 (30,1)	226	1,18 (0,79; 1,75)	0,04 (-0,05; 0,12)	n/d	NIE
			Gorączka neutropeniczna		35 (15,7)	223	28 (12,4)	226	1,32 (0,77; 2,25)	0,03 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
			Niedokrwistość		30 (13,5)	223	23 (10,2)	226	1,37 (0,77; 2,45)	0,03 (-0,03; 0,09)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania												
<i>ECHELON-2</i> (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Spadek apetytu	Dowolny	26 (11,7)	223	16 (7,1)	226	1,73 (0,90; 3,33)	0,05 (-0,01; 0,10)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego												
<i>ECHELON-2</i> (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Obwodowa neuropatia czuciowa	Dowolny	98 (43,9)	223	87 (38,5)	226	1,25 (0,86; 1,83)	0,05 (-0,04; 0,15)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit												
<i>ECHELON-2</i> (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Nudności	Dowolny	71 (31,8)	223	61 (27,0)	226	1,26 (0,84; 1,90)	0,05 (-0,04; 0,13)	n/d	NIE
			Zaparcie		47 (21,1)	223	50 (22,1)	226	0,94 (0,60; 1,47)	-0,01 (-0,09; 0,07)	n/d	NIE
			Biegunka		36 (16,1)	223	16 (7,1)	226	2,53 (1,36; 4,70)	0,09 (0,03; 0,15)	11 (6; 33)	TAK
			Wymioty		32 (14,3)	223	25 (11,1)	226	1,35 (0,77; 2,36)	0,03 (-0,03; 0,09)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej												
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Łysienie	Dowolny	38 (17,0)	223	30 (13,3)	226	1,34 (0,80; 2,26)	0,04 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania												
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Zmęczenie	Dowolny	36 (16,1)	223	36 (15,9)	226	1,02 (0,61; 1,68)	0,00 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE
			Gorączka		22 (9,9)	223	14 (6,2)	226	1,66 (0,83; 3,33)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE

7.3.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)

Najczęściej zgłaszanymi SAE w ramieniu BV+CHP były gorączka neutropeniczna (13,9%), zapalenie płuc ang. *pneumonia* (4,9%), gorączka (4,0%) i neutropenia (3,6%). Dla wskazanych zdarzeń różnicę istotną statystycznie odnotowano jedynie w przypadku zapalenia płuc (różnica na niekorzyść BV+CHP). Pozostałe SAE były zgłaszane u ≤ ok. 2% chorych w ramieniu BV+CHP.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 45.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *ECHELON-2*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze												
<i>ECHELON-2</i> (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Zapalenie płuc (ang. <i>pneumonia</i>)	Dowolny	11 (4,9)	223	3 (1,3)	226	3,86 (1,06; 14,02)	0,04 (0,004; 0,07)	25 (14; 250)	TAK
			Zapalenie płuc (ang. <i>pneumonitis</i>)		5 (2,2)	223	0 (0,0)	226	7,63 (1,31; 44,37)	0,02 (0,001; 0,04)	50 (25; 1 000)	TAK
			Posocznica		5 (2,2)	223	4 (1,8)	226	1,27 (0,34; 4,80)	0,00 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
			Zapalenie okrężnicy wywołane przez <i>Clostridium difficile</i>		2 (0,9)	223	0 (0,0)	226	7,52 (0,47; 120,65)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
			Zakażenie związane z urządzeniem		2 (0,9)	223	0 (0,0)	226	7,52 (0,47; 120,65)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
			Zakażenie neutropeniczne		2 (0,9)	223	1 (0,4)	226	2,04 (0,18; 22,62)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
			Zapalenie płuc wywołane przez grzyba <i>Pneumocystis jiroveci</i>		2 (0,9)	223	0 (0,0)	226	7,52 (0,47; 120,65)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
			Zakażenie dróg moczowych		2 (0,9)	223	0 (0,0)	226	7,52 (0,47; 120,65)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego												
<i>ECHELON-2</i> (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Gorączka neutropeniczna	Dowolny	31 (13,9)	223	26 (11,5)	226	1,24 (0,71; 2,17)	0,02 (-0,04; 0,09)	n/d	NIE
			Neutropenia		8 (3,6)	223	6 (2,7)	226	1,36 (0,47; 4,00)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania												
ECHELON-2 (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Niewydolność oddechowa	Dowolny	3 (1,3)	223	2 (0,9)	226	1,53 (0,25; 9,23)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
			Zespół rozpadu guza		3 (1,3)	223	0 (0,0)	226	7,56 (0,78; 73,02)	0,01 (-0,00; 0,03)	n/d	NIE
			Odwodnienie		2 (0,9)	223	3 (1,3)	226	0,67 (0,11; 4,06)	-0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego												
ECHELON-2 (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Obwodowa neuropatia czuciowa	Dowolny	2 (0,9)	223	0 (0,0)	226	7,52 (0,47; 120,65)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe												
ECHELON-2 (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Zakrzepica żył głębokich	Dowolny	3 (1,3)	223	2 (0,9)	226	1,53 (0,25; 9,23)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia												
ECHELON-2 (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Grypa	Dowolny	2 (0,9)	223	0 (0,0)	226	7,52 (0,47; 120,65)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
			Zatorowość płucna		2 (0,9)	223	5 (2,2)	226	0,40 (0,08; 2,08)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit												
ECHELON-2 (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Biegunka	Dowolny	4 (1,8)	223	3 (1,3)	226	1,36 (0,30; 6,14)	0,00 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej												

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Cellulitis	Dowolny	2 (0,9)	223	0 (0,0)	226	7,52 (0,47; 120,65)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych												
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Ostre uszkodzenie nerek	Dowolny	3 (1,3)	223	0 (0,0)	226	7,56 (0,78; 73,02)	0,01 (-0,00; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania												
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Gorączka	Dowolny	9 (4,0)	223	7 (3,1)	226	1,32 (0,48; 3,60)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE

7.3.5. Zdarzenia niepożądane

W grupie BV+CHP najczęściej raportowano: neutropenię (34,5%), gorączkę neutropeniczną (18,4%), niedokrwistość (13,5%), leukopenię (7,2%), biegunkę (5,8%) i trombocytopenię (5,8%). Pozostałe zdarzenia niepożądane występowały nie częściej niż u ok. 5% chorych. Różnicę istotną statystycznie odnotowano jedynie w przypadku biegunki, którą raportowano u 5,8% chorych w grupie BV+CHP oraz u 0,9% chorych w grupie CHOP.

Szczegółowe dane przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 46.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania ECHELON-2

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze												
ECHELON-2 (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Zapalenie płuc (ang. pneumonia)	≥3.	12 (5,4)	223	5 (2,2)	226	2,51 (0,87; 7,26)	0,03 (-0,00; 0,07)	n/d	NIE
			Posocznica		6 (2,7)	223	4 (1,8)	226	1,53 (0,43; 5,51)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
			Zakażenie dróg moczowych		4 (1,8)	223	1 (0,4)	226	4,11 (0,46; 37,06)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego												
ECHELON-2 (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Neutropenia	≥3.	77 (34,5)	223	76 (33,6)	226	1,04 (0,70; 1,54)	0,01 (-0,08; 0,10)	n/d	NIE
			Gorączka neutropeniczna		41 (18,4)	223	33 (14,6)	226	1,32 (0,80; 2,17)	0,04 (-0,03; 0,11)	n/d	NIE
		Ogółem	Niedokrwistość		30 (13,5)	223	23 (10,2)	226	1,37 (0,77; 2,45)	0,03 (-0,03; 0,09)	n/d	NIE
			Leukopenia		16 (7,2)	223	14 (6,2)	226	1,17 (0,56; 2,46)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
			Trombocytopenia		13 (5,8)	223	9 (4,0)	226	1,49 (0,62; 3,57)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania												
ECHELON-2 (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Hipokaliemia	≥3.	8 (3,6)	223	3 (1,3)	226	2,77 (0,72; 10,56)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
			Hiperglikemia		4 (1,8)	223	1 (0,4)	226	4,11 (0,46; 37,06)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego												

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Obwodowa neuropatia czuciowa	≥3.	8 (3,6)	223	6 (2,7)	226	1,36 (0,47; 4,00)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia												
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Duszność	≥3.	4 (1,8)	223	4 (1,8)	226	1,01 (0,25; 4,10)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
			Zatorowość płucna		4 (1,8)	223	7 (3,1)	226	0,57 (0,16; 1,98)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit												
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Biegunka	≥3.	13 (5,8)	223	2 (0,9)	226	6,93 (1,55; 31,09)	0,05 (0,02; 0,08)	20 (13; 50)	TAK
			Nudności		5 (2,2)	223	4 (1,8)	226	1,27 (0,34; 4,80)	0,00 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania												
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Gorączka	≥3.	4 (1,8)	223	0 (0,0)	226	7,59 (1,06; 54,25)	0,02 (-0,00; 0,04)	n/d	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach*												
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Reakcja związana z infuzją	Dowolny	10 (4,5)	223	13 (5,8)	226	0,77 (0,33; 1,79)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
			Reakcja związana z infuzją	<3.	8 (3,6)	223	13 (5,8)	226	0,61 (0,25; 1,50)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE
			Reakcja związana z infuzją BV lub WIN		5 (2,2)**	223	3 (1,3)	226	1,70 (0,40; 7,22)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
			Reakcja związana z infuzją cyklofosfamidu lub doksorubicyny	Dowolny	13 (5,8)	223	14 (6,2)	226	0,94 (0,43; 2,04)	-0,00 (-0,05; 0,04)	n/d	NIE

*nie opisano czy są to TEAE czy AE

**żaden chory nie uzyskał pozytywnego wyniku na obecność ATA na początku badania

7.3.6. Profil bezpieczeństwa związany z gorączką neutropeniczną

Modyfikację dawki leku z powodu gorączki neutropenicznej przeprowadzono u 2,7% chorych w grupie badanej oraz u 1,8% w grupie kontrolnej. Żaden chory nie przerwał leczenia z powodu gorączki neutropenicznej w grupie BV+CHP oraz CHOP. Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47.

Profil bezpieczeństwa związany z gorączką neutropeniczną na podstawie badania *ECHELON-2*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
MODYFIKACJA DAWKI/PRZERWANIE LECZENIA												
<i>ECHELON-2</i> (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Modyfikacja dawki z powodu gorączki neutropenicznej	Dowolny	6 (2,7)	223	4 (1,8)	226	1,53 (0,43; 5,51)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
			Przerwanie leczenia z powodu gorączki neutropenicznej		0 (0,0)	223	0 (0,0)	226	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
ZAKOŃCZENIE LECZENIA												
<i>ECHELON-2</i> (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Zakończenie leczenia	Dowolny	5 (2,2)	223	3 (1,3)	226	1,70 (0,40; 7,22)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE

7.3.7. Profil bezpieczeństwa związany z neuropatią obwodową

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym związanym z PN w grupie BV+CHP była obwodowa neuropatia czuciowa, którą odnotowano u 44,8% chorych. Pozostałe zdarzenia niepożądane nie występowały częściej niż u 4,5% chorych. Dla żadnego z wyszczególnionych zdarzeń niepożądanych związanych z PN nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Modyfikację dawki leku z powodu PN przeprowadzono u 7,2% chorych w grupie BV+CHP oraz u 7,1% chorych w grupie CHOP. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Wśród chorych, u których odnotowano co najmniej 1 zdarzenie zaistniałe w trakcie leczenia związane z PN (wg SMQ) o dowolnym stopniu nasilenia, pierwsze zdarzenia obserwowano dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 9,1 tyg. (zakres: 0-21) w grupie BV+CHP oraz 6,1 tyg. (zakres: 0-24) w grupie CHOP. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia odpowiadała w przybliżeniu 3. cyklowi leczenia w grupie BV+CHP oraz 2. cyklowi leczenia w grupie CHOP. Pierwsze wystąpienie zdarzenia PN o najwyższym stopniu nasilenia odnotowano dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 10,0 tyg. (zakres: 0-40) w grupie BV+CHP oraz 6,5 tyg. (zakres: 0-30) w grupie CHOP.

Ustąpienie wszystkich TEAE związanych z PN odnotowano u 49,6% chorych w grupie BV+CHP oraz u 63,7% chorych w grupie CHOP. Różnica między grupami była istotna statystycznie. Z kolei poprawę w zakresie TEAE związanych z PN odnotowano u 12,0% chorych w grupie badanej oraz u 12,1% chorych w grupie kontrolnej (brak różnicy istotnej statystycznie). Ustąpienie objawów związanych z PN raportowano po okresie obserwacji, dla którego mediana wyniosła 17,0 tyg. (zakres: 0; 195 tyg.) w grupie BV+CHP oraz 11,4 tyg. (zakres: 0; 220 tyg.) w grupie CHOP. W przypadku poprawy w zakresie TEAE związanych z PN mediany te wyniosły w grupie BV+CHP oraz CHOP odpowiednio: 8,1 tyg. (zakres: 3; 84 tyg.) i 7,6 tyg. (zakres: 2; 101 tyg.). W czasie ostatniej wizyty zgłoszono, że u 61 chorych (52,1%) w ramieniu BV+CHP oraz u 45 chorych (36,3%) w ramieniu CHOP nadal obserwowano PN, przy czym stopień większości zdarzeń związanych z PN wynosił 1. Z kolei PN o 3. stopniu nasilenia raportowano u 2 chorych w ramieniu BV+CHP oraz 1 chorego w ramieniu CHOP.

W *ab. konf. Iyer 2021* przedstawiono informację, że w czasie 5-letniego okresu obserwacji PN ustąpiła/uległa poprawie u 72% (n=84/117) i 78% (n=97/124) chorych z PN odpowiednio w grupie BV+CHP i CHOP. Ponadto 98% i 97% trwających zdarzeń PN miało stopień 1/2 kolejno w grupie BV+CHP i CHOP.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48.
Profil bezpieczeństwa związany z neuropatią obwodową na podstawie badania *ECHELON-2*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE ZAISTANIAŁE W TRAKCIE LECZENIA												
<i>ECHELON-2</i> (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Pogorszenia stopnia nasilenia TEAE związanego z PN odnotowanego przed rozpoczęciem badania	Dowolny	7 (3,1)	223	3 (1,3)	226	2,41 (0,61; 9,44)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
			Pogorszenia stopnia nasilenia TEAE związanego z PN odnotowanego przed rozpoczęciem badania, a następnie obniżenie (poprawa) stopnia nasilenia w porównaniu z wartością wyjściową		4 (1,8)	223	1 (0,4)	226	4,11 (0,46; 37,06)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
MODYFIKACJA DAWKI/PRZERWANIE LECZENIA												
<i>ECHELON-2</i> (Horwitz 2019)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Modyfikacja dawki z powodu PN*	Dowolny	16 (7,2)	223	16 (7,1)	226	1,01 (0,49; 2,08)	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
<i>ECHELON-2</i> (EMA 2020)			Modyfikacja dawki oraz przerwanie leczenia z powodu PN		0 (0,0)	223	0 (0,0)	226	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			Modyfikacja dawki oraz przerwanie leczenia BV lub WIN z powodu PN [^]		0 (0,0)	223	1 (0,4)	226	0,14 (0,003; 6,91)	-0,00 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
			Przerwanie leczenia z powodu obwodowej neuropatii ruchowej		0 (0,0)	223	2 (0,9)	226	0,14 (0,009; 2,19)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
			Przerwanie leczenia z powodu obwodowej neuropatii czuciowej		2 (0,9)	223	2 (0,9)	226	1,01 (0,14; 7,26)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
			Redukcja dawki z powodu obwodowej neuropatii ruchowej		4 (1,8)	223	8 (3,5)	226	0,50 (0,15; 1,68)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
			Redukcja dawki z powodu obwodowej neuropatii czuciowej		11 (4,9)	223	4 (1,8)	226	2,88 (0,90; 9,18)	0,03 (-0,00; 0,06)	n/d	NIE
			Redukcja dawki z powodu obwodowej neuropatii czuciowo-ruchowej		1 (0,4)	223	0 (0,0)	226	7,49 (0,15; 377,46)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
			Redukcja dawki z powodu osłabienia mięśni, autonomicznej neuropatii i parestezji		0 (0,0)	223	1 (0,4)	226	0,14 (0,003; 6,91)	-0,00 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
USTĄPIENIE**/POPRAWA W ZAKRESIE ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH ZAISTNIAŁYCH W TRAKCIE LECZENIA												
<i>ECHELON-2 (ab. konf. Iyer 2021)</i>	5 lat	Ogółem	Ustąpienie/poprawa zdarzeń zaistniałych w trakcie leczenia związanych z PN	Dowolny	84 (71,8)	117	97 (78,2)	124	0,71 (0,39; 1,27)	-0,06 (-0,17; 0,04)	n/d	NIE
<i>ECHELON-2 (Horwitz 2019)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.		Ustąpienie** wszystkich zdarzeń zaistniałych w trakcie leczenia związanych z PN		58 (49,6)	117	79 (63,7)	124	0,56 (0,33; 0,94)	-0,14 (-0,27; -0,02)	7 (3; 50)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
			Poprawa w zakresie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia związanych z PN***		14 (12,0)	117	15 (12,1)	124	0,99 (0,45; 2,15)	-0,00 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
			Brak poprawy lub ustąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia związanych z PN		45 (38,5)	117	30 (24,2)	124	1,96 (1,12; 3,41)	0,14 (0,03; 0,26)	7 (3; 33)	TAK
ZAKOŃCZENIE LECZENIA												
<i>ECHELON-2 (EMA 2020)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Zakończenie leczenia	Dowolny	16 (7,2)	223	14 (6,3)	226	1,17 (0,56; 2,46)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE ZWIĄZANE Z NEUROPATIĄ OBWODOWĄ												
<i>ECHELON-2 (Horwitz 2019)</i>	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Obwodowa neuropatia czuciowa	Dowolny	100 (44,8)	223	92 (40,7)	226	1,18 (0,81; 1,72)	0,04 (-0,05; 0,13)	n/d	NIE
			Parestezja		10 (4,5)	223	18 (8,0)	226	0,54 (0,24; 1,20)	-0,03 (-0,08; 0,01)	n/d	NIE
			Obwodowa neuropatia ruchowa		8 (3,6)	223	17 (7,5)	226	0,46 (0,19; 1,08)	-0,04 (-0,08; 0,00)	n/d	NIE
			Oslabienie mięśni		6 (2,7)	223	8 (3,5)	226	0,75 (0,26; 2,21)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
			Obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa		6 (2,7)	223	2 (0,9)	226	3,10 (0,62; 15,51)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
			Hipestezja		3 (1,3)	223	3 (1,3)	226	1,01 (0,20; 5,08)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
			Dysestezja		2 (0,9)	223	1 (0,4)	226	2,04 (0,18; 22,62)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
			Arefleksja		1 (0,4)	223	0 (0,0)	226	7,49 (0,15; 377,46)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
			Uczucie pieczenia		1 (0,4)	223	1 (0,4)	226	1,01 (0,06; 16,30)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			Porażenie nerwu strzałkowego		1 (0,4)	223	0 (0,0)	226	7,49 (0,15; 377,46)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
			Polineuropatia		1 (0,4)	223	1 (0,4)	226	1,01 (0,06; 16,30)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			Neuropatia autonomiczna		0 (0,0)	223	2 (0,9)	226	0,14 (0,009; 2,19)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
			Zaburzenia chodu		0 (0,0)	223	1 (0,4)	226	0,14 (0,003; 6,91)	-0,00 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
			Atrofia mięśniowa		0 (0,0)	223	1 (0,4)	226	0,14 (0,003; 6,91)	-0,00 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
			Nerwoból		0 (0,0)	223	2 (0,9)	226	0,14 (0,009; 2,19)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE

*Zmniejszenie lub opóźnienie dawki spowodowane zdarzeniem niepożądanym związanym z neuropatią obwodową

**Ustąpienie zdarzenia niepożądanego zdefiniowano jako brak zdarzenia/wyleczenie chorego lub brak zdarzenia/wyleczenie chorego z następstwami związanymi z zaistniałym zdarzeniem lub powrót do stanu wyjściowego lub mniejsze obciążenie związane ze zdarzeniem na podstawie ostatniej oceny

wcześniejszych zdarzeń

***Ustąpienie zdarzenia niepożądanego implikuje poprawę. W przypadku zdarzeń, które nie ustąpiły w trakcie badania, poprawę zdefiniowano jako redukcję najniższego odnotowanego stopnia nasilenia o ≥ 1 przy jednoczesnym braku kolejnych zdarzeń o najwyższym, uprzednio odnotowanym stopniu nasilenia

^Dotyczy chorych ze zdarzeniem związanym z PN, które skutkowało zarówno modyfikacją dawki oraz przerwaniem leczenia

7.3.8. Profil bezpieczeństwa uwzględniający profilaktykę G-CSF – populacja ogólna

W odpowiedzi na nieco wyższy niż oczekiwany wskaźnik zakażeń w populacji ocenianej w ramach bezpieczeństwa, zaobserwowany po przeglądzie wyników w ramach śródkresowej analizy nieskuteczności (ang. *futility analysis*), chorym zalecono profilaktyczne stosowanie G-CSF zgodnie z aktualnym wytycznymi ASCO i ESMO. Analiza bezpieczeństwa obejmowała ocenę wpływu pierwotnej profilaktyki G-CSF na neutropenię oraz związane z nią powikłania, w tym gorączkę neutropeniczną i zakażenia.

Pierwotną profilaktykę G-CSF zastosowano u 75 chorych (33,6%) w ramieniu BV+CHP oraz 61 chorych (27,0%) w ramieniu CHOP.

Zdarzenia niepożądane prowadzącego do zgonu odnotowano u 2,7% chorych w grupie BV+CHP oraz 7,3% chorych w grupie CHOP – chorzy, u których nie zastosowano pierwotnej profilaktyki G-CSF. Z kolei wśród chorych, u których zastosowano pierwotną profilaktykę G-CSF odsetek ten wyniósł 5,3% chorych (grupa BV+CHP) oraz 6,6% chorych (grupa CHOP).

Gorączkę neutropeniczną raportowano u 16,0% chorych z ramienia BV+CHP, którzy otrzymali profilaktykę G-CSF oraz u 19,6% chorych, którzy nie otrzymywali profilaktyki G-CSF. Podobne wyniki uzyskano w grupie CHOP (kolejno 11,5% oraz 15,8% chorych). Neutropenię stopnia 3. lub wyższego zgłaszano u 13,3% chorych w ramieniu CHP+BV, u których zastosowano profilaktykę G-CSF oraz u 45,3% chorych, którzy nie otrzymywali profilaktyki G-CSF. Zbliżone wyniki uzyskano w grupie CHOP (odpowiednio 13,1% oraz 41,8% chorych). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami dla wyżej wymienionych zdarzeń.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 49.

Profil bezpieczeństwa ze względu na profilaktykę ze wspomaganie czynnikiem wzrostu (G-CSF) na podstawie badania *ECHELON-2*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
					n (%)	N	n (%)	N				
PROFIL BEZPIECZEŃSTWA UWZGLĘDNIAJĄCY PROFILAKTYKĘ G-CSF												
<i>ECHELON-2</i> (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	Ogółem	Brak G-CSF w profilaktyce pierwotnej	Zdarzenia niepożądane prowadzącego do zgonu	5.	4 (2,7)	148	12 (7,3)	165	0,35 (0,11; 1,12)	-0,05 (-0,09; 0,00)	NIE
			G-CSF w profilaktyce pierwotnej			4 (5,3)	75	4 (6,6)	61	0,80 (0,19; 3,35)	-0,01 (-0,09; 0,07)	NIE
			Brak G-CSF w profilaktyce pierwotnej	TEAE ogółem	≥3.	107 (72,3)	148	114 (69,1)	165	1,17 (0,72; 1,90)	0,03 (-0,07; 0,13)	NIE
			G-CSF w profilaktyce pierwotnej			40 (53,3)	75	32 (52,5)	61	1,04 (0,53; 2,04)	0,01 (-0,16; 0,18)	NIE
			Brak G-CSF w profilaktyce pierwotnej	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Dowolny	55 (37,2)	148	58 (35,2)	165	1,09 (0,69; 1,73)	0,02 (-0,09; 0,13)	NIE
			G-CSF w profilaktyce pierwotnej			31 (41,3)	75	27 (44,3)	61	0,89 (0,45; 1,76)	-0,03 (-0,20; 0,14)	NIE
<i>ECHELON-2</i> (Horwitz 2019)			Brak G-CSF w profilaktyce pierwotnej	Ciężkie TEAE ³⁸		41 (27,7)	148	37 (22,4)	165	1,33 (0,79; 2,21)	0,05 (-0,04; 0,15)	NIE
			G-CSF w profilaktyce pierwotnej			23 (30,7)	75	15 (24,6)	61	1,36 (0,63; 2,91)	0,06 (-0,09; 0,21)	NIE

³⁸ związane z gorączką neutropeniczną, posocznicą, posocznicą neutropeniczną, gorączką lub zakażeniem i zarażeniem pasożytniczym

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N			
ECHELON-2 (EMA 2020)		Brak G-CSF w profilaktyce pierwotnej	Gorączka neutropeniczna		29 (19,6)	148	26 (15,8)	165	1,30 (0,73; 2,33)	0,04 (-0,05; 0,12)	NIE
					G-CSF w profilaktyce pierwotnej	12 (16,0)	75	7 (11,5)	61	1,47 (0,54; 4,00)	0,05 (-0,07; 0,16)
		Brak G-CSF w profilaktyce pierwotnej	Gorączka neutropeniczna w 1. cyklu leczenia**		17 (11,5)	148	18 (10,9)	165	1,06 (0,52; 2,14)	0,01 (-0,06; 0,08)	NIE
					G-CSF w profilaktyce pierwotnej	9 (12,0)	75	4 (6,6)	61	1,94 (0,57; 6,65)	0,05 (-0,04; 0,15)
		Brak G-CSF w profilaktyce pierwotnej			73 (49,3)	148	76 (46,1)	165	1,14 (0,73; 1,78)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
					G-CSF w profilaktyce pierwotnej	12 (16,0)	75	10 (16,4)	61	0,97 (0,39; 2,43)	-0,00 (-0,13; 0,12)
ECHELON-2 (Horwitz 2019)		Brak G-CSF w profilaktyce pierwotnej	Neutropenia*	≥3.	67 (45,3)	148	69 (41,8)	165	1,15 (0,74; 1,80)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
					G-CSF w profilaktyce pierwotnej	10 (13,3)	75	8 (13,1)	61	1,02 (0,38; 2,76)	0,00 (-0,11; 0,12)
		Brak G-CSF w profilaktyce pierwotnej		≥4.	39 (26,4)	148	43 (26,1)	165	1,02 (0,61; 1,68)	0,00 (-0,09; 0,10)	NIE
					G-CSF w profilaktyce pierwotnej	7 (9,3)	75	6 (9,8)	61	0,94 (0,30; 2,97)	-0,01 (-0,10; 0,09)
ECHELON-2 (EMA 2020)		Brak G-CSF w profilaktyce pierwotnej	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Dowolny	79 (53,4)	148	74 (44,8)	165	1,41 (0,90; 2,20)	0,09 (-0,03; 0,20)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N			
ECHELON-2 (Horwitz 2019)				≥3.	37 (49,3)	75	28 (45,9)	61	1,15 (0,58; 2,26)	0,03 (-0,13; 0,20)	NIE
					30 (20,3)	148	23 (13,9)	165	1,57 (0,87; 2,85)	0,06 (-0,02; 0,15)	NIE
					12 (16,0)	75	8 (13,1)	61	1,26 (0,48; 3,32)	0,03 (-0,09; 0,15)	NIE

*neutropenia i obniżenie liczby neutrofilii kwalifikowano jako neutropenię

**zdarzenia w 1. cyklu leczenia to zdarzenia, które wystąpiły w czasie od podania pierwszej dawki leku do momentu podania pierwszej dawki w 2. cyklu (C2D1) lub do 22. dnia w przypadku chorych, którzy nie otrzymali dawki C2D1

7.3.9. Profil bezpieczeństwa uwzględniający profilaktykę G-CSF – populacja sALCL

W populacji chorych z sALCL pierwotną profilaktykę G-CSF zastosowano u 51 chorych (22,9%) w ramieniu BV+CHP oraz 37 chorych (16,4%) w ramieniu CHOP.

Gorączkę neutropeniczną raportowano u 11,8% chorych z ramienia BV+CHP, którzy otrzymali profilaktykę G-CSF oraz u 12,8% chorych, którzy nie otrzymywali profilaktyki G-CSF. Z kolei w grupie CHOP odsetki te wyniosły odpowiednio 2,7% oraz 12,8%. Neutropenię stopnia 3. lub wyższego zgłaszano u 11,8% chorych w ramieniu CHP+BV, u których zastosowano profilaktykę G-CSF oraz u 44,0% chorych, którzy nie otrzymywali profilaktyki G-CSF. Zbliżone wyniki uzyskano w grupie CHOP (odpowiednio 13,5% oraz 41,9% chorych). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami dla wyżej wymienionych zdarzeń.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 50.

Profil bezpieczeństwa ze względu na profilaktykę ze wspomaganie czynnikiem wzrostu (G-CSF) na podstawie badania *ECHELON-2*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
					n (%)	N	n (%)	N					
PROFIL BEZPIECZEŃSTWA UWZGLĘDNIAJĄCY PROFILAKTYKĘ G-CSF													
<i>ECHELON-2</i> (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	sALCL	Brak G-CSF w profilaktyce pierwotnej	Zdarzenia niepożądane prowadzącego do zgonu	5.	1 (0,9)	109	11 (9,4)	117	0,09 (0,01; 0,70)	-0,08 (-0,14; -0,03)	13 (8; 34)	TAK
			G-CSF w profilaktyce pierwotnej			3 (5,9)	51	4 (10,8)	37	0,52 (0,11; 2,46)	-0,05 (-0,17; 0,07)	n/d	NIE
			Brak G-CSF w profilaktyce pierwotnej	TEAE ogółem	≥3.	73 (67,0)	109	79 (67,5)	117	0,98 (0,56; 1,70)	-0,01 (-0,13; 0,12)	n/d	NIE
			G-CSF w profilaktyce pierwotnej			21 (41,2)	51	19 (51,4)	37	0,66 (0,28; 1,56)	-0,10 (-0,31; 0,11)	n/d	NIE
			Brak G-CSF w profilaktyce pierwotnej	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Dowolny	35 (32,1)	109	40 (34,2)	117	0,91 (0,52; 1,59)	-0,02 (-0,14; 0,10)	n/d	NIE
			G-CSF w profilaktyce pierwotnej			16 (31,4)	51	15 (40,5)	37	0,67 (0,28; 1,62)	-0,09 (-0,29; 0,11)	n/d	NIE
			Brak G-CSF w profilaktyce pierwotnej	Ciężkie zdarzenia niepożądane ³⁹	Dowolny	24 (22,0)	109	24 (20,5)	117	1,09 (0,58; 2,07)	0,02 (-0,09; 0,12)	n/d	NIE
			G-CSF w profilaktyce pierwotnej			12 (23,5)	51	5 (13,5)	37	1,97 (0,63; 6,18)	0,10 (-0,06; 0,26)	n/d	NIE
			Brak G-CSF w profilaktyce pierwotnej	Gorączka neutropeniczna		14 (12,8)	109	15 (12,8)	117	1,00 (0,46; 2,19)	0,00 (-0,09; 0,09)	n/d	NIE

³⁹ związane z gorączką neutropeniczną, posocznicą, posocznicą neutropeniczną, gorączką lub zakażeniem i zarażeniem pasożytniczym

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS			
					n (%)	N	n (%)	N							
		G-CSF w profilaktyce pierwotnej	Neutropenia*	Dowolny	6 (11,8)	51	1 (2,7)	37	4,80 (0,55; 41,70)	0,09 (-0,01; 0,19)	n/d	NIE			
		Brak G-CSF w profilaktyce pierwotnej			51 (46,8)	109	53 (45,3)	117	1,06 (0,63; 1,79)	0,01 (-0,12; 0,14)	n/d	NIE			
		G-CSF w profilaktyce pierwotnej			8 (15,7)	51	7 (18,9)	37	0,80 (0,26; 2,43)	-0,03 (-0,19; 0,13)	n/d	NIE			
		Brak G-CSF w profilaktyce pierwotnej			48 (44,0)	109	49 (41,9)	117	1,09 (0,64; 1,85)	0,02 (-0,11; 0,15)	n/d	NIE			
		G-CSF w profilaktyce pierwotnej			6 (11,8)	51	5 (13,5)	37	0,85 (0,24; 3,04)	-0,02 (-0,16; 0,12)	n/d	NIE			
		Brak G-CSF w profilaktyce pierwotnej			27 (24,8)	109	31 (26,5)	117	0,91 (0,50; 1,66)	-0,02 (-0,13; 0,10)	n/d	NIE			
		G-CSF w profilaktyce pierwotnej			4 (7,8)	51	4 (10,8)	37	0,70 (0,16; 3,01)	-0,03 (-0,15; 0,09)	n/d	NIE			
		Brak G-CSF w profilaktyce pierwotnej			51 (46,8)	109	47 (40,2)	117	1,31 (0,77; 2,22)	0,07 (-0,06; 0,20)	n/d	NIE			
		G-CSF w profilaktyce pierwotnej			22 (43,1)	51	16 (43,2)	37	1,00 (0,42; 2,34)	-0,00 (-0,21; 0,21)	n/d	NIE			
		Brak G-CSF w profilaktyce pierwotnej			18 (16,5)	109	14 (12,0)	117	1,46 (0,69; 3,09)	0,05 (-0,05; 0,14)	n/d	NIE			
		G-CSF w profilaktyce pierwotnej			5 (9,8)	51	3 (8,1)	37	1,23 (0,28; 5,51)	0,02 (-0,10; 0,14)	n/d	NIE			
							Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	≥3.							
								Dowolny							

*neutropenia i obniżenie liczby neutrofilii kwalifikowano jako neutropenię

7.3.10. Parametry laboratoryjne

W badaniu *ECHELON-2* oceniano częstość występowania nieprawidłowych wartości w wynikach badań laboratoryjnych, które uznano za klinicznie istotną zmianę w stosunku do wartości wyjściowych lub które spowodowały przedwczesne przerwanie leczenia, modyfikację dawki lub inną interwencję terapeutyczną.

Co najmniej jedna nieprawidłowość w parametrach hematologicznych o 3. stopniu nasilenia wystąpiła u 28,3% chorych w grupie BV+CHP oraz 30,5% chorych w grupie CHOP. Z kolei nieprawidłową wartość w parametrach hematologicznych o 4. stopniu nasilenia odnotowano u 2,2% chorych w ramieniu BV+CHP oraz u 4,0% chorych w ramieniu CHOP. Różnice między grupami dla obydwu stopni nasilenia nie były istotne statystycznie.

W grupie BV+CHP wśród nieprawidłowości w parametrach hematologicznych o 4. stopniu nasilenia wystąpiły: mała bezwzględna liczba neutrofilii (1,3%), mała liczba neutrofilów (1,3%), mała liczba limfocytów (0,9%). W grupie CHOP raportowano: małą liczbę limfocytów (2,2%), małą bezwzględną liczbę neutrofilii (1,8%) oraz małą liczbę neutrofilów (1,8%). Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Wśród nieprawidłowych wartości hematologiczne o 3. stopniu nasilenia w grupie BV+CHP raportowano: małą liczbę limfocytów (22,4%), małą bezwzględną liczbę neutrofilów (6,3%), małą liczbę neutrofilów (6,3%), małą liczbę leukocytów (5,4%), niskie stężenie hemoglobiny (4,0%), wysokie stężenie hemoglobiny (0,4%) i małą liczbę płytek krwi (0,4%). W grupie CHOP wśród nieprawidłowości hematologicznych stopnia 3. odnotowano: małą liczbę limfocytów (24,8%), małą liczbę leukocytów (9,3%), małą bezwzględną liczbę neutrofilów (6,6%) i małą liczbę neutrofilów (6,6%), niskie stężenie hemoglobiny (5,8%), małą liczbę płytek krwi (0,4%) oraz dużą liczbę limfocytów (0,4%). Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

Nieprawidłowości w wynikach badań biochemicznych surowicy stopnia 3. raportowane w ramieniu BV+CHP obejmowały: wysoki poziom glukozy (3,1%), niski poziom sodu i niski poziom fosforanów (każde ze zdarzeń u ok. 2% chorych), niski poziom potasu i wysoką aktywność ALT (każde ze zdarzeń u 1,3% chorych), niski poziom albumin (0,9%) oraz wysoką aktywność ALP, wysoki poziom sodu i niski poziom wapnia (każde ze zdarzeń u 0,4% chorych). Z kolei nieprawidłowości biochemiczne stopnia 3. raportowane w ramieniu CHOP

obejmowały: wysoki poziom glukozy i niski poziom sodu (każde ze zdarzeń u 2,7% chorych), niski poziom albumin, niski poziom fosforanów (każde ze zdarzeń u 1,3% chorych), wysoki poziom potasu i niski poziom potasu (każde ze zdarzeń u 0,9% chorych) oraz wysoką aktywność ALT, niski poziom wapnia (każde ze zdarzeń u 0,4% chorych). Dla każdego z wymienionych zdarzeń różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 51.

Częstość występowania nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych na podstawie badania *ECHELON-2*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N				
Nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych											
<i>ECHELON-2</i> (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	W parametrach hematologicznych	Ogółem	3.	63 (28,3)	223	69 (30,5)	226	0,90 (0,60; 1,35)	-0,02 (-0,11; 0,06)	NIE
				4.	5 (2,2)	223	9 (4,0)	226	0,55 (0,18; 1,68)	-0,02 (-0,05; 0,01)	NIE
			Mała liczba limfocytów	3.	50 (22,4)	223	56 (24,8)	226	0,88 (0,57; 1,36)	-0,02 (-0,10; 0,05)	NIE
				4.	2 (0,9)	223	5 (2,2)	226	0,40 (0,08; 2,08)	-0,01 (-0,04; 0,01)	NIE
			Mała bezwzględna liczba neutrofilów (ANC)	3.	14 (6,3)	223	15 (6,6)	226	0,94 (0,44; 2,00)	-0,00 (-0,05; 0,04)	NIE
				4.	3 (1,3)	223	4 (1,8)	226	0,76 (0,17; 3,42)	-0,00 (-0,03; 0,02)	NIE
			Mała liczba neutrofilów	3.	14 (6,3)	223	15 (6,6)	226	0,94 (0,44; 2,00)	-0,00 (-0,05; 0,04)	NIE
				4.	3 (1,3)	223	4 (1,8)	226	0,76 (0,17; 3,42)	-0,00 (-0,03; 0,02)	NIE
			Mała liczba leukocytów	3.	12 (5,4)	223	21 (9,3)	226	0,56 (0,27; 1,16)	-0,04 (-0,09; 0,01)	NIE
			Niskie stężenie hemoglobiny		9 (4,0)	223	13 (5,8)	226	0,69 (0,29; 1,65)	-0,02 (-0,06; 0,02)	NIE
			Wysokie stężenie hemoglobiny		1 (0,4)	223	0 (0,0)	226	7,49 (0,15; 377,46)	0,00 (-0,01; 0,02)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
		Wysoki poziom sodu		1 (0,4)	223	0 (0,0)	226	7,49 (0,15; 377,46)	0,00 (-0,01; 0,02)	NIE
		Niski poziom wapnia		1 (0,4)	223	1 (0,4)	226	1,01 (0,06; 16,30)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
		Wysoki poziom potasu		0 (0,0)	223	2 (0,9)	226	0,14 (0,009; 2,19)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE

7.3.11. Poprawa wg skali ECOG

Poprawę wyniku wg skali sprawności ECOG zaprezentowano w ramach oceny bezpieczeństwa. Wyższy wynik wg skali ECOG określa wyższy poziom trudności w funkcjonowaniu chorego.⁴⁰

Poprawę wyniku w skali ECOG (obniżenie stopnia) o 1 odnotowano u 37 chorych (16,6%) w ramieniu BV+CHP oraz u 32 chorych (14,2%) w ramieniu CHOP. Z kolei poprawę wyniku wg skali ECOG o 2 stopnie odnotowano u 3% chorych w każdej z grup. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

⁴⁰ Stopień sprawności:

- 0 – prawidłowa sprawność, zdolność do wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń
 - 1 – obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy
 - 2 – zdolność wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia
 - 3 – ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowy dnia
 - 4 – konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby
 - 5 – zgon
-

Tabela 52.

Częstość występowania poprawy wyniku wg ECOG na podstawie badania *ECHELON-2*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BV+CHP		CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Poprawa wyniku wg ECOG									
<i>ECHELON-2</i> (EMA 2020)	Data odcięcia: 15.08.2018 r.	o 1 stopień	37 (16,6)	223	32 (14,2)	226	1,21 (0,72; 2,02)	0,02 (-0,04; 0,09)	NIE
		o 2 stopnie	7 (3,1)	223	7 (3,1)	226	1,01 (0,35; 2,94)	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE

7.4. Ocena bezpieczeństwa BV na podstawie badania jednoramiennego

Ocenę bezpieczeństwa terapii BV+CHP przeprowadzono również w oparciu o wyniki badania jednoramiennego, fazy I – NCT01777152 (publikacja *Fanale 2018*, *Fanale 2014*). Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu;
- ciężkie zdarzenia niepożądane.
- zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

Ponadto w niniejszym rozdziale przedstawiono osobne rozdziały poświęcone profilowi bezpieczeństwa związanemu z neuropatią obwodową.

W publikacji *Fanale 2014* wskazano, iż 23 (88,5%) chorych otrzymało zaplanowaną liczbę cykli leczenia tj. 6 cykli (zakres: 3; 6). Z kolei w przypadku chorych, dla których wyniki opublikowano w publikacji *Fanale 2018*, mediana liczby otrzymanych cykli wyniosła 13 (zakres: 3; 16), przy czym mediana liczby otrzymanych cykli dla chorych z utrzymującą się remisją oraz bez utrzymującej się remisji wyniosła odpowiednio 16 cykli (zakres 6; 16) oraz 10 cykli (zakres 3; 16).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

7.4.1. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu

W badaniu nie wystąpił żaden przypadek zgonu związanego z leczeniem.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 53.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zgonu na podstawie badania NCT0177715

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP	
				n (%)	N
Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu					
<i>NCT01777152 (Fanale 2014)</i>	21,4	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Dowolny	0 (0,0)	26

7.4.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 50% chorych. Do ciężkich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u >1 chorego należały: gorączka neutropeniczna (30,8%), gorączka (11,5%) oraz zawał serca (7,7%).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 54.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania NCT01777152

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP	
				n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
NCT01777152 (Fanale 2014)	21,4	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Dowolny	13 (50,0)	26
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
NCT01777152 (Fanale 2014)	21,4	Gorączka neutropeniczna	Dowolny	8 (30,8)	26
Zaburzenia serca					
NCT01777152 (Fanale 2014)	21,4	Zawał serca	Dowolny	2 (7,7)	26
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
NCT01777152 (Fanale 2014)	21,4	Gorączka	Dowolny	3 (11,5)	26

7.4.3. Zdarzenia niepożądane

W czasie badania 11,5% chorych przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

Tabela 55.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *NCT0177715*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP	
				n (%)	N
Zdarzenia niepożądane					
<i>NCT01777152</i> (<i>Fanale 2014</i>)	21,4	Zdarzenia niepożądane prowadzącego do przerwania leczenia ogółem	Dowolny	3 (11,5)	26

7.4.4. Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) o dowolnym stopniu nasilenia raportowano u wszystkich chorych, z kolei TEAE o ≥ 3 . stopniu nasilenia odnotowano u 73,1% chorych.

Do najczęściej raportowanych TEAE o dowolnym stopniu nasilenia należały: obwodowa neuropatia czuciowa (69,2%), nudności (65,4%), zmęczenie (57,7%), biegunka (57,7%) i łysienie (53,8%).

Wśród TEAE o ≥ 3 . stopniu nasilenia najczęściej raportowano: gorączkę neutropeniczną (30,8%), neutropenię (23,1%), niedokrwistość (15,4%) oraz zatorowość płucną (11,5%).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania NCT0177715

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP	
				n (%)	N
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia					
NCT01777152 (Fanale 2014)	21,4	TEAE ogółem	Dowolny	26 (100,0)	26
			≥ 3 .	19 (73,1)	26
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
NCT01777152 (Fanale 2014)	21,4	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Dowolny	8 (30,8)	26
		Zakażenie dróg moczowych	Dowolny	4 (15,4)	26
			≥ 3 .	1 (3,8)	26
		Wstrząs septyczny	≥ 3 .	2 (7,7)	26
		Posocznica	≥ 3 .	1 (3,8)	26
		Kandydoza	≥ 3 .	1 (3,8)	26
		Zapalenie uchyłków	≥ 3 .	1 (3,8)	26
		Ropień pachwiny	≥ 3 .	1 (3,8)	26
		Neutropeniczne zapalenie okrężnicy	≥ 3 .	1 (3,8)	26
		Zapalenie przymacicza	≥ 3 .	1 (3,8)	26
		Zapalenie ślinianek	≥ 3 .	1 (3,8)	26
		Zakażenie tkanek miękkich	≥ 3 .	1 (3,8)	26
Zakażenie <i>Strongyloidiasis</i>	≥ 3 .	1 (3,8)	26		

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP	
				n (%)	N
		Zapalenie płuc wywołane <i>Pneumocystis jiroveci</i>	≥3.	1 (3,8)	26
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
NCT01777152 (Fanale 2014)	21,4	Niedokrwistość	Dowolny	8 (30,8)	26
			≥3.	4 (15,4)	26
		Gorączka neutropeniczna	Dowolny	8 (30,8)	26
			≥3.	8 (30,8)	26
		Neutropenia	≥3.	6 (23,1)	26
		Leukopenia	≥3.	2 (7,7)	26
		Pancytopenia	≥3.	1 (3,8)	26
Małopłytkowość	≥3.	1 (3,8)	26		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
NCT01777152 (Fanale 2014)	21,4	Hipokalemia	Dowolny	7 (26,9)	26
			≥3.	1 (3,8)	26
		Hipomagnezemia	Dowolny	6 (23,1)	26
		Zmniejszony apetyt	Dowolny	6 (23,1)	26
			≥3.	1 (3,8)	26
		Odwodnienie	Dowolny	3 (11,5)	26
			≥3.	1 (3,8)	26
		Hiperglikemia	≥3.	1 (3,8)	26
		Hiperurykemia	≥3.	1 (3,8)	26
		Hipokalcemia	≥3.	1 (3,8)	26
		Hiponatremia	≥3.	1 (3,8)	26
Hipofosfatemia	≥3.	1 (3,8)	26		
Niedożywienie	≥3.	1 (3,8)	26		
Zaburzenia psychiczne					
NCT01777152 (Fanale 2014)	21,4	Niepokój	Dowolny	7 (26,9)	26
		Bezsenna	Dowolny	7 (26,9)	26
		Depresja	Dowolny	4 (15,4)	26
Zaburzenia układu nerwowego					
NCT01777152 (Fanale 2014)	21,4	Obwodowa neuropatia czuciowa	Dowolny	18 (69,2)	26
			≥3.	2 (7,7)	26
		Ból głowy	Dowolny	7 (26,9)	26
		Zawroty głowy		5 (19,2)	26
		Obwodowa neuropatia ruchowa	Dowolny	3 (11,5)	26
≥3.	1 (3,8)		26		

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP	
				n (%)	N
		Parestezja	≥3.	1 (3,8)	26
Zaburzenia oka					
NCT01777152 (Fanale 2014)	21,4	Niewyraźne widzenie	Dowolny	3 (11,5)	26
Zaburzenia serca					
NCT01777152 (Fanale 2014)	21,4	Zawał serca	≥3.	2 (7,7)	26
		Migotanie przedsionków	≥3.	1 (3,8)	26
Zaburzenia naczyniowe					
NCT01777152 (Fanale 2014)	21,4	Omdlenie	≥3.	2 (7,7)	26
		Uderzenia gorąca	Dowolny	4 (15,4)	26
		Zakrzepica żył głębokich	Dowolny	3 (11,5)	26
		Nadciśnienie	≥3.	1 (3,8)	26
		Zakrzepica żyły podobojczykowej	≥3.	1 (3,8)	26
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
NCT01777152 (Fanale 2014)	21,4	Duszność	Dowolny	12 (46,2)*	26
			1.-2.	11 (42,3)	26
			≥3.	1 (3,8)	26
		Zatorowość płucna	Dowolny	3 (11,5)	26
			≥3.	3 (11,5)**	26
		Kaszel	Dowolny	7 (26,9)	26
		Niewydolność oddechowa	≥3.	2 (7,7)	26
		Przekrwienie błony śluzowej nosa	Dowolny	4 (15,4)	26
		Astma	≥3.	1 (3,8)	26
Zaburzenia żołądka i jelit					
NCT01777152 (Fanale 2014)	21,4	Nudności	Dowolny	17 (65,4)	26
			≥3.	1 (3,8)	26
		Biegunka	Dowolny	15 (57,7)	26
			≥3.	1 (3,8)	26
		Zaparcia	Dowolny	10 (38,5)	26
			≥3.	0 (0,0)	26
		Wymioty	Dowolny	5 (19,2)	26
			≥3.	1 (3,8)	26
		Ból brzucha	Dowolny	5 (19,2)	26
			≥3.	1 (3,8)	26
		Zapalenie oszczędnej	≥3.	1 (3,8)	26

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP	
				n (%)	N
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
NCT01777152 (Fanale 2014)	21,4	Niewydolność wątroby	≥3.	1 (3,8)	26
		Uszkodzenie wątroby	≥3.	1 (3,8)	26
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
NCT01777152 (Fanale 2014)	21,4	Łysienie	Dowolny	14 (53,8)	26
		Sucha skóra	Dowolny	5 (19,2)	26
		Wysypka	Dowolny	5 (19,2)	26
		Wysypka plamisto-grudkowa	Dowolny	4 (15,4)	26
			≥3.	1 (3,8)	26
		Wysypka i świąd	Dowolny	4 (15,4)	26
			≥3.	1 (3,8)	26
		Wysypka krostkowa	≥3.	1 (3,8)	26
Nadmierna potliwość	Dowolny	3 (11,5)	26		
Świąd	Dowolny	3 (11,5)	26		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
NCT01777152 (Fanale 2014)	21,4	Mialgia	Dowolny	8 (30,8)	26
		Ból pleców		7 (26,9)	26
		Ból kończyn		6 (23,1)	26
		Ból stawów		5 (19,2)	26
		Osłabienie mięśni		3 (11,5)	26
		Ból mięśniowo-szkieletowy		3 (11,5)	26
		Skurcze mięśni	≥3.	1 (3,8)	26
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
NCT01777152 (Fanale 2014)	21,4	Dysuria	Dowolny	3 (11,5)	26
		Zaburzenia czynności nerek	≥3.	1 (3,8)	26
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
NCT01777152 (Fanale 2014)	21,4	Zmęczenie	Dowolny	15 (57,7)	26
			≥3.	0 (0,0)	26
		Obrzęk obwodowy	Dowolny	9 (34,6)	26
			≥3.	1 (3,8)	26
		Dreszcze	Dowolny	8 (30,8)	26
		Gorączka	Dowolny	7 (26,9)	26
Ból w klatce piersiowej	Dowolny	3 (11,5)	26		
Badania diagnostyczne					
	21,4	Zmniejszenie masy ciała	Dowolny	5 (19,2)	26

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV+CHP	
				n (%)	N
NCT01777152 (Fanale 2014)			≥3.	1 (3,8)	26
		Zwiększona aktywność AIAT	≥3.	1 (3,8)	26
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach					
NCT01777152 (Fanale 2014)	21,4	Złamanie szyjki kości udowej	≥3.	1 (3,8)	26
		Zerwanie więzadła	≥3.	1 (3,8)	26
		Uszkodzenie łąkotki	≥3.	1 (3,8)	26

*u 4 chorych stwierdzono związek TEAE ze stosowaniem BV

**u 1 chorego stwierdzono związek TEAE ze stosowaniem BV

7.4.5. Profil bezpieczeństwa związany z neuropatią obwodową

7.4.5.1. Częstość występowania zdarzeń

Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia związanego z PN wyniosła 11,0 tyg. (zakres: 0; 34) dla zdarzeń o dowolnym stopniu nasilenia, 27,0 tyg. (zakres: 9; 51) dla zdarzeń o 2. stopniu nasilenia oraz 34,1 tyg. (zakres: 31; 37) dla zdarzeń o 3. stopniu nasilenia.

W badaniu *Fanale 2018* ok. 73% chorych doświadczyło zdarzenia niepożądanego związanego z PN, w tym u ok. 65% stopień nasilenia zdarzenia wyniósł 1.-2., a u ok. 8% chorych stopień nasilenia wyniósł 3.

W badaniu u ok. 95% chorych odnotowano ustąpienie lub poprawę w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z PN, w tym u ok. 47% chorych ustąpiły wszystkie odnotowane zdarzenia związane z PN.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 57.

Częstość występowania zdarzeń związanych z neuropatią obwodową na podstawie badania NCT0177715

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BV	
					n (%)	N
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z PN						
NCT01777152 (Fanale 2018)	59,6	Ogółem	Zdarzenia niepożądane związane z PN ogółem	Dowolny	19 (73,1)	26
				1.-2.	17 (65,4)	26
				3.	2 (7,7)	26
Ustąpienie lub poprawa w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z PN						
NCT01777152 (Fanale 2018)	59,6	Ogółem	Ustąpienie lub poprawa* zdarzeń niepożądanych związanych z PN ogółem	Dowolny	18 (94,7)	19
			Ustąpienie wszystkich zdarzeń niepożądanych związanych z PN	Dowolny	9 (47,4)	19

7.4.5.2. Czas do ustąpienia lub poprawy w zakresie zdarzeń związanych z PN

Mediana czasu do ustąpienia lub poprawy w zakresie zdarzeń związanych z neuropatią obwodową wyniosła 4,2 miesiąca, z kolei mediana czasu do ustąpienia wszystkich zdarzeń niepożądanych związanych z PN wyniosła 2,6 miesiąca.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 58.

Czas do ustąpienia lub poprawy w zakresie zdarzeń związanych z PN na podstawie badania NCT0177715

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Populacja	BV	
			Mediana (zakres)	N
Czas do ustąpienia lub poprawy w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z PN [mies.]				
<i>NCT01777152 (Fanale 2018)</i>	59,6	Ogółem	4,2 (b/d)	19
Czas do ustąpienia wszystkich zdarzeń niepożądanych związanych z PN [mies.]				
<i>NCT01777152 (Fanale 2018)</i>	59,6	Ogółem	2,6 (b/d)	9

7.5. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 59

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla brentuksymabu vedotin w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
<i>KLIO - Non-interventional Multicenter Prospective and Retrospective Study to Describe Treatment Patterns and Disease Control in Patients With Classical Hodgkin's Lymphoma (cHL) and Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma (sALCL) in Routine Clinical Practice in the Russian Federation</i>	NCT03942263	Aktywne, nie rekrutujące	Takeda	Obserwacyjne, Kohortowe	Opisanie schematów leczenia cHL i sALCL w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.	31 maja 2019 r.	5 listopada 2022 r. (data zebrania danych do oceny pierwszorzędowych punktów końcowych)

7.6. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 60.e

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla brentuksymabu vedotin

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie Medline [All Fields]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	("peripheral")	617 150	794 264	49 821
#2	("t-cell" OR "t cell")	291 445	378 759	12 744
#3	("lymphoma" OR "lymphomas")	232 966	263 686	12 518
#4	#1 AND #2 AND #3	7 218	10 830	441
#5	("ptcl" OR "ptcls")	2 655	4 383	151
#6	#4 OR #5	8 608	12 675	456
#7	("lymphomas" OR "lymphoma")	232 966	263 686	12 518
#8	("anaplastic")	22 742	30 782	943
#9	#7 AND #8	9 826	12 292	443
#10	("alcl" OR "salcl" OR "s alcl" OR "s-alcl" OR "lhalcl" OR "lh alcl" OR "lh-alcl" OR "hlalcl" OR "hl alcl" OR "hl-alcl" OR "alkalcl" OR "alk alcl" OR "alk-alcl")	3 324	6 100	105
#11	#9 OR #10	11 132	15 133	457
#12	#6 OR #11	18 927	26 061	804
#13	("brentuximab vedotin" OR "cAC10-vcMMAE" OR "cAC10vcMMAE" OR "cAC10 vcMMAE" OR "Adcetris" OR "CAC10-1006" OR "CAC10 1006" OR "CAC101006" OR "SGN-35" OR "SGN 35" OR "SGN35")	1 073	2 712 ^{^^}	263
#14	#12 AND #13	286	643	62
#15	(random* OR randomised OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR prospectiv* OR comparative OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR retrospectiv* OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask* OR	16 928 409	17 431 861 ^{^^^}	n/d

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie Medline [All Fields]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
	"systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis")			
#16	#14 AND #15	195	488	n/d
#17	#16 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	336	n/d

^publikacje odnalezione w bazie CENTRAL: 59, Cochrane Reviews: 3

^^dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^^^dodatkowo zastosowano deskryptor it

Data wyszukiwania: 10.02.2021 r.

Tabela 61.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla CHOEP

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie Medline [All Fields]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	("peripheral")	620 637	801 417	50 094
#2	("t-cell" OR "t cell")	293 591	382 966	12 819
#3	("lymphoma" OR "lymphomas")	234 319	267 002	12 556
#4	#1 AND #2 AND #3	7 261	11 038	447
#5	("ptcl" OR "ptcls")	2 677	4 438	152
#6	#4 OR #5	8 657	12 864	462
#7	("lymphomas" OR "lymphoma")	234 319	234 587	12 556
#8	("anaplastic")	22 915	31 092	949
#9	#7 AND #8	9 935	11 499	448
#10	("alcl" OR "salcl" OR "s alcl" OR "s-alcl" OR "lhalcl" OR "lh alcl" OR "lh-alcl" OR "hlalcl" OR "hl alcl" OR "hl-alcl" OR "alkalcl" OR "alk alcl" OR "alk-alcl")	3 376	6 171	105
#11	#9 OR #10	11 266	14 457	462
#12	#6 OR #11	19 107	25 542	815
#13	(alkyrozan OR "b 518" OR "b 518 asta" OR b518 OR "b518 asta" OR carloxan OR ciclofosfamida OR ciclolen OR cicloxal OR clafen OR "cyclo-cell" OR cycloblastin OR cycloblastine OR "cyclofos amide" OR cyclofosfamid OR cyclofosfamide OR cyclophar OR cyclophosphamide* OR cyclophosphan OR cyclophosphane OR cyclostin OR "cyclostin n" OR cycloxan OR cyphos OR cytophosphan OR cytophosphane OR cytoxan OR "endocyclo phosphate" OR endoxan OR "endoxan asta" OR "endoxan-asta" OR endoxana OR "endoxon-asta" OR enduxan OR genoxal OR ledoxan OR ledoxina OR "lyophilized cytoxan" OR mitoxan OR neosan OR neosar OR noristan OR "nsc 26271" OR "nsc 2671" OR procytox OR procytoxide OR semdoxan OR sendoxan OR syklofosfamid)	3 139 900	87 200 ^{^^}	12 587
#14	("l 37231" OR l37231 OR "vin cristine" OR vincristine* OR oncovin* OR vincasar* OR leurocristin* OR alcris OR biocrist OR biocristin OR cellcristin OR citomid OR	32 370	31 101 ^{^^}	4 624

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie Medline [All Fields]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
	<p>crivosin OR cytomid OR farmistin OR fauldvinciri OR krebin OR kyocristine OR nevexitin OR onkocristin OR pericristine OR pharmacristine OR tecnocris OR vincasar OR vices OR vincosid OR vincran OR vincrex OR vincrifil OR vincrin OR vincrisin OR vincrisol OR vincristin OR vincristina OR vincristinesulfaat OR vincristinsulfat OR vincristinum OR vincrisul OR vinracin OR vinracine OR vinstin OR vintec)</p>			
#15	<p>(ancortone OR "apo-prednisone" OR biocortone OR colisone OR cortan OR cortidelt OR cortiprex OR cutason OR dacorten OR "de cortisyl" OR decortancyl OR decortin OR decortine OR decortisyl OR dehydrocortisone OR dekortin OR delitisona OR "dellacort a" OR "delta cortelan" OR "delta cortisone" OR "delta dome" OR "delta e" OR "delta prenovis" OR "delta-dome" OR deltacorten OR deltacortene OR deltacortisone OR deltacortone OR deltasone OR deltison OR deltisona OR deltra OR "di adreson" OR "di-adreson" OR diadreson OR drazone OR encorton OR encortone OR enkorton OR fernisone OR hostacortin OR insone OR "liquid pred" OR lodotra OR "me-korti" OR meprison OR "metacortandracin" OR meticorten OR meticortine OR nisona OR "nsc 10023" OR nsc10023 OR orasone OR orisane OR panafcort OR paracort OR pehacort OR precort OR precortal OR "prednicen-m" OR prednicorm OR prednicot OR prednidib OR prednison OR "prednisone alcohol" OR "prednisone intensol" OR prednisone* OR prednitone OR pronison OR pronisone OR pronizone OR pulmison OR rayos OR rectodelt OR servisone OR steerometz OR sterapred OR ultracorten OR ertilone OR winpred OR adelcort OR antison OR antisolone OR aprednison OR aprednisona OR benison OR benisona OR berison OR berisona OR caberdelta OR capsoid OR "cohydeltra" OR codelcortone OR compresolon OR cortadeltona OR cortadeltone OR cortalone OR cortelinter OR cortisolone OR cotolone OR dacortin OR dacrotin OR decaprednil OR "decortin h" OR decortril OR "dehydro cortex" OR</p>	4 321 064	96 254^^	17 802

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie Medline [All Fields]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
	<p>"dehydro hydrocortison" OR "dehydro hydrocortisone" OR dehydrocortex OR dehydrocortisol OR dehydrocortisole OR dehydrohydrocortison OR dehydrohydrocortisone OR delcortol OR "delta 1 hydrocortisone" OR "delta cortef" OR "delta cortril" OR "delta ef cortelan" OR "delta f" OR "delta hycortol" OR "delta hydrocortison" OR "delta hydrocortisone" OR "delta ophticor" OR "delta stab" OR "delta-cortef" OR "delta1 dehydrocortisol" OR deltacortef OR deltacortenolo OR deltacortil OR deltacortoil OR deltacortril OR deltaderm OR deltaglycortril OR deltahycortol OR deltahydrocortison OR deltahydrocortisone OR deltaophticor OR deltasolone OR deltastab OR deltidrosol OR deltilone OR deltilosol OR deltilosone OR deltolasson OR deltolassone OR deltosona OR deltosone OR "depo-predate" OR dermosolon OR dhasolone OR "di adreson f" OR "di adresone f" OR "di-adreson-f" OR "diadreson f" OR "diadresone f" OR dicortol OR domucortone OR encortelon OR encortelone OR encortolon OR equisolon OR "fernisolone-p" OR glistelone OR hefasolon OR "hostacortin h" OR "hostacortin h vet" OR hydeltra OR hydeltrone OR hydrelta OR hydrocortancyl OR hydrocortidelt OR hydrodeltalone OR hydrodeltisone OR hydroretrocortin OR hydroretrocortine OR inflanefran OR insolone OR "keteocort h" OR "key-pred" OR "key-pred sp" OR lenisolone OR leocortol OR liquipred OR mediasolone OR meprisolon OR meprisolone OR metacortalon OR metacortalone OR metacortandralon OR metacortandralone OR metacortelone OR "meti derm" OR "meti-derm" OR meticortelone OR metiderm OR morlone OR mydraped OR "neo delta" OR nisolon OR nisolone OR opredsone OR panafcortelone OR panafcortolone OR panafort OR paracortol OR phlogex OR "pre cortisyl" OR preconin OR precortalon OR precortancyl OR precortisyl OR "predacort 50" OR "predaject-50" OR "predalone 50" OR predartrina OR predartrine OR "predate-50" OR predeltilone OR predisole OR predisyr OR</p>			

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie Medline [All Fields]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
	<p>"predne dome" OR prednecort OR prednedome OR prednelan OR "predni coelin" OR "predni h tablinen" OR prednihelvacort OR prednicoelin OR prednicort OR prednicortelone OR "prednifor drops" OR predniment OR predniretard OR prednis OR prednisil OR prednisolon OR prednisolona OR prednisolone OR prednivet OR prednorsolon OR prednorsolone OR predonine OR predorgasolona OR predorgasolone OR prelon OR prelone OR prenilone OR prenin OR prenolone OR preventan OR prezolon OR rubycort OR scherisolone OR scherisolona OR serilone OR solondo OR solone OR solupren OR soluprene OR spiricort OR spolutane OR sterane OR sterolone OR supercortisol OR supercortizol OR taracortelone OR walesolone OR wysolone)</p>			
#16	<p>("a.d.mycin" OR adriablastin* OR adriablastina OR adriablastina* OR adriablastine OR adriacin OR adriamicina OR adriamicine OR adriamycin* OR adriblastin* OR adrim OR adrimedac OR adrubicin OR amminac OR caelix OR caelyx OR carcinocin OR dextrorubicin OR "dox sl" OR doxil OR doxolem OR "doxor lyo" OR doxorubicin* OR doxorubin OR evacet OR farmiblastina OR "fi 106" OR fi106 OR ifadox OR lipodox OR "liposomal doxorubicin" OR "mcc 465" OR mcc465 OR myocet OR "nsc 123127" OR nsc123127 OR "pegylated liposomal doxorubicin" OR rastocin OR resmycin OR "rp 25253" OR rp25253 OR rubex OR rubidox OR sarcodoxome OR "tlc d 99")</p>	80 951	92 089 ^{^^}	17 802
#17	<p>(celltop OR citodox OR eposin OR epsidox OR etomedac OR etomedec OR etophos OR etopol OR etopos OR etoposide* OR etoposide OR etoposido OR etopoxan OR etosid OR lastet OR "lastet-s" OR nexvep OR "nk 171" OR nk171 OR "nsc 141540" OR nsc141540 OR posid OR toposar OR topresid OR vepesid OR vepeside OR vespil OR "vp 16" OR "vp 16 213" OR "vp 16213" OR "vp-tec" OR vp16 OR "vp16 213" OR vp16213)</p>	29 053	40 825 ^{^^}	4 452
#18	#13 AND #14 AND #15 AND #16 AND #17	1 921	1 236	457

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie Medline [All Fields]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#19	(chop* OR choep* OR "chop e" OR "chop-e" OR "e chop" OR "e-chop" OR echop* OR epoch* OR "e-poch" OR "e poch")	49 864	42 387	3 993
#20	#18 OR #19	50 906	42 944	4285
#21	(random* OR randomised OR randomized OR RCT OR blind OR blind* OR mask OR mask*)	1 674 404	1 950 248 ^{^^}	n/d
#22	#12 AND #20 AND #21	45	125	n/d
#23	#12 AND #20	n/d	n/d	130 [^]
#24	#22 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	92	n/d

[^]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL: 130.

^{^^}dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^{^^^}dodatkowo zastosowano deskryptor it

Data wyszukiwania: 26.03.2021 r.

7.7. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 62.
Liczba publikacji wyszukiwanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Adcetris	114
	"brentuximab vedotin"	160
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	Adcetris	1
	"brentuximab vedotin"	1
WHO UMC* (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	Adcetris	1
	"brentuximab vedotin"	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Adcetris	55
	"brentuximab vedotin"	53
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	Adcetris OR "brentuximab vedotin"	165
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	Adcetris OR "brentuximab vedotin"	59
URPLWMIPB** (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Adcetris	0
	"brentuksymab vedotin"	0

*w bazie WHO UMC wskazanym jest podanie nazwy handlowej leku

**zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa

Data wyszukiwania: 22.02.2020 r.

7.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.8.1. Badanie ECHELON-2

ECHELON-2 (Horwitz 2019)
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepięone, <i>double-dummy</i>, maskowane z kontrolą placebo, międzynarodowe, faza III</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, chorych zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy badanej i kontrolnej. Chorych stratyfikowano według podtypu histologicznego choroby zgodnie z oceną lokalnego patologa (ALK+ sALCL vs wszystkie inne typy histologiczne) i wyjściowym wynikiem Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPI) (0-1 vs 2-3 vs 4-5). Randomizacja została przeprowadzona centralnie przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej. Numery randomizacji i odpowiadające im przydziały leczenia zostały przydzielone chorym zgodnie z listą randomizacji według rosnących kolejno numerów bloków i kolejno rosnących numerów randomizacji w odpowiednich warstwach. Lista randomizacji została wygenerowana przez dostawcę IWRS, firmę Bracket (San Francisco, CA, USA);</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne, <i>double-dummy</i>;</p> <p>Opis metody zaślepienia: tak, BV oraz winkrystynę wydawano zgodnie z podwójnym zaślepieniem, <i>double-dummy</i>. Badane leczenie oraz odpowiadające im placebo zostały przygotowane w każdym ośrodku badawczym biorącym udział w badaniu. Badacze, sponsor badania, chorzy pozostawali zaślepieni względem stosowanej terapii;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono ogółem 79 (17,5%) chorych z 452 zrandomizowanych chorych przerwało leczenie, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w grupie BV+CHP 31 (13,7%) z 226 chorych: 15 (6,6%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 7 (3,1%) z powodu progresji choroby, 5 (2,2%) z powodu decyzji badacza, 4 (1,8%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego, 3 (1,3%) chorych z powodu nie przyjęcia pierwszej dawki leku; • w grupie CHOP 48 (21,2%) z 226 chorych: 26 (11,5%) z powodu progresji choroby, 15 (6,6%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (1,3%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego, po 2 (0,9%) chorych z powodu decyzji badacza oraz innych powodów. <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Wyniki dla populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT): tak, wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla populacji ITT, wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich chorych, którzy otrzymali jakąkolwiek dawkę BV lub składników CHOP (populacja bezpieczeństwa, ang. <i>safety population</i>);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Seattle Genetics Inc. oraz Millennium Pharmaceuticals Inc.;</p> <p>Liczba ośrodków: 132 ośrodki w 17 krajach (Ameryka Północna, Europa, Azja i Pacyfik, Bliski Wschód);</p> <p>Okres obserwacji: mediana czasu obserwacji (95% CI): 36,2 (35,9; 41,8) miesiąca;</p> <p>Analiza statystyczna: Przeprowadzono formalne testy statystyczne dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) zgodnie z BICR oraz dla kluczowych drugorzędowych punktów końcowych kontrolowanych poziomem istotności alfa. Po istotnym wyniku testowania pierwotnej analizy PFS na korzyść grupy BV+CHP, przeprowadzono procedurę testowania ustalonej sekwencji, aby zapewnić kontrolę błędów I typu dla kluczowych drugorzędowych punktów końcowych na nieskorygowanym poziomie alfa, aż do momentu braku odrzucenia hipotezy zerowej.</p> <p>Wszystkie testy przeprowadzono kolejno względem PFS według BICR u chorych potwierdzonym sALCL, odsetka CR według BICR, całkowitego przeżycia i odsetka chorych, którzy uzyskali obiektywną odpowiedź według BICR. Wszystkie testy statystyczne wykonano przy użyciu dwustronnego alfa=0,05. Wyniki wskazujące na korzyść grupy badanej z $p < 0,05$ były istotne statystycznie przy jednostronnym poziomie alfa=0,025.</p> <p>W pierwotnej analizie skuteczności, zastosowano test log-rank (stratyfikowany wg czynników stratyfikacji randomizacji) do porównania różnicy w PFS między grupami. Oszacowanie współczynnika ryzyka (HR) oparto na modelu regresji Coxa. PFS podsumowano metodą Kaplana-Meiera. Podobne metody zastosowano dla kluczowych drugorzędowych punktach końcowych dotyczących skuteczności: PFS i OS u chorych z sALCL.</p>

ECHELON-2 (Horwitz 2019)

Medianę obserwacji dla PFS i OS obliczono za pomocą odwróconej metody Kaplana-Meiera. Odsetek ORR i CR między ramieniem eksperymentalnym a kontrolnym analizowano za pomocą testu Cochrańa-Mantela-Haenszela, stratyfikowanego według czynników stratyfikacji randomizacji.

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- chorzy z nowo rozpoznanym PTCL CD30+ wg kryteriów REALWHO 2008 o postaciach histologicznych:
 - sALCL ALK+ z wynikiem IPI ≥ 2 ;
 - sALCL ALK-;
 - PTCL nie wymienione gdzie indziej;
 - AITL;
 - ATLL (tylko typy o ostrym przebiegu białaczki i chłoniaka, pozytywny wynik dla ludzkiego wirusa białaczki T-komórkowej typu 1);
 - ELATL;
 - chłoniak T-komórkowy wątroby i śledziony;
- skłonność do fluorodeoksyglukozy w badaniu PET i mierzalna zmiana o wielkości co najmniej 1,5 cm w CT, wg oceny radiologa;
- stan sprawności wg ECOG ≥ 2 ;
- wartości laboratoryjne:
 - bilirubina $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ lub $\leq 3 \times \text{GGN}$ u chorych z Zespołem Gilberta lub udokumentowanym zajęciem wątroby przez chłoniaka;
 - ALAT i AspAT $\leq 3 \times \text{GGN}$ lub $\leq 5 \times \text{GGN}$ u chorych z udokumentowanym zajęciem wątroby przez chłoniaka;
 - kreatynina w surowicy $\leq 2 \times \text{GGN}$;
 - ANC $\geq 1\ 000/\mu\text{l}^*$;
 - PLT $\geq 50\ 000/\mu\text{l}^*$;
- ujemny wynik testu ciążowego β -hCG w surowicy lub moczu w ciągu 7 dni przed podaniem pierwszej dawki leczenia;
- kobiety w wieku rozrodczym^{**}: zgoda na stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie badania i przez co najmniej 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki badanego leku;
- mężczyźni aktywni seksualnie oraz ich partnerki będące w wieku rozrodczym: stosowanie skutecznej metody antykoncepcji przez okres badania oraz przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku;
- pisemna, świadoma zgoda chorych lub ich prawnych opiekunów.

Kryteria wykluczenia:

- w wywiadzie: inny pierwotny inwazyjny rak, nowotwór hematologiczny lub zespół mielodysplastyczny, który nie ustępował od co najmniej 3 lat;
- bieżące rozpoznanie:
 - pierwotne skórne choroby limfoproliferacyjne komórek T i chłoniaki CD30+^{***};
 - MF, w tym transformowany MF;
- PML w wywiadzie;
- choroba mózgu/opon mózgowo-rdzeniowych związana z chorobą nowotworową;
- wcześniejsze leczenie BV;
- neuropatia obwodowa stopnia 2 na początku badania (wg NCI-CTCAE 4,03) lub chorzy z demielinizacyjną postacią zespołu Charcot Marie-Tooth;
- LVEF $< 45\%$ lub objawowa choroba serca[^] lub zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub wcześniejsze leczenie całkowitymi skumulowanymi dawkami doksorubicyny lub innymi antracyklinami;
- aktywne infekcje wirusowe, bakteryjne lub grzybicze stopnia ≥ 3 (wg NCI-CTCAE 4,03) w ciągu 2 ostatnich tygodni przed pierwszą dawką;
- rozpoznane zakażenie HIV, obecność antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B lub stwierdzone lub podejrzewane aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C;
- leczenie innymi ogólnoustrojowymi lekami przeciwnowotworowymi lub terapiami badanymi;
- kobiety w ciąży lub karmiące piersią;
- znana nadwrażliwość na jakąkolwiek substancję pomocniczą zawartą w którymkolwiek z preparatów w badanym leczeniu;

ECHELON-2 (Horwitz 2019)				
<ul style="list-style-type: none"> rozpoznana przeszkoda podpęcherzowa. 				
Dane demograficzne				
Parametr	BV+CHP	CHOP		
Liczba chorych	226	226		
Liczba mężczyzn, n (%)	133 (58,8)	151 (66,8)		
Wiek, mediana (IQR) [lata]	58,0 (45; 67)	58,0 (44; 67)		
Rasa, n (%)	azjatycka	45 (19,9)	54 (23,9)	
	czarna/afroamerykanie	12 (5,3)	6 (2,7)	
	biała	139 (61,5)	142 (62,8)	
	rdzenni mieszkańcy Hawajów lub innych wysp Pacyfiku	1 (0,4)	0 (0,0)	
	inna/nieznana	29 (12,8)	24 (10,6)	
Stan sprawności wg ECOG ^{^^} , n (%)	0	84 (37,2)	93 (41,2)	
	1	90 (39,8)	86 (38,1)	
	2	51 (22,6)	47 (20,8)	
Rozpoznanie ^{^^^} , n (%)	sALCL	ogółem	162 (71,7)	154 (68,1)
		ALK+	49 (21,7)	49 (21,7)
		ALK-	113 (50,0)	105 (46,5)
	PTCL-NOS		29 (12,8)	43 (19,0)
	AITL		30 (13,3)	24 (10,6)
	ATLL		4 (1,8)	3 (1,3)
	EATL		1 (0,4)	2 (0,9)
Stadium choroby w momencie rozpoznania [#] , n (%)	1	12 (5,3)	9 (4,0)	
	2	30 (13,3)	37 (16,4)	
	3	57 (25,2)	67 (29,6)	
	4	127 (56,2)	113 (50,0)	
Wyjściowy Wskaźnik IPI ^{##} , n (%)	0	8 (3,5)	16 (7,1)	
	1	45 (19,9)	32 (14,2)	
	2	74 (32,7)	78 (34,5)	
	3	66 (29,2)	66 (29,2)	
	4	29 (12,8)	25 (11,1)	
	5	4 (1,8)	9 (4,0)	
Czas od rozpoznania do pierwszej dawki badanego leku, średnia (SD) [miesiące]		1,1 (1,5)/N=222	1,1 (0,9)/N=224	
Wstępne rozpoznanie skórniego ALCL (u chorych z sALCL), n (%)		13 (5,8)	4 (1,8)	

ECHELON-2 (Horwitz 2019)			
Czas od rozpoznania skórniego ALCL do rozpoznania sALCL, średnia (SD) [miesiące]		16,0 (20,6)/N=11	9,8 (12,8)/N=4
LDH w surowicy, n (%)	≤1xGGN	113 (50,0)	97 (42,9)
	>1xGGN	113 (50,0)	129 (57,1)
Zajęcie przestrzeni pozawęzłowych, n (%)	≤1 miejsce	142 (62,8)	146 (64,6)
	>1 miejsce	84 (37,2)	80 (35,4)
Test na obecność wirusa HTLV-1, n (%)	pozytywny	5 (2,2)	4 (1,8)
	negatywny	216 (95,6)	219 (96,9)
Przewidywana liczba cykli leczenia, n (%)	6	185 (81,9)	182 (80,5)
	8	41 (18,1)	44 (19,5)
Planowane przeszczepienie komórek macierzystych po zakończeniu badania, n (%)	tak	89 (39,4)	81 (35,8)
	nie	136 (60,2)	144 (63,7)
Wyjściowa biopsja szpiku kostnego – umiejscowienie chłoniaka, n (%)	tak	30 (13,3)	34 (15,0)
	nie	196 (86,7)	192 (85,0)
Procent komórek CD30+ (wg oceny lokalnej), średnia (SD)		76,5 (32,7)/N=224	77,0 (30,7)/N=226
Procent komórek CD30+ (wg oceny centralnej), średnia (SD)		81,1 (28,4)/N=222	77,6 (30,6)/N=220
INTERWENCJA			
<p>Leczenie podawane w 21-dniowych cyklach, liczba cykli (6 lub 8) była ustalana przy rejestracji chorych. Wszyscy chorzy otrzymali CHP podawane IV w 1. dniu każdego cyklu: cyklofosfamid 750 mg/m², doksorubicyna 50 mg/m² oraz prednizon 100 mg dziennie p.o. w dniach 1- 5 każdego cyklu;</p> <p>Interwencja badana: BV+CHP: brentuksymab vedotin 1,8 mg/kg IV, podawany 1. dnia każdego cyklu;</p> <p>Interwencja kontrolna: CHOP: winkrystyna 1,4 mg/m² (maksymalna dawka 2,0 mg/m²) IV, podawany 1. dnia każdego cyklu;</p> <p>Leczenie wspomagające: dozwolone było stosowanie G-CSF (wg uznania lekarza prowadzącego w oparciu o standardy obowiązujące w danej placówce).</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); • przeżycie całkowite (OS); • odpowiedź na leczenie; • obecność przeciwciał przeciwko brentuksymabowi vedotin; • wykorzystanie zasobów medycznych; • jakość życia; • zastosowanie kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub terapii konsolidacyjnej po zakończeniu leczenia • profil bezpieczeństwa. <p>W analizie nie uwzględniono następujących punktów końcowych:</p>			

ECHELON-2 (Horwitz 2019)

- wyników dla analiz wrażliwości z dokumentu *EMA 2020*;
- średniej liczby terapii/na chorego z dokumentu *EMA 2020* (Tabela 28);
- wyników na podstawie baysowskich modeli hierarchicznych z dokumentu *EMA 2020* (Tabela 33 i 35);
- wyników z Tabeli 37 z dokumentu *EMA 2020*, które dotyczyły częstości występowania odpowiedzi na leczenie, ponieważ wyniki przedstawiono wyłącznie dla 1 ramienia (BV+CHP);
- częstość występowania TEAE według kwartyliów ADC z dokumentu *EMA 2020* (Tabela 40, 41);
- liczby nowotworów z Tabeli 55 oraz Tabeli 56, ponieważ nie określono czy u 1 chorego wystąpiło >1 nowotwór;
- częstości zdarzeń opisanych jako C/D (Tabela 58) z dokumentu *EMA 2020*, ponieważ nie przedstawiono definicji C/D.

*w przypadku braku zajęcia szpiku kostnego przez chłoniaka

**kobiety nie będące w wieku rozrodczym definiowano jako kobiety po menopauzie >1 rok lub po obustronnym podwiązaniu jajowodów lub histerektomii

***do badania kwalifikowali się chorzy ze skórnym ALCL z pozaskórnym rozprzestrzenianiem się guza poza loko regionalne węzły chłonne (dopuszczalne było wcześniejsze leczenie pojedynczym lekiem w celu leczenia choroby skórnej i loko regionalnej)

^w tym objawowa dysfunkcja komór, objawowa choroba wieńcowa i objawowe zaburzenia rytmu serca

^^wartości mieszczą się w zakresie 0-5, wyższe wyniki wskazują na większą niepełnosprawność

^^^na podstawie oceny lokalnego ośrodka

#stopień zaawansowania Ann Arbor waha się od 1 do 4, wyższe stopnie wskazują na wyższy stopień zaawansowania choroby

##wynik IPI jest obliczany na podstawie charakterystyki choroby chorego, przedstawia rosnący stopień ryzyka

7.8.2. Badanie NCT01309789

NCT01309789 (Fanale 2014, Fanale 2018)			
METODYKA			
<p>Badanie wieloośrodkowe, międzynarodowe, jednoramienne, otwarte, fazy I</p> <p>Opis metody randomizacji: nie;</p> <p>Zaślepienie: brak;</p> <p>Opis metody zaślepienia: brak;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono 13 (50,0%) z 26 chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5 (19,2%) z powodu zgonu: 4 zgony były związane z chorobą, 1 chory zmarł z powodu niewydolności oddechowej (nieznany związek z chorobą); • 7 (26,9%) z powodu progresji choroby; • 1 (3,8%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu. <p>NICE: 7/8 (brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Sponsor: Seattle Genetics, Inc oraz Millennium Pharmaceuticals, Inc;</p> <p>Liczba ośrodków: 11 ośrodków (Europa i Stany Zjednoczone);</p> <p>Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji (zakres): 59,6 (4,6; 66,0) miesiąca;</p> <p>Analiza statystyczna: Pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena bezpieczeństwa każdego podejścia terapeutycznego. Punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały ocenę odpowiedzi (odsetki ORR i CR), przeżycie wolne od progresji (PFS) i OS. Obliczono odsetki ORR i CR oraz dwustronne 95% przedziały ufności. PFS i OS oszacowano za pomocą metodologii Kaplana-Meiera. Wszystkie analizy statystyczne miały charakter opisowy, a formalne wnioski ograniczały się do CI.</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>			
POPULACJA			
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 18 r.ż.; • chorzy z nieleczonym chłoniakiem z obwodowych limfocytów T z potwierdzoną ekspresją antygenu CD30 (CD30+ PTCL, w tym sALCL z IPSS\geq2); • skłonność do wychwytu fluorodeoksyglukozy w badaniu PET; • mierzalny guz o wielkości \geq1,5 cm w tomografii komputerowej; • wynik w skali sprawności ECOG \leq2; • całkowita liczba neutrofilii \geq1 000/μl; • liczba płytek krwi \geq75 000/μl; • bilirubina \leq1,5x GGN, kreatynina \leq1,5x GGN, ALT i AspAT \leq3x GGN. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciąża. 			
Dane demograficzne***			
Parametr	BV+CHP		
	Wszyscy chorzy	Chorzy pozostający w remisji*	Pozostali chorzy**
Liczba chorych	26	13	13
Mężczyźni, n (%)	11 (42,3)	3 (23,1)	8 (61,5)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	55,5 (21; 82)	52,0 (21; 81)	58,0 (25; 82)
	0	6 (46,2)	5 (38,5)

NCT01309789 (Fanale 2014, Fanale 2018)					
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	1		10 (38,5)	5 (38,5)	5 (38,5)
	2		5 (19,2)	2 (15,4)	3 (23,1)
Rozpoznanie, n (%)	sALCL	ogółem	19 (73,1)	9 (69,2)	10 (76,9)
		ALK+	3 (11,5)	3 (23,1)	0 (0,0)
		ALK;	16 (61,5)	6 (46,2)	10 (76,9)
	nie-ALCL	ogółem	7 (26,9)	4 (30,8)	3 (23,1)
		AITL	2 (7,7)	1 (7,7)	1 (7,7)
		ATLL	2 (7,7)	1 (7,7)	1 (7,7)
		PTCL-NOS	2 (7,7)	2 (15,4)	0 (0,0)
		EATL	1 (3,8)	0 (0,0)	1 (7,7)
Czas od rozpoznania do pierwszej dawki leku, średnia (zakres) [dni]			31,5 (7; 109)	29,0 (9; 71)	39,0 (7; 109)
Stadium w momencie rozpoznania, n (%)	I		3 (11,5)	3 (23,1)	0 (0,0)
	II		4 (15,4)	2 (15,4)	2 (15,4)
	III		6 (23,1)	3 (23,1)	3 (23,1)
	IV		13 (50,0)	5 (38,5)	8 (61,5)
Wynik IPI, n (%)	0-1		8 (30,8)	5 (38,5)	3 (23,1)
	2-3		14 (53,8)	7 (53,8)	7 (53,8)
	4-5		4 (15,4)	1 (7,7)	3 (23,1)
Suma iloczynów średnic, mediana (zakres) [cm ²]			20,0 (2; 173)	20,6 (4; 68)	17,7 (2; 173)
INTERWENCJA					
<p>Interwencja badana: BV IV 1,8 mg/kg, z CHP IV (standardowa dawka cyklofosfamid, doksorubicyny, prednizonu) raz na 3 tygodnie przez 6 cykli. Po 6 cyklach chorzy, którzy osiągnęli obiektywną odpowiedź na leczenie mogli otrzymać do 10 cykli monoterapii BV;</p> <p>Leczenie wspomagające: b/d.</p> <p>Interwencja kontrolna: BV IV 1,8 mg/kg (dwa cykle, raz na 3 tygodnie), następnie standardowa dawka CHOP IV (6 cykli, raz na 3 tygodnie).</p> <p>Zaprzestano włączania chorych do grupy leczonej sekwencyjnie BV i CHOP ze względu na przypadki progresji choroby w trakcie stosowania CHOP po uprzedniej odpowiedzi na leczenie BV.</p>					
PUNKTY KOŃCOWE					
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS); • przeżycie całkowite (OS); • odpowiedź na leczenie; • utrzymanie remisji; • zastosowanie nowej terapii przeciwnowotworowej; • profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p>					

NCT01309789 (Fanale 2014, Fanale 2018)

- z publikacji *Fanale 2018*: mediany OS, PFS, częstości występowania zgonów oraz częstości występowania progresji choroby lub zgonu, ponieważ jako nadrzędne źródło danych dla ww. punktów końcowych traktowano publikację *Fanale 2014*;
- wyników dla populacji non-sALCL (supplement, *Fanale 2014*);
- wyników dla różnych grup terapeutycznych łącznie tj. chorych leczonych schematem BV+CHP oraz sekwencyjnie BV→CHOP;
- AE prowadzących do redukcji dawki (*Fanale 2014*), ponieważ na podstawie opisu nie można jednoznacznie stwierdzić czy wyniki te nie dotyczą obydwu grup łącznie.

*chorzy, którzy uzyskali obiektywną odpowiedź na leczenie, zostali włączeni do długoterminowej obserwacji i pozostali w remisji do końca badania bez skonsolidowanego przeszczepu komórek macierzystych lub nowej terapii przeciwnowotworowej

**chorzy, którzy uzyskali obiektywną odpowiedź na leczenie, ale doświadczyli progresji choroby (n=7) lub nie ukończyli badania z powodu wycofania zgody na udział (n=1) lub z powodu zgonu (n=5)

***odstąpiono od przedstawienia demografii chorych opisanej w badaniu *Fanale 2014* ze względu na brak wyodrębnionych grup terapeutycznych

7.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 63.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – porównanie bezpośrednie

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>ab. konf. Advani 2019</i>	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania ECHELON-2, w którym przedstawiono wyniki skuteczności BV w populacji chorych z chłoniakiem innym niż ALCL w podgrupach chorych w zależności od ekspresji antygenu CD30.	Advani R.H., Horwitz S.M., Iyer S.P. i in., <i>Response to A+CHP by CD30 expression in the ECHELON-2 trial</i> , Journal of Clinical Oncology (2019) 37 Supplement 15. Date of Publication: 1 May 2019
<i>ab. konf. Dlouhy 2019</i>	Niewłaściwa metodyka.	Badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzone w Portugalii z udziałem chorych na PTCL. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne włączano jedynie, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do badań opublikowanych w pełnym tekście włączonych do analizy.	Dlouhy I., Gavanca R., Coelho I. i in., <i>“Real-world” peripheral T-cell lymphomas experience in Portugal: Is there reason for optimism?</i> , Blood (2019) 134 Supplement 1. Date of Publication: 1 Nov 2019
<i>ab. konf. Fanale 2012</i>	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania NCT01309789. W abstrakcie nie przedstawiono informacji o dacie odcięcia danych/okresie obserwacji chorych. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne włączano jedynie, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do badań opublikowanych w pełnym tekście włączonych do analizy.	Fanale M.A., Shustov A.R., Forero-Torres A. i in., <i>Brentuximab vedotin administered concurrently with multi-agent chemotherapy as frontline treatment of ALCL and other CD30-positive mature T-cell and NK-CELL lymphomas</i> , Blood (2012) 120:21
<i>ab. konf. Fanale 2012a</i>	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania NCT01309789. W abstrakcie nie przedstawiono informacji o dacie odcięcia danych/okresie obserwacji chorych. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne włączano jedynie, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do badań opublikowanych w pełnym tekście włączonych do analizy.	Fanale M.A., Bartlett N.L., Forero-Torres A. i in., <i>Retrospective analysis of the safety and efficacy of Brentuximab vedotin in patients aged 60 years or older with relapsed or refractory CD30+ hematologic malignancies</i> , Blood (2012) 120:21. Date of Publication: 16 Nov 2012
<i>ab. konf. Fanale 2012b</i>	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania NCT01309789. W abstrakcie przedstawiono wyniki dla grupy, w której stosowano BV+CHOP, czyli populacji innej niż wnioskowana.	Fanale M., Advani R., Bartlett N.L. i in., <i>Sequential therapy with Brentuximab vedotin in newly diagnosed patients with systemic anaplastic large cell lymphoma</i> , Annals of Oncology (2012) 23 SUPPL. 9 (ix348)

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
ab. konf. Fanale 2013	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania NCT01309789 dla pierwszego etapu leczenia, w którym chorzy stosowali BV+CHP. Mediana okresu obserwacji chorych na ALCL wynosiła 16 miesięcy. W publikacji <i>Fanale 2014</i> przedstawiono wyniki dla dłuższej mediany okresu obserwacji. Do analizy włączane publikacje lub abstrakty konferencyjne o najdłuższym okresie obserwacji dostępnym dla danego badania.	Fanale M.A., Horwitz S.M., Forero-Torres A. i in., <i>Brentuximab vedotin administered before, during, and after multi-agent chemotherapy in patients (PTS) with newly-diagnosed CD30+ mature T-and NK-cell lymphomas</i> , Blood (2013) 122:21. Date of Publication: 21 Oct 2013
ab. konf. Fanale 2016	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania NCT01309789, w którym przedstawiono wyniki zebrane w okresie długookresowej obserwacji chorych (mediana okresu obserwacji wyniosła ok. 52 mies.). W publikacji <i>Fanale 2018</i> przedstawiono wyniki dla dłuższego okresu obserwacji. Do analizy włączane publikacje lub abstrakty konferencyjne o najdłuższym okresie obserwacji dostępnym dla danego badania.	Fanale M.A., Horwitz S.M., Forero-Torres A. i in., <i>Four-year survival and durability results of Brentuximab vedotin in combination with CHP in the frontline treatment of patients with CD30-expressing peripheral T-cell lymphomas</i> , Blood (2016) 128:22. Date of Publication: 2 Dec 2016
ab. konf. Fanale 2017	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania NCT01309789. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników względem publikacji <i>Fanale 2018</i> . Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne włączano jedynie, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do badań opublikowanych w pełnym tekście włączonych do analizy. Ponadto istnieją pewne rozbieżności w wynikach pomiędzy ww. abstraktem a publikacją pełnotekstową pomimo tej samej mediany okresu obserwacji chorych.	Fanale M.A., Horwitz S.M., Forero-Torres A. i in., <i>Five-year survival results: Frontline Brentuximab vedotin in combination with chp in patients with CD30-expressing peripheral T-cell lymphomas</i> , Blood (2017) 130 Supplement 1. Date of Publication: 1 Dec 2017
ab. konf. Garciaz 2015	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania obserwacyjnego z udziałem chorych na chłoniaka Hodgkina, w tym ALCL, CTCL i PTCL, u których przeprowadzono autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (ASCT) po terapii BV. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne włączano jedynie, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do badań opublikowanych w pełnym tekście włączonych do analizy.	Garciaz S., Loschi M., De Masson A. i in., <i>Brentuximab vedotin followed by allogeneic stem-cell transplantation for patients with CD30 anaplastic or T cell Non Hodgkin lymphomas: A study on behalf of the SFGM-TC</i> , Blood (2015) 126:23 (4377). Date of Publication: 3 Dec 2015
ab. konf. Gibb 2013	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania obserwacyjnego z udziałem chorych na HL lub ALCL opornych	L. Gibb A., Bloor A., Kulkarni S. i in., <i>Favourable outcome in patients with chemorefractory</i>

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		na leczenie ratunkowe lub przeszczep autogeniczny. W abstrakcie przedstawiono wyniki leczenia BV po ASCT. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne włączano jedynie, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do badań opublikowanych w pełnym tekście włączonych do analizy.	<i>HL/ALCL treated with Brentuximab vedotin and allogeneic transplant</i> , Hematological Oncology (2013) 31 SUPPL. 1 (261)
<i>ab. konf. Horwitz 2015</i>	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania <i>NCT01309789</i> , w którym przedstawiono wyniki dla długookresowej obserwacji chorych (mediana okresu obserwacji wyniosła 38,7 mies.). W publikacji <i>Fanale 2018</i> przedstawiono wyniki dla dłuższego okresu obserwacji. Do analizy włączane publikacje lub abstrakty konferencyjne o najdłuższym okresie obserwacji dostępnym dla danego badania.	Horwitz S.M., Shustov A.R., Forero-Torres A. i in., <i>Frontline treatment of CD30+ peripheral T-cell lymphomas with Brentuximab vedotin in combination with CHP: 3-year durability and survival follow-up</i> , Blood (2015) 126:23 (1537). Date of Publication: 3 Dec 2015
<i>ab. konf. Illidge 2019</i>	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania <i>ECHELON-2</i> , w którym przedstawiono wyniki skuteczności BV w populacji chorych z chłoniakiem innym niż ALCL w podgrupach chorych w zależności od ekspresji antygenu CD30.	Illidge T., Horwitz S., Iyer S. i in., <i>Response to A+CHP by CD30 expression in the ECHELON-2 trial</i> , Hematological Oncology (2019) 37 Supplement 2 (281-283). Date of Publication: 1 Jun 2019
<i>ab. konf. Illidge 2020</i>	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania <i>ECHELON-2</i> , w którym przedstawiono wyniki skuteczności BV w populacji chorych z chłoniakiem innym niż ALCL w podgrupach chorych w zależności od ekspresji antygenu CD30.	Illidge T., Horwitz S., Iyer S. i in., <i>Response to Brentuximab vedotin plus CHP according to CD30 expression in the ECHELON-2 trial</i> , British Journal of Haematology (2020) 189 Supplement 1 (111-112)
<i>ab. konf. Mannelli 2017</i>	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania obserwacyjnego z udziałem chorych na chłoniaka Hodgkina i nie-Hodgkina. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne włączano jedynie, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do badań opublikowanych w pełnym tekście włączonych do analizy.	Mannelli L., Cecconi N., Iovino L. i in., <i>Brentuximab vedotin for the treatment of Hodgkin lymphoma and CD30+ non Hodgkin lymphoma: A multicenter Tuscany experience outside clinical trial</i> , Haematologica (2017) 102 Supplement 3 (106). Date of Publication: 1 Oct 2017
<i>ab. konf. Martinez-Calle 2019</i>	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania obserwacyjne przeprowadzonego w 6 ośrodkach w Wielkiej Brytanii i Australii z udziałem chorych na ALCL. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne włączano jedynie, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do badań	Martinez-Calle N., Kirkwood A.A., Lamb M., <i>An international multicentre study of consecutively diagnosed patients with ALCL: Outcomes following first-line therapy in routine clinical practice</i> , Blood (2019) 134 Supplement 1. Date of Publication: 1 Nov 2019

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		opublikowanych w pełnym tekście włączonych do analizy.	
<i>ab. konf. Martinez-Calle 2020</i>	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania obserwacyjnego przeprowadzonego w 6 ośrodkach w Wielkiej Brytanii i Australii z udziałem chorych na ALCL. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne włączano jedynie, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do badań opublikowanych w pełnym tekście włączonych do analizy.	Martinez-Calle N., Kirkwood A.A., Lamb M. i in., <i>An international multicentre study of consecutively diagnosed patients with ALCL: Outcomes following first-line therapy in routine clinical practice</i> , British Journal of Haematology (2020) 189 Supplement 1 (103-104)
<i>ab. konf. Savage 2019</i>	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania ECHELON-2. W abstrakcie przedstawiono wyniki w podgrupach chorych, u których przeprowadzono i nie przeprowadzono SCT. Brak wyników z uwzględnieniem grup terapeutycznych.	Savage K.J., Horwitz S.M., Advani R.H. i in., <i>An exploratory analysis of Brentuximab vedotin plus CHP (A+CHP) in the frontline treatment of patients with CD30+ peripheral T-cell lymphomas (ECHELON-2): Impact of consolidative stem cell transplant</i> , Blood (2019) 134 Supplement 1. Date of Publication: 1 Nov 2019
<i>ab. konf. Sibon 2020</i>	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania obserwacyjnego ODICE z udziałem chorych z chłoniakiem Hodgkina i nie-Hodgkina. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne włączano jedynie, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do badań opublikowanych w pełnym tekście włączonych do analizy.	Sibon D., Quittet P., Borel C. i in., <i>Final analysis of an observational prospective study describing Brentuximab vedotin use in routine practice in france for Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma</i> , HemaSphere (2020) 4 Supplement 1 (535-536)
<i>ab. konf. Stuver 2018</i>	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do rejestru COMPLETE z udziałem wielonarodowej prospektywnej kohorty liczącej 500 nowo zdiagnozowanych chorych z PTCL. Zgodnie z kryteriami włączenia abstrakty konferencyjne włączano jedynie, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do badań opublikowanych w pełnym tekście włączonych do analizy.	Stuver R., Khan N., Schwartz M. i in., <i>Role of single agent and combination chemotherapy strategies in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma: Results from the complete registry</i> , Blood (2018) 132 Suppl. 1. Date of Publication: 1 Nov 2018
<i>Alig 2015</i>	Niewłaściwa metodyka.	Opis przypadku i przegląd niesystematyczny.	Alig S.K., Dreyling M., Seppi B. i in., <i>Severe cytokine release syndrome after the first dose of Brentuximab Vedotin in a patient with relapsed systemic anaplastic large cell lymphoma (sALCL): a case report and review of literature</i> . Eur J Haematol. 2015 Jun;94(6):554-7.
<i>Bachy 2014</i>	Niewłaściwa metodyka.	Komentarz do publikacji.	Bachy E., Coiffier B., <i>Time has come for immunotherapy in PTCL</i>

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			, Blood (2014) 123:20 (3059-3060)
<i>Berger 2017a</i>	Niewłaściwa populacja.	W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla populacji spełniającej kryteria włączenia do analizy.	Berger G.K., McBride A., Lawson S. i in., <i>Brentuximab vedotin for treatment of non-Hodgkin lymphomas: A systematic review</i> . Crit Rev Oncol Hematol. 2017 Jan;109:42-50
<i>Berger 2017</i>	Niewłaściwa populacja.	Do przeglądu nie włączono badań obejmujących wnioskowaną populację.	Berger G.K., Gee K., Votruba C. i in., <i>Potential application and prevalence of the CD30 (Ki-1) antigen among solid tumors: A focus review of the literature</i> . Crit Rev Oncol Hematol. 2017 May;113:8-17
<i>Bradley 2013</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Bradley A.M., Devine M., DeRemer D., <i>Brentuximab vedotin: an anti-CD30 antibody-drug conjugate</i> . Am J Health Syst Pharm. 2013 Apr 1;70(7):589-97
<i>Chen 2013</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Chen X., Soma L.A., Fromm J.R., <i>Targeted therapy for Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma: focus on brentuximab vedotin</i> . Onco Targets Ther. 2013 Dec 19;7:45-56.
<i>Chihara 2014</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Chihara D., Oki Y., <i>Brentuximab vedotin for treatment of systemic T-cell lymphoma</i> . Expert Opin Biol Ther. 2014 Oct;14(10):1519-26
<i>Clifford 2018</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Clifford K., Copeland A., Knutzen G. i in., <i>Brentuximab Vedotin: A Nursing Perspective on Best Practices and Management of Associated Adverse Events</i> . Clin J Oncol Nurs. 2018 Aug 1;22(4):E103-E114
<i>Delacruz 2016</i>	Niewłaściwa metodyka.	Opis przypadku oraz niesystematyczny przegląd literatury.	Delacruz W., Setlik R., Hassantoufighi A. i in., <i>Novel Brentuximab Vedotin Combination Therapies Show Promising Activity in Highly Refractory CD30+ Non-Hodgkin Lymphoma: A Case Series and Review of the Literature</i> . Case Rep Oncol Med. 2016;2016:2596423
<i>Deutsch 2013</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Deutsch Y.E., Lossos I.S., Rosenblatt J.D., <i>Brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma: A review of clinical experience and future directions</i> , International Journal of

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Hematologic Oncology (2013) 2:6 (455-465)
<i>DeVita 2014</i>	Niewłaściwa metodyka.	Opis przypadku i przegląd niesystematyczny.	DeVita M.D., Evens A.M., Rosen S.T. i in., <i>Multiple successful desensitizations to brentuximab vedotin: a case report and literature review</i> . J Natl Compr Canc Netw. 2014 Apr;12(4):465-71
<i>Donato 2018</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Donato E.M., Fernández-Zarzoso M., Hueso J.A. i in., <i>Brentuximab vedotin in Hodgkin lymphoma and anaplastic large-cell lymphoma: an evidence-based review</i> . Onco Targets Ther. 2018 Aug 6;11:4583-4590
<i>Eyre 2014</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Eyre T.A., Khan D., Hall G.W. i in., <i>Anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma: current and future perspectives in adult and paediatric disease</i> . Eur J Haematol. 2014 Dec;93(6):455-68
<i>Foyil 2012</i>	Niewłaściwa metodyka.	Opis przypadku.	Foyil K.V., Kennedy D.A., Grove L.E. i in., <i>Extended retreatment with brentuximab vedotin (SGN-35) maintains complete remission in patient with recurrent systemic anaplastic large-cell lymphoma</i> . Leuk Lymphoma. 2012 Mar;53(3):506-7
<i>Gibb 2013</i>	Niewłaściwa populacja.	Badania z udziałem chorych leczonych BV w ramach programu NPP (ang. <i>named patient program</i>). Do badania kwalifikowali się chorzy na HL, ALCL lub chłoniaka z komórek T z ekspresją antygenu CD30, u których stwierdzono oporność na ≥ 2 linie chemioterapii lub autotransplantację. W badaniu uczestniczyło jedynie 5 chorych na ALCL.	Gibb A., Jones C., Bloor A. i in., <i>Brentuximab vedotin in refractory CD30+ lymphomas: a bridge to allogeneic transplantation in approximately one quarter of patients treated on a Named Patient Programme at a single UK center</i> . Haematologica. 2013 Apr;98(4):611-4
<i>Gisselbrecht 2018</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Gisselbrecht C., Sibon D., <i>New perspectives in the therapeutic approach of peripheral T-cell lymphoma</i> . Curr Opin Oncol. 2018 Sep;30(5):285-291
<i>Gravanis 2016</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Gravanis I., Tzogani K., van Hennik P. i in., <i>The European Medicines Agency Review of Brentuximab Vedotin (Adcetris) for the Treatment of Adult Patients With Relapsed or Refractory CD30+ Hodgkin Lymphoma or Systemic Anaplastic Large Cell</i>

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>Lymphoma: Summary of the Scientific Assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. Oncologist. 2016 Jan;21(1):102-9.</i>
<i>Han 2013</i>	Niewłaściwa populacja.	Badanie NCT01026233 fazy I z udziałem chorych na nowotwory hematologiczne z ekspresją antygenu CD30. W badaniu uczestniczyło jedynie 2 (4%) chorych z ALCL.	Han T.H., Chen R., Advani R. i in., <i>Brentuximab vedotin does not cause clinically relevant QTc interval prolongation in patients with CD30-positive hematologic malignancies. Cancer Chemother Pharmacol. 2013 Jul;72(1):241-9</i>
<i>Howard 2016</i>	Niewłaściwa populacja.	Przegląd systematyczny dotyczący występowania ang. <i>tumor lysis syndrome</i> (zespół rozpadu guza).	Howard S.C., Trifilio S., Gregory T.K. i in., <i>Tumor lysis syndrome in the era of novel and targeted agents in patients with hematologic malignancies: a systematic review. Ann Hematol. 2016 Mar;95(4):563-73</i>
<i>Intlekofer 2014</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Intlekofer A.M., Younes A., <i>From empiric to mechanism-based therapy for peripheral T cell lymphoma. Int J Hematol. 2014 Mar;99(3):249-62</i>
<i>Ishizawa 2019</i>	Niewłaściwa populacja.	W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla populacji spełniającej kryteria włączenia do analizy tj. liczącej co najmniej 10 chorych w grupie. Badania, w których uczestniczyli chorzy na ALCL dot. mniej niż 10 chorych w grupie.	Ishizawa K., Yanai T., <i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Brentuximab Vedotin for Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma and Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma. Adv Ther. 2019 Oct;36(10):2679-2696</i>
<i>Iżykowska 2020</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Iżykowska K., Rassek K., Korsak D. i in., <i>Novel targeted therapies of T cell lymphomas. J Hematol Oncol. 2020 Dec 31;13(1):176</i>
<i>Jacobsen 2013</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Jacobsen E.D., <i>Pharmacotherapy of peripheral T-cell lymphoma: Review of the latest clinical data, Clinical Investigation (2013) 3:7 (665-679)</i>
<i>Katz 2011</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Katz J., Janik J.E., Younes A., <i>Brentuximab Vedotin (SGN-35). Clin Cancer Res. 2011 Oct 15;17(20):6428-36</i>
<i>Killock 2019</i>	Niewłaściwa metodyka.	Artykuł poglądowy.	Killock D., <i>ECHELON-2 - brentuximab raises PTCL outcomes to new levels. Nat Rev Clin Oncol. 2019 Mar;16(3):145</i>
<i>Lamarque 2016</i>	Niewłaściwa metodyka.	List do edytora.	Lamarque M., Bossard C., Contejean A. i in., <i>Brentuximab vedotin in refractory or relapsed peripheral T-cell lymphomas: the French named patient program experience in 56 patients.</i>

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Haematologica. 2016 Mar;101(3):e103-6
<i>Lepik 2020</i>	Niewłaściwa populacja.	Badanie z udziałem chorych na chłoniaka z komórek T. Chorzy z ALCL stanowili 11% wszystkich chorych włączonych do badania. W publikacji nie przedstawiono wyników z wyodrębnieniem wnioskowanej populacji chorych tj. chorych na ALCL.	Lepik E.E., Kozlov A.V., Borzenkova E.S. i in., <i>Treatment options for T-cell lymphomas: A single-center study</i> , Cellular Therapy and Transplantation (2020) 9:1 (28-37)
<i>Ma 2018</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Ma H., Davarifar A., Amengual J.E., <i>The Future of Combination Therapies for Peripheral T Cell Lymphoma (PTCL)</i> . Curr Hematol Malig Rep. 2018 Feb;13(1):13-24.
<i>Macalalad 2015</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Macalalad A.R., McAuliffe M., Yang H. i in., <i>The epidemiology and targeted therapies for relapsed and refractory CD30+ lymphomas</i> . Curr Med Res Opin. 2015 Mar;31(3):537-45
<i>Mehta-Shah 2020</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Mehta-Shah N., <i>Brentuximab Vedotin in the Treatment of Peripheral T Cell Lymphoma and Cutaneous T Cell Lymphoma</i> , Haematology (2020): 15
<i>Minich 2012</i>	Niewłaściwa populacja.	W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla populacji spełniającej kryteria włączenia do analizy tj. liczącej co najmniej 10 chorych w grupie. Badania, w których uczestniczyli chorzy na ALCL dot. mniej niż 10 chorych w grupie.	Minich S.S., <i>Brentuximab vedotin: a new age in the treatment of Hodgkin lymphoma and anaplastic large cell lymphoma</i> . Ann Pharmacother. 2012 Mar;46(3):377-83
<i>Muta 2013</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Muta H., Podack E.R., <i>CD30: from basic research to cancer therapy</i> . Immunol Res. 2013 Dec;57(1-3):151-8
<i>No authors listed 2011</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	No author listed, <i>Brentuximab vedotin</i> . Drugs R D. 2011;11(1):85-95
<i>Oki 2012</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Oki Y., Younes A., <i>Brentuximab vedotin in systemic T-cell lymphoma</i> . Expert Opin Biol Ther. 2012 May;12(5):623-32
<i>Rothe 2012</i>	Niewłaściwa populacja.	W publikacji przedstawiono wyniki leczenia chorych z badania NCT01026233 oraz chorych leczonych w ramach programu NPP (ang. <i>named patient program</i>). W badaniu uczestniczyli chorzy niespełniający kryterium włączenia do analizy tj. chorzy na R/R HL.	Rothe A., Sasse S., Goergen H. i in., <i>Brentuximab vedotin for relapsed or refractory CD30+ hematologic malignancies: the German Hodgkin Study Group experience</i> . Blood. 2012 Aug 16;120(7):1470-2

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Sassoon 2013	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Sassoon I., Blanc V., <i>Antibody-drug conjugate (ADC) clinical pipeline: a review</i> . Methods Mol Biol. 2013;1045:1-27. doi: 10.1007/978-1-62703-541-5_1
Senter 2009	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Senter P.D., <i>Potent antibody drug conjugates for cancer therapy</i> . Curr Opin Chem Biol. 2009 Jun;13(3):235-44
Shea 2020	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Shea L., Mehta-Shah N., <i>Brentuximab Vedotin in the Treatment of Peripheral T Cell Lymphoma and Cutaneous T Cell Lymphoma</i> . Curr Hematol Malig Rep. 2020 Feb;15(1):9-19
Shustov 2013	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Shustov A., <i>Novel therapies for peripheral T-cell lymphomas</i> . Ther Adv Hematol. 2013 Jun;4(3):173-87
Sievers 2013	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Sievers E.L., Senter P.D., <i>Antibody-drug conjugates in cancer therapy</i> . Annu Rev Med. 2013;64:15-29
Skarbnik 2012	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Skarbnik A.P., Smith M.R., <i>Brentuximab vedotin in anaplastic large cell lymphoma</i> . Expert Opin Biol Ther. 2012 May;12(5):633-9
Tabbó 2012	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Tabbó F., Barreca A., Piva R. i in., <i>ALK signaling and target therapy in anaplastic large cell lymphoma</i> , Frontiers in Oncology (2012) 2 MAY Article Number: Article 41
Vaklavas 2012	Niewłaściwa metodyka.	Artykuł poglądowy.	Vaklavas C., Forero-Torres A., <i>Safety and efficacy of brentuximab vedotin in patients with Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma</i> . Ther Adv Hematol. 2012 Aug;3(4):209-25
Van Der Weyden 2019	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Van Der Weyden C., Dickinson M., Whisstock J. i in., <i>Brentuximab vedotin in T-cell lymphoma</i> . Expert Rev Hematol. 2019 Jan;12(1):5-19
Vu 2018	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Vu K., Ai W., <i>Update on the Treatment of Anaplastic Large Cell Lymphoma</i> . Curr Hematol Malig Rep. 2018 Apr;13(2):135-141
Yi 2017	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Yi J.H., Kim S.J., Kim W.S., <i>Brentuximab vedotin: clinical updates and practical guidance</i> . Blood Res. 2017 Dec;52(4):243-253

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Younes 2011</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Younes A., <i>CD30-targeted antibody therapy</i> . <i>Curr Opin Oncol</i> . 2011 Nov;23(6):587-93
<i>Younes 2012</i>	Niewłaściwa metodyka.	Artykuł pogładowy.	Younes A., Yasothan U., Kirkpatrick P., <i>Brentuximab vedotin</i> . <i>Nat Rev Drug Discov</i> . 2012 Jan 3;11(1):19-20
<i>Zhao 2020</i>	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Zhao P., Zhang Y., Li W. i in., <i>Recent advances of antibody drug conjugates for clinical applications</i> . <i>Acta Pharm Sin B</i> . 2020 Sep;10(9):1589-1600
<i>Zinzani 2015</i>	Niewłaściwa populacja.	W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla populacji spełniającej kryteria włączenia do analizy tj. liczącej co najmniej 10 chorych w grupie. Badania, w których uczestniczyli chorzy na ALCL dot. mniej niż 10 chorych w grupie.	Zinzani P.L., Sasse S., Radford J. i in., <i>Experience of brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma and relapsed/refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma in the Named Patient Program: Review of the literature</i> . <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> . 2015 Sep;95(3):359-69

7.10. Skale oceny jakości badań

Tabela 64.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 65.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za	TAK	Tak Częściowo tak Nie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
	pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?		
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej); przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 66.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
---------	-------------------	---------------

Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 67.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 68.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE		
<u>Uwaga:</u> badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Ekspozycja". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
Dobór próby		
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	*
	b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych	
	c) brak opisu	
2) Reprezentatywność populacji badanej	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*
	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia	
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*
	b) chorzy ze szpitala	
	c) brak opisu	
	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*
	 (max. ****)

4) Definicja grupy kontrolnej	b) brak opisu		
Porównywalność			
1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Ekspozycja			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	* (max. ***)
	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	*	
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*	
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

Tabela 69.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADAŃ KAHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
Dobór próby			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	* (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		
Porównywalność			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Punkt końcowy			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	* (max. ***)
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*	
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

Tabela 70.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne

Tabela 71.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

7.12. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 74.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak, Rozdział 3
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, Rozdział 3.6.1
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, Rozdziały: 3.10, 3.11
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, Rozdział 3.6(w tym 3.6.2)3.6.1
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, Rozdziały 3.4.1, 3.5.1, 7.6, 7.7
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak Rozdziały: 3, 7.9
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, Rozdział 7.8
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, Rozdział 7.8
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, Rozdział 7.8
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, Rozdział 7.8
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, Rozdział 7.8

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, Rozdział 7.8
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, Rozdział 7.8
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, Rozdział 7.8
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, Rozdziały: 3.10, 3.11
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, Rozdział 3.13

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – etap I przeglądu	25
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – etap II przeglądu	30
Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do analizy	35
Tabela 4. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	38
Tabela 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania <i>ECHELON-2</i> wg zaleceń Cochrane	49
Tabela 6. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	52
Tabela 7. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu na podstawie badania <i>ECHELON-2</i>	60
Tabela 8. Częstość występowania progresji choroby lub zgonu na podstawie badania <i>ECHELON-2</i>	63
Tabela 9. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu na podstawie badania <i>ECHELON-2</i>	66
Tabela 10. Czas przeżycia całkowitego podstawie badania <i>ECHELON-2</i>	68
Tabela 11. Częstość występowania zgonów na podstawie badania <i>ECHELON-2</i>	70
Tabela 12. Prawdopodobieństwo przeżycia na podstawie badania <i>ECHELON-2</i>	72
Tabela 13. Czas trwania odpowiedzi na leczenie	73
Tabela 14. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania <i>ECHELON-2</i>	75
Tabela 15. Częstość występowania przeciwciał przeciwko BV na podstawie badania <i>ECHELON-2</i>	77

Tabela 16. Średnia wartość wyniku dot. jakości życia na podstawie badania ECHELON-2 ..	80
Tabela 17. Częstość zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub terapii konsolidacyjnej na podstawie badania ECHELON-2.....	82
Tabela 18. Czas do zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej	84
Tabela 19. Profil bezpieczeństwa na podstawie badania ECHELON-2	89
Tabela 20. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia związanych z leczeniem na podstawie badania ECHELON-2	94
Tabela 21. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie na podstawie badania ECHELON-2.....	98
Tabela 22. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania ECHELON-2	102
Tabela 23. Profil bezpieczeństwa związany z gorączką neutropeniczną na podstawie badania ECHELON-2	112
Tabela 24. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Adcetris®	120
Tabela 25. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych brentuksymabem vedotin.....	129
Tabela 26. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych brentuksymabu vedotin.....	130
Tabela 27. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu na podstawie badania ECHELON-2	146
Tabela 28. Częstość występowania progresji choroby lub zgonu na podstawie badania ECHELON-2	149
Tabela 29. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu na podstawie badania ECHELON-2	153
Tabela 30. Czas przeżycia całkowitego podstawie badania ECHELON-2.....	155

Tabela 31. Częstość występowania zgonów na podstawie badania <i>ECHELON-2</i>	158
Tabela 32. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania <i>ECHELON-2</i>	161
Tabela 33. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu na podstawie badania <i>NCT0177715</i>.....	164
Tabela 34. Częstość występowania progresji choroby lub zgonu na podstawie badania <i>NCT0177715</i>	165
Tabela 35. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu na podstawie badania <i>NCT0177715</i>	166
Tabela 36. Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania <i>NCT0177715</i>	167
Tabela 37. Częstość występowania zgonów na podstawie badania <i>NCT0177715</i>	168
Tabela 38. Prawdopodobieństwo przeżycia na podstawie badania <i>NCT0177715</i>	169
Tabela 39. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania <i>NCT0177715</i>	170
Tabela 40. Częstość utrzymania remisji na podstawie badania <i>NCT0177715</i>	171
Tabela 41. Częstość zastosowania terapii konsolidacyjnej na podstawie badania <i>NCT0177715</i>	172
Tabela 42. Częstość występowania zgonów na podstawie badania <i>ECHELON-2</i>	174
Tabela 43. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu na podstawie badania <i>ECHELON-2</i>	176
Tabela 44. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem na podstawie badania <i>ECHELON-2</i>	180
Tabela 45. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>ECHELON-2</i>	183

Tabela 46. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>ECHELON-2</i>.....	187
Tabela 47. Profil bezpieczeństwa związany z gorączką neutropeniczną na podstawie badania <i>ECHELON-2</i>	191
Tabela 48. Profil bezpieczeństwa związany z neuropatią obwodową na podstawie badania <i>ECHELON-2</i>	194
Tabela 49. Profil bezpieczeństwa ze względu na profilaktykę ze wspomaganie czynnikiem wzrostu (G-CSF) na podstawie badania <i>ECHELON-2</i>.....	200
Tabela 50. Profil bezpieczeństwa ze względu na profilaktykę ze wspomaganie czynnikiem wzrostu (G-CSF) na podstawie badania <i>ECHELON-2</i>.....	204
Tabela 51. Częstość występowania nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych na podstawie badania <i>ECHELON-2</i>.....	208
Tabela 52. Częstość występowania poprawy wyniku wg ECOG na podstawie badania <i>ECHELON-2</i>	212
Tabela 53. Częstość występowania zdarzeń niepożądane związanych z leczeniem prowadzących do zgonu na podstawie badania <i>NCT0177715</i>.....	214
Tabela 54. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>NCT0177715</i>.....	215
Tabela 55. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>NCT0177715</i>	216
Tabela 56. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania <i>NCT0177715</i>.....	217
Tabela 57. Częstość występowania zdarzeń związanych z neuropatią obwodową na podstawie badania <i>NCT0177715</i>.....	223
Tabela 58. Czas do ustąpienia lub poprawy w zakresie zdarzeń związanych z PN na podstawie badania <i>NCT0177715</i>.....	224

Tabela 59 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla brentuksymabu vedotin w populacji docelowej.....	225
Tabela 60.e Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla brentuksymabu vedotin	226
Tabela 61. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla CHOEP	228
Tabela 62. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych.....	233
Tabela 63. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – porównanie bezpośrednie.....	242
Tabela 64. Kryteria Cook.....	252
Tabela 65. Skala AMSTAR 2.....	252
Tabela 66. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	253
Tabela 67. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	254
Tabela 68. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	254
Tabela 69. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych.....	255
Tabela 70. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	257
Tabela 71. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	258
Tabela 72. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	259
Tabela 73. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	259
Tabela 74. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	260

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....28

Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II.....32

10. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Abramson 2014</i>	Abramson J.S., Feldman T., Kroll-Desrosiers A.R. i in., <i>Peripheral T-cell lymphomas in a large US multicenter cohort: prognostication in the modern era including impact of frontline therapy</i> . <i>Ann Oncol.</i> 2014 Nov;25(11):2211-2217
<i>APD Adcetris®</i>	Analiza problemu decyzyjnego, Adcetris® (brentuksymab vedotin) w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2021
<i>Cheng 2020</i>	Cheng H.L., Lopez V., Lam S.C., i in., <i>Psychometric testing of the Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group—Neurotoxicity (FACT/ GOG-Ntx) subscale in a longitudinal study of cancer patients treated with chemotherapy</i> , <i>Health and Quality of Life Outcomes</i> , 18:246, 2020
<i>Cheson 2007</i>	Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E., i in., <i>Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma</i> , <i>J Clin Oncol</i> 25:579-586, 2007
<i>ChPL Adcetris®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Adcetris®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adcetris-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 22.02.2021 r.)
<i>Cook 1997</i>	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., <i>Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions</i> , <i>Ann Intern Med.</i> 1997 Mar 1;126(5):376-80
<i>CTCAE 2017</i>	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
<i>CTCAE 2017</i>	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
<i>d'Amore 2015</i>	d'Amore F., Gaulard P., Trümper L. i in., <i>ESMO Guidelines Committee. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> . <i>Ann Oncol.</i> 2015 Sep;26 Suppl 5:v108-15
<i>Ellin 2014</i>	Ellin F., Landström J., Jerkeman M. i in., <i>Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry</i> . <i>Blood.</i> 2014 Sep 4;124(10):1570-7
<i>EMA 2017</i>	European Medicines Agency, <i>Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man</i> , 2017
<i>EMA 2019</i>	European Medicines Agency, <i>Leki biopodobne w UE, Poradnik dla pracowników służby zdrowia</i> , 2019
<i>EORTC</i>	EORTC QLQ-C30 Scoring Manual, 2001
<i>FDA 2018</i>	Food and Drug Administration, <i>Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry</i> , 1-19, 2018
<i>Ferreri 2013</i>	Ferreri A.J., Govi S., Pileri S.A. i in., <i>Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative</i> . <i>Crit Rev Oncol Hematol.</i> 2013 Feb;85(2):206-15
<i>Fossard 2018</i>	Fossard G., Broussais F., Coelho I. i in., <i>Role of up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma for patients in response after induction: an analysis of patients from LYSA centers</i> . <i>Ann Oncol.</i> 2018 Mar 1;29(3):715-723
<i>Higgins 2019</i>	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)</i> . Cochrane, 2019. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 20.03.2021 r.)
<i>Higgins 2019</i>	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)</i> . Cochrane, 2019. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 3.11.2020 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Hong 2013</i>	Hong F., Bosco J.L.F., Bush N., Berry D.L., <i>Patient self-appraisal of change and minimal clinically important difference on the European organization for the research and treatment of cancer quality of life questionnaire core 30 before and during cancer therapy</i> , BMC Cancer, 13:165, 2013
<i>Horwitz 2019</i>	Horwitz S., O'Connor O.A., Pro B., i in., <i>Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30 positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial</i> , The Lancet, 2019
<i>Jadad 1996</i>	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., <i>Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?</i> , Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
<i>Jani 2004</i>	Jani A.B., Myriantopoulos L. Vijayakumar S. <i>The application of number needed to treat (NNT) to clinical problems in radiotherapy</i> . Cancer investigation, 2004, 22 (2): 262-270.
<i>Jani 2005</i>	Jani A.B., Kao J., Heimann R. i in. <i>Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: A utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis</i> . Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys, 2005,61(3): 687-694
<i>Luo 2007</i>	Luo N., Johnson J.A., Shaw J.W. i in., <i>A Comparison of EQ-5D Index Scores Derived from the US and UK Population-Based Scoring Functions</i> , Medical Decision Making. 2007;27(3):321-326
<i>NICE STA</i>	National Institute for Health and Care Excellence Single Technology Appraisal, <i>Brentuximab vedotin for untreated CD30- positive peripheral T-cell lymphoma [ID1586] Committee Papers</i> , 2020
<i>Pfreundschuh 2004</i>	Pfreundschuh M., Trümper L., Kloess M. i in., <i>Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL</i> . Blood. 2004 Aug 1;104(3):626-33
<i>Pickard 2007</i>	Pickard A.S., Neary M.P., Cella D., <i>Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer</i> , Health and Quality of Life Outcomes, 5:70, 2007
<i>PRISMA</i>	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in.: <i>Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement</i> . Ann Intern Med. 2009;; 151: 264–269
<i>Pro 2017</i>	Pro B., Advani R., Brice P. i in., <i>Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma</i> . Blood. 2017 Dec 21;130(25):2709-2717
<i>RECIST</i>	RECIST, Perceptive Informatics, Version Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools, http://www.irrecist.com/recist/recist-comparative/01.html (data dostępu: 20.03. 2021 r.)
<i>Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań</i>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
<i>Savage 2008</i>	Savage K.J., Harris N.L., Vose J.M. i in., <i>International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project</i> . Blood. 2008 Jun 15;111(12):5496-504
<i>Schmitz 2010</i>	Schmitz N., Trümper L., Ziepert M. i in., <i>Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated</i>

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	<i>in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group.</i> Blood. 2010 Nov 4;116(18):3418-25
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, BMJ 2017;358:j4008
Skala NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (data dostępu: 25.03.2021 r.)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
van Brummelen 2016	van Brummelen E.M., Ros W., Wolbink G. i in., <i>Antidrug Antibody Formation in Oncology: Clinical Relevance and Challenges.</i> Oncologist. Oct;21(10):1260-1268, 2016
Wilhelm 2016	Wilhelm M., Smetak M., Reimer P. i in., First-line therapy of peripheral T-cell lymphoma: extension and long-term follow-up of a study investigating the role of autologous stem cell transplantation. Blood Cancer J. 2016 Jul 29;6(7):e452
Wytoczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
Zyśk 2013	Zyśk R., Niewada M., <i>Ocena ekonomiczna efektywności leczenia przeciwnowotworowego — specyfika i wyzwania pomiaru korzyści zdrowotnych w onkologii</i> , Onkologia w Praktyce Klinicznej, tom 9, nr 2, 41–52, 2013
Badania włączone do analizy	
ab. konf. Iyer 2021	Iyer S., Trumper L., O'Connor O.A., <i>TCL-150: The ECHELON-2 Trial: 5-Year Results of a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Brentuximab Vedotin and CHP (A+CHP) Versus CHOP in Frontline Treatment of Patients with CD30-Positive Peripheral T-Cell Lymphoma</i> , Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 2021 21 Supplement 1 (S411)
Dane od Wnioskodawcy	TAK_ADCETRIS sALCL GVD Clinical Value 20200514
EMA 2020	European Medicines Agency, Assessment report, Adcetris International non-proprietary name: brentuximab vedotin, 2020
Fanale 2014	Fanale M.A., Horwitz S.M., Forero-Torres A. i in., <i>Brentuximab vedotin in the front-line treatment of patients with CD30+ peripheral T-cell lymphomas: results of a phase I study.</i> J Clin Oncol. 2014 Oct 1;32(28):3137-43
Fanale 2018	Fanale M.A., Horwitz S.M., Forero-Torres A. i in., <i>Five-year outcomes for frontline brentuximab vedotin with CHP for CD30-expressing peripheral T-cell lymphomas.</i> Blood. 2018 May 10;131(19):2120-2124
Horwitz 2019	Horwitz S., O'Connor O.A., Pro B. i in., <i>ECHELON-2 Study Group. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial.</i> Lancet. 2019 Jan 19;393(10168):229-240
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADRReports 2021	http://www.adrreports.eu/pl/search.html# (data dostępu: 22.02.2020 r.)
ChPL Adcetris®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Adcetris®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adcetris-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 22.02.2021 r.)
EMA 2020	European Medicines Agency, Assessment report, Adcetris International non-proprietary name: brentuximab vedotin, 2020

Odwołanie	Opis bibliograficzny
FDA 2019	Food and Drug Administration, <i>Highlights of Prescribing Information, Xtandi ADCETRIS® (brentuximab vedotin) for injection, for intravenous use</i> , 10/2019, 1-42
PRAC 2013	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), <i>Minutes of the meeting on 2-5 September 2013</i>
PRAC 2013b	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), <i>Minutes of the meeting on 8-11 April 2013</i>
PRAC 2015a	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), <i>Minutes of the meeting on 07-10 September 2015</i>
PRAC 2016b	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), <i>Minutes of the PRAC meeting on 08-11 February 2016</i>
PRAC 2016d	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), <i>Minutes of the PRAC meeting on 11-14 April 2016</i>
PRAC 2017	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), <i>Minutes of the meeting on 2-5 May 2017</i>
PRAC 2020	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), <i>Minutes of the meeting on 28 September – 01 October 2020</i>
WHO UMC 2021	http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 22.02.2020 r.)