



Adcetris[®] w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2023

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Takeda Pharma. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Takeda Pharma sp. z o.o.
ul. Prosta 68
00-838 Warszawa

Spis treści

Spis treści.....	2
Skróty i akronimy	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy.....	9
2 Problem zdrowotny	10
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	10
2.1.1 Etiologia i patogeneza	11
2.1.2 Rozpoznanie	12
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania	14
2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	17
2.1.4.1 Chorobowość.....	17
2.1.4.2 Zapadalność i zgony	18
2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne	21
2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	26
2.2 Wybór populacji docelowej.....	31
3 Interwencja - brentuksymab vedotin (Adcetris®)	32
3.1 Charakterystyka interwencji.....	32
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji.....	32
3.1.2 Działania niepożądane	33
3.1.3 Monitorowanie stosowania technologii	36
3.1.4 Kompetencje personelu.....	36
3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach	36
3.2.1 Warunki refundacji brentuksymabu vedotin	37
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla brentuksymabu vedotin	38
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	38
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	56
3.2.5 Refundowane technologie medyczne	58
4 Komparator	60
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora	60
4.2 Charakterystyka komparatora - schemat ABVD	62
5 Efekty zdrowotne	63
6 Rodzaj i jakość dowodów	64
7 Podsumowanie	65
8 Aneks	66
8.1 Refundowane technologie medyczne w schemacie ABVD	66
Spis rycin	67

Spis tabel	68
Piśmiennictwo	70

Skróty i akronimy

ABVD	Schemat chemioterapii (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna)
ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AP	Fosfataza alkaliczna (ang. <i>Alkaline Phosphatase</i>)
ASCT	Przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>Autologous Stem Cell Transplant</i>)
AVD	Schemat chemioterapii (doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna)
BEACOPP	Schemat chemioterapii (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon)
BSH	<i>British Society for Haematology</i>
BV	Brentuksymab vedotin
CD30	Marker aktywacji limfocytów
CHL	Klasyczny chłoniak ziarniczny (ang. <i>Classical Hodgkin Lymphoma</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CMV	Cytomegalowirus (ang. <i>cytomegalovirus</i>)
CS	Stopień klinicznego zaawansowania (ang. <i>Clinical Stage</i>)
CT	Tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>)
CTCL	Skórny chłoniak T-komórkowy (ang. <i>cutaneous T-cell lymphoma</i>)
DHAP	Schemat chemioterapii (deksametazon, cisplatyna, cytarabina)
EBV	Wirus Epsteina-Barr (ang. <i>Epstein-Barr Virus</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency, EMA</i>)
EORTC/GELA	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> (franc. <i>Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FDG	Fluorodezoksyglukoza (jako znacznik) (ang. <i>fluorodeoxyglucose</i>)
GHSG	<i>German Hodgkin Study Group</i>
HHV	Ludzki herpesvirus (ang. <i>Human Herpesvirus</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HL	Chłoniak Hodgkina (ang. <i>Hodgkin's Lymphoma</i>)
HRS	Komórki Hodgkina i komórki Reed i Sternberga (ang. <i>Hodgkin and Reed/Sternberg cells</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HTLV	Ludzki retrowirus T-limfocytotropowy (ang. <i>Human T-lymphotropic Virus</i>)
ICE	Schemat chemioterapii (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd; w Polsce znany jako ECI)
iPET	Pozytonowa tomografia emisyjna w trakcie leczenia (ang. <i>interim PET</i>)
ISRT	Radioterapia okolic pierwotnie zajętych
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa (ang. <i>Lactate dehydrogenase</i>)
MCCHL	Mieszanokomórkowy klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. <i>Mixed Cellularity Classical Hodgkin Lymphoma</i>)
MTR	Współczynnik śródpiersiowo-piersiowy (ang. <i>Mediastinum-Thoracic Ratio</i>)
n.d.	Nie dotyczy
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>

NHL	Chłoniak nieziarniczny (ang. <i>Non-Hodgkin Lymphoma</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NLPHL	Węzłowy chłoniak Hodgkina z przewagą limfocytów (ang. <i>Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin's Lymphoma</i>)
OB	Odczyn Biernackiego (<i>opad czerwonych krwinek</i>)
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>Positron Emission Tomography</i>)
PICO	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RT	Radioterapia (ang. <i>radiotherapy</i>)
sALCL	Układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ang. <i>systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma</i>)
TK	Tomografia komputerowa

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych brentuksymabu vedotin (Adcetris®) w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (AVD) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina CD30+ w IV stadium zaawansowania.

Chłoniak Hodgkina (HL), nazywany inaczej ziarnicą złośliwą, to choroba nowotworowa dotycząca tkanki limfoidalnej. HL nacieka głównie węzły chłonne. W przebiegu HL najczęściej następuje zajęcie węzłów chłonnych szyjnych, nadobojczykowych i pachowych. U około 30% przypadków nacieczona jest śledziona. HL zlokalizowany pozawęzłowo występuje dość rzadko. Choroba może się szerzyć przez ciągłość lub rozsiewać drogą krwionośną. Do najczęściej zajmowanych narządów pozalimfatycznych należą: płuca, wątroba, szpik kostny i kości. Wyróżnia się dwa typy histologiczne chłoniaka Hodgkina: postać klasyczną (CHL, stanowi 95% przypadków) oraz postać guzkową z przewagą limfocytów HL (NLPHL). Etiologia choroby jest nieznana. Jako potencjalne przyczyny zachorowania pod uwagę bierze się: zakażenia wirusowe (w tym wirusem Epsteina i Barr, HIV, HTLV, adenowirusami, wirusem odry). Do innych czynników związanych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia HL należą: promieniowanie jonizujące, immunosupresja i niektóre niedobory odporności.

Kliniczna ocena stopnia zaawansowania HL przeprowadzana jest na podstawie klasyfikacji Ann Arbor (modyfikacja z Lugano), w której pod uwagę brane są: liczba i umiejscowienie zajętych przez nowotwór okolic węzłowych oraz obecność objawów systemowych: stadium I - zajęcie jednego węzła chłonnego lub jednej grupy przylegających węzłów chłonnych, lub pojedynczego narządu albo miejsca pozalimfatycznego, stadium II - zajęcie dwóch lub większej liczby grup węzłowych po jednej stronie przepony albo ograniczone zajęcie narządu lub miejsca pozalimfatycznego z zajęciem jednej lub większej liczby grup węzłów chłonnych po jednej stronie przepony, stadium III - zajęcie węzłów chłonnych lub narządu pozawęzłowego po obu stronach przepony; zajęcie węzłów chłonnych powyżej przepony i zajęcie śledziony, stadium IV - rozlane lub rozsiane zajęcie jednego lub większej liczby narządów pozalimfatycznych albo tkanek z zajęciem węzłów lub bez niego. Do każdego z wymienionych stopni dodaje się odpowiednią literkę w zależności od występowania danych objawów: A - bez objawów systemowych; B - z obecnością objawów systemowych (gorączka > 38°C, utrata 10% masy ciała w ciągu 6 miesięcy, nocne poty); E - pojedyncze, zlokalizowane zajęcie narządu pozalimfatycznego (z wyjątkiem wątroby i szpiku kostnego). Mimo, iż chłoniak Hodgkina jest nowotworem, który w większości przypadków udaje się wyleczyć całkowicie, bardzo duże znaczenie ma rozpoznanie choroby w jak najwcześniejszym stadium.

Chłoniak Hodgkina stanowi względnie rzadko występujący w Europie nowotwór. Zachorowalność na HL ma stały charakter i w krajach rozwiniętych wynosi 2-3 przypadków na 100 tys. na rok. Śmiertelność z kolei szacowana jest na poziomie 0,4 na 100 tys. na rok. Wyższą zapadalność odnotowuje się w krajach wysoko rozwiniętych, podczas gdy wyższą śmiertelność w krajach nisko rozwiniętych. Częstość zachorowań u mężczyzn w stosunku do kobiet wynosi 1,3:1. Obserwowane są dwa szczyty zachorowań: w 3. dekadzie życia i po 50. roku życia. Według szacunkowych danych z bazy GLOBOCAN w Polsce w 2020 roku odnotowano 598 nowych przypadków chłoniaka Hodgkina oraz 193 zgony z powodu HL. Wskaźniki zachorowań spowodowanych chłoniakiem Hodgkina w Polsce są lepsze od wskaźników europejskich i wynoszą odpowiednio 1,5 i 2,4 na 100 tys. osób. Z kolei wskaźniki zgonów spowodowanych HL w Polsce są na tym samym poziomie co wskaźniki europejskie i wynoszą 0,3 na 100 tys. osób. Według danych epidemiologicznych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) chłoniak Hodgkina w 2019 roku stanowił 0,4% zachorowań wśród wszystkich nowotworów złośliwych w Polsce. Wg KRN w 2019 roku w Polsce odnotowano 699 nowych zachorowań. Zgony z powodu HL stanowiły 0,2% zgonów wśród wszystkich nowotworów złośliwych w Polsce w 2019 roku (odnotowano 173 zgony).

Rokowanie w HL jest dobre - odsetek wyleczeń wynosi 80%. Około 10% pacjentów (szczególnie w zaawansowanych stadiach) nie osiąga odpowiedzi na leczenie, a u kolejnych 20-30% chorych, którzy początkowo uzyskali odpowiedź na leczenie, dochodzi do nawrotów choroby. **Bez leczenia 5 lat przeżywa około 5% chorych.**

Podstawowymi metodami leczenia chłoniaka Hodgkina są chemioterapia i radioterapia. W niektórych przypadkach konieczne może być także przeszczepienie szpiku kostnego. Zakres leczenia HL zależy od wieku, stanu ogólnego pacjenta, zaawansowania choroby, obecności dodatkowych niepomyślnych czynników rokowniczych oraz ewentualnych schorzeń lub okoliczności współistniejących. Na podstawie stopni zaawansowania choroby oraz dodatkowych czynników ryzyka chorzy kwalifikowani są do trzech grup: chorzy z wczesnym stadium choroby, chorzy z wczesnym stadium choroby o niekorzystnym rokowaniu (inaczej nazywanym stadium pośrednim) oraz chorzy z chorobą zaawansowaną. Chorzy ze stadium zaawansowanym to chorzy w stadium III i IV choroby, można tu także włączyć chorych ze stadium II z poważnymi czynnikami ryzyka. W leczeniu stadiów zaawansowanych w I linii leczenia najczęściej stosuje się chemioterapię według protokołu ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) oraz alternatywnie (u chorych do 60. roku życia oraz u których międzynarodowy wynik prognostyczny (IPS) wynosi ≥ 4) BEACOPPesc (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon), zazwyczaj w skojarzeniu z radioterapią na zmiany resztkowe lub okolice pierwotnie zajęte.

Brentuksymab vedotin uwzględniono w najnowszych wytycznych opublikowanych przez National Comprehensive Cancer Network na 2023 rok. Według wytycznych NCCN brentuksymab vedotin w skojarzeniu z AVD stanowi preferowaną opcję leczenia I rzutu klasycznego chłoniaka Hodgkina w III-IV stopniu zaawansowania (obok schematu ABVD). W wytycznych brytyjskich BSH 2022 wskazuje się na możliwość zastąpienia bleomycyny w schemacie ABVD brentuksymabem vedotin zgodnie z badaniem ECHELON-1. Z racji tego, że brentuksymab vedotin w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania zarejestrowany został przez EMA 6 lutego 2019 roku nie został uwzględniony w wytycznych europejskich ESMO z 2018 roku. We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych w I linii leczenia pacjentów z HL w IV stopniu zaawansowania rekomendowane są dwa schematy: ABVD i BEACOPPesc, zazwyczaj w skojarzeniu z radioterapią na zmiany resztkowe lub okolice pierwotnie zajęte, przy czym schematu BEACOPP nie należy podawać pacjentom >60 r.ż. oraz u których międzynarodowy wynik prognostyczny (IPS) wynosi ≥ 4 . Ponadto, wg wytycznych PTOK z 2020 roku schemat BEACOPP wiąże się z większą toksycznością hematologiczną, ryzykiem wtórnych zespołów mielodysplastycznych/ostrych białaczek oraz bezpłodności.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81) są: niwolumab i brentuksymab vedotin (w monoterapii) u pacjentów z opornym lub nawrotowym HL w ramach programu lekowego B.77 „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”. W ramach katalogu chemioterapii obecnie w Polsce w leczeniu pacjentów z chłoniakiem Hodgkina (ICD-10: C81) finansowanych jest 24 substancji czynnych: siarczan bleomycyny, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, dokso-rubicyna, dokso-rubicyna liposomalna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, gemcytabina, hydroksykarbamid, ifosfamid, melfalan, merkaptopuryna, metotreksat, oksaliplatyna, rytuksymab, winkrystyna, winorelbina, hydrochlorek bendamustyny, pleryksafor.

Wnioskuje się o refundację terapii brentuksymabem vedotin (Adcetris®) w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (AVD) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina CD30+ w IV stadium zaawansowania.

Brentuksymab vedotin stanowi koniugat przeciwciała i leku (ADC), który transportuje lek przeciwnowotworowy powodujący wybiórczo apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30. Dane niekliniczne sugerują, że aktywność biologiczna brentuksymabu vedotin wynika z procesu wielostopniowego. Wiązanie ADC do CD30 na powierzchni komórek zapoczątkowuje internalizację kompleksu ADC-CD30, który następnie przenika do przestrzeni lizosomalnej. W obrębie komórki poprzez rozkład proteolityczny uwalniana jest pojedyncza substancja czynna MMAE. Wiązanie MMAE z tubuliną rozrywa sieć mikrotubuli w obrębie komórki, indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego i powoduje apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30.

Biorąc pod uwagę dostępne dowody oraz aktualną praktykę kliniczną jako technologię opcjonalną dla brentuksymabu vedotin przyjęto schemat chemioterapii ABVD (doksorubicyna - A, bleomycyna - B, winblastyna - V i dakarbazyna - D).

Adcetris® (brentuksymab vedotin) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania – analiza problemu decyzyjnego

Porównanie preparatu Adcteris® (w skojarzeniu z AVD) z ABVD zostanie przeprowadzone na podstawie efektów klinicznych związanych z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlających istotne klinicznie aspekty problemu zdrowotnego. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Adcetris® w porównaniu do ABVD przedstawiona zostanie w oparciu o 1 randomizowane badanie kliniczne (ECHELON-1).

Brentuksymab vedotin, w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej, byłby dostępny w ramach programu lekowego B.77 „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”, stanowiąc jedyny lek do stosowania w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych brentuksymabu vedotin (Adcetris®) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania brentuksymabu vedotin w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Chłoniak Hodgkina (ang. *Hodgkin's lymphoma*, HL), nazywany dawniej ziarnicą złośliwą, to choroba nowotworowa dotycząca tkanki limfoidalnej. Chłoniak Hodgkina cechuje się klonalnym rozrostem tzw. komórek Reed-Sternberga oraz komórek Hodgkina, wywodzących się z linii komórek B, otoczonych komórkami odczynowymi, głównie w obrębie węzłów chłonnych. HL należy do najczęstszych chorób nowotworowych u młodych dorosłych (15-35 lat) i stanowi około 15% wszystkich zachorowań na chłoniaki (KRN 2021, Meder 2022).

Wyróżnia się dwa typy histologiczne chłoniaka Hodgkina:

- postać klasyczna HL (CHL, ang. *classical Hodgkin lymphoma*), stanowi 95% przypadków; w obrębie tej postaci wyróżnia się cztery podtypy histologiczne:
 - ze stwardnieniem guzkowym (NS, ang. *nodular sclerosis*), najczęściej spotykany podtyp histologiczny; stanowi około 70% przypadków; zwykle rozpoznawany u młodych pacjentów (szczególnie u kobiet) we wczesnym stadium choroby z lokalizacją nadprzeponową,
 - mieszanokomórkowy (MC, ang. *mixed cellularity*), drugi pod względem częstości występowania podtyp histologiczny (20% przypadków); częściej niż NS stwierdzany w lokalizacji podprzeponowej oraz u mężczyzn w stadiach zaawansowanych z objawami B,
 - bogatolimfocytarny (LR, ang. *lymphocyte-rich*), stanowi około 5% przypadków,
 - ubogolimfocytarny (LD, ang. *lymphocyte-depleted*), stanowi około 1% przypadków; najczęściej rozpoznawany u starszych osób oraz w przebiegu zakażenia HIV; rozpoznanie następuje zwykle w zaawansowanym stadium, częściej niż w innych podtypach występuje lokalizacja pozawęzłowa, a przebieg kliniczny jest bardziej agresywny;
- postać guzkowa z przewagą limfocytów HL (NLPHL, ang. *nodular lymphocyte-predominant*); ta postać choroby jest zazwyczaj rozpoznawana we wczesnych stadiach; występuje tendencja do późnych nawrotów (Meder 2022, PTOK 2020).

Zgodnie z obowiązującą w Polsce Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 choroba Hodgkina C81 obejmuje:

- C81.0 Przewaga limfocytów,
- C81.1 Stwardnienie guzkowe,
- C81.2 Postać mieszanokomórkowa,
- C81.3 Zanik limfocytów,
- C81.9 Ziarnica złośliwa, nieokreślona (Leksykon ICD-10).

2.1.1 Etiologia i patogeneza

Etiologia choroby jest nieznaną. Jako potencjalne przyczyny zachorowania pod uwagę bierze się zakażenia wirusowe, w tym wirusem Epsteina i Barr (EBV), którego genom rozpoznaje się w komórkach Reed-Sternberga u 30-50% chorych, głównie z MCCHL (mieszanokomórkowy klasyczny chłoniak Hodgkina), a u osób po przebytych zakażeniu EBV ryzyko zachorowania na HL jest 3-krotnie większe od populacyjnego. U osób z zakażeniem wirusem niedoboru odporności (HIV) ryzyko zachorowania na HL jest 10-krotnie większe niż u niezakażonych. Podejrzewa się, że inne wirusy takie jak HTLV (ludzki wirus limfocytotropowy, CMV (wirus cytomegalii), HHV-6 (ludzki wirus herpes), adenowirusy, wirus odry także mogą wykazywać związek z rozwojem HL. Do innych czynników związanych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia HL należą: promieniowanie jonizujące, immunosupresja i niektóre niedobory odporności (pierwotne lub wtórne) (MP Balwierz).

Pewną rolę w etiologii HL mogą odgrywać również czynniki genetyczne. U bliźniąt jednojajowych ryzyko rozwoju HL jest większe niż u bliźniąt dwujajowych, a zwiększone ryzyko zachorowania na HL występuje również u rodzeństwa tej samej płci i bliskich krewnych osób, u których HL wystąpił w młodym wieku. Mechanizm interakcji czynników genetycznych i środowiskowych w rozwoju HL jest nieznaną (MP Balwierz).

Ponadto, na wyższe ryzyko zachorowania wpływają: wyższy status socjoekonomiczny, mniejsza liczba rodzeństwa oraz skłonność do atopii, co prawdopodobnie ma związek z mniejszą ekspozycją na czynniki zakaźne w dzieciństwie. U palaczy tytoniu częstość zachorowań na HL jest około 2-krotnie większa (PTOK 2020).

Komórki Reed-Sternberga (R-S) wywodzą się z linii limfoidalnej B-komórkowej, a ich odpowiednikami w prawidłowej limfopoecie są limfocyty B ośrodków namnażania grudek chłonnych w trakcie hipermutacji somatycznej. Komórki R-S są to duże jedno- lub wielojądrzaste komórki z kwasochłonnymi jąderkami. Wykazują zwykle ekspresję antygenów CD15 i CD30. W przeciwieństwie do postaci klasycznej HL podtyp guzkowy z przewagą limfocytów charakteryzuje się ekspresją CD20 i CD45 oraz brakiem ekspresji CD15 i CD30. Podstawowym mechanizmem transformacji nowotworowej w klasycznym HL jest zwiększona aktywność czynnika transkrypcyjnego NF- κ B (ang. *nuclear factor kappa B*), co prowadzi do zaburzeń apoptozy i cyklu komórkowego komórek Reed-Sternberga. Innym mechanizmem transformacji nowotworowej jest aktywacja szlaku sygnałowego JAK-STAT i AP-1 wpływającego na proliferację, przeżycie komórki i odpowiedź immunologiczną (MP Balwierz, PTOK 2020).

Chłoniak Hodgkina charakteryzuje się unikatowym obrazem histopatologicznym, który składa się z charakterystycznych dla tej choroby komórek R-S i Hodgkina. Komórki te są obecne w nacieku w bardzo niewielkim odsetku (1-2% masy guza) i otoczone przez komórki układu odpornościowego, fibroblasty, wyspecjalizowane komórki zrębu i śródbłónka. Stanowią one mikrośrodowisko, które wraz ze swoimi produktami (interleukiny, chemokiny, czynniki wzrostowe) ma kluczowy wpływ na obraz choroby, w tym na unikanie przez komórki R-S odpowiedzi przeciwnowotworowej układu immunologicznego (tzw. nadzoru immunologicznego). Mikrośrodowisko powoduje również, że komórki R-S są chronione przed cytotoksycznym efektem chemioterapii i mogą się namnażać i przeżywać także podczas leczenia. W przypadku przerzutów do narządów pozalimfatycznych dochodzi do odbudowy mikrośrodowiska przez komórki R-S w tych lokalizacjach (MP Balwierz, PTOK 2020). Dominującą komponentę nacieku stanowią natomiast nienowotworowe komórki zapalne (limfocyty, monocyty, plazmocyty i granulocyty) (PTOK 2020).

W przypadku postaci guzkowej z przewagą limfocytów HL (NLPHL) komórki nowotworowe wywodzą się z limfocyta B ośrodka namnażania po selekcji antygenowej, a mechanizm transformacji nowotworowej jest odmienny niż w klasycznym HL (MP Balwierz).

2.1.2 Rozpoznanie

Podstawą rozpoznania chłoniaka Hodgkina jest ocena histopatologiczna (mikroskopowa) i immunohistochemiczna (barwienie specyficznych znaczników komórek) węzła chłonnego lub innej nacieczonej tkanki. Ocenę zmiany i jej rozpoznanie stawia lekarz patomorfolog. Jeśli istnieje możliwość wyboru należy pobrać węzeł szyjny/nadobojczykowy. Podkreślić należy, że punkcja aspiracyjna cienkoigłowa i badanie cytologiczne komórek uzyskanego materiału nie powinny stanowić podstawy rozpoznania chłoniaka, ponieważ badanie to nie pozwala na ocenę struktury tkankowej nowotworu, co jest najczęściej niezbędne do sprecyzowania typu chłoniaka. Punkcja cienkoigłowa jest z kolei przydatna w potwierdzeniu komórek nowotworów przetrwałych po leczeniu i nawrotu chłoniaka. Rozpoznanie mikroskopowe opiera się na stwierdzeniu obecności pojedynczych, charakterystycznych komórek olbrzymich z wielopłatkowym, podwójnym jądrem (obraz przypominający sówie oczy), tak zwanych komórek Reed-Sternberga (R-S), lub w przypadku pojedynczego jądra - komórek Hodgkina, otoczonych skupiskiem nienowotworowych komórek odczynowych. W większości przypadków zajęte przez chorobę są węzły szyjne (80%) i śródpiersia (>50%), rzadko szpik (5%) (KRN 2021, PTOK 2022). Charakterystykę komórek w zależności od podtypu histopatologicznego HL przedstawiono w Tab. 1.

Tab. 1. Charakterystyka komórek w zależności od podtypu histopatologicznego HL (Meder 2022).

Typ HL	Warianty komórek HRS	Zwłóknienie	CD15	CD30	CD20	CD45	EBV w komórkach R-S
HL klasyczny	1) R-S klasyczne 2) komórki Hodgkina (jednojądrowej HRS) 3) komórki lakunarne 4) komórki zmumifikowane	po-wszechne	+	+	-/+	-	-40% przypadków
NLPHL	Komórki LP (inne nazwy: komórki <i>popcorn</i> , komórki L&H)	rzadko	-	-	+	+	-

EBV - wirus Epsteina i Barr, HL - chłoniak Hodgkina, HRS - komórki Hodgkina i komórki Reed i Sternberga, L&H - *lymphocytic and histiocytic cells*, LP - *lymphocyte predominant cells*, NLPHL - postać guzkowa HL z przewagą limfocytów, R-S - komórki Reed i Sternberga

Badaniami pomocniczymi w diagnostyce choroby są:

- morfologia krwi obwodowej pod kątem występowania: neutrocytozy, eozynofilii, limfocytopenii, małopłytkowości lub niedokrwistości;
- inne badania laboratoryjne (wzrost aktywności LDH w surowicy i aktywności fosfatazy zasadowej, przyśpieszenie OB, hipergammaglobulinemia, zmniejszenie stężenia albuminy i zwiększenia stężenia β_2 -mikroglobuliny w osoczu);
- morfologia szpiku (biopsja aspiracyjna i trepanobiopsja);
- badania obrazowe.

Badania laboratoryjne krwi mogą, ale nie muszą wykazywać nieprawidłowości, stąd też konieczne jest przeprowadzenie badania histopatologicznego. Odczyn Biernackiego (OB) ma znaczenie rokownicze we wczesnych stadiach choroby. Zmiana OB. koreluje z odpowiedzią na leczenie i z nawrotem choroby. W obrazie krwi często obserwuje się granulocytozę, limfopenię oraz nadpłytkowość. Badania biochemiczne obejmują: parametry funkcji nerek (kreatynina, kwas moczowy, mocznik), dehydrogenazę mleczanową (LDH), białko C-reaktywne (CRP), wapń zjonizowany, albuminy w surowicy. Na parametry funkcji wątroby składają się: aminotransferaza asparaginianowa (ASpaT), aminotransferaza alaninowa (AlAT), gamma-glutamylotranspeptydaza (GGTP), fosfataza alkaliczna (ALP), bilirubina. Nieprawidłowości przy rozpoznaniu stanowią podstawę do wykonania badań obrazowych w celu wykluczenia nacieku wątroby. ALP stanowi niespecyficzny marker. Wzrost aktywności ALP może wystąpić w przebiegu zmian w wątrobie, ale także w przebiegu nacieczenia kośćca. Wzrost aktywności ALP bez cech zmian w wątrobie powinien skłaniać do wykonania badań obrazowych kości (badanie radiologiczne, scyntygrafia) (PTOK 2020).

Badanie szpiku nie jest obecnie wymagane o ile wyjściowo wykonano badanie pozytonowej tomografii emisyjnej z tomografią komputerową (PET-CT), które wykluczyło zajęcie szpiku. U chorych ocenianych wyłącznie za pomocą tomografii komputerowej (CT) biopsja szpiku jest nadal zalecana. Zajęcie szpiku kostnego w przebiegu HL jest jednak rzadkie (PTOK 2020).

W celu wykrycia wszystkich zmian węzłowych i ewentualnych narządów wykonuje się badania obrazowe - tomografię komputerową szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy. Badanie RTG klatki piersiowej nie jest obecnie wymagane do oceny zaawansowania choroby (ze względu na mniejszą czułość niż tomografia komputerowa). Badanie FDG-PET/CT (tomografia emisyjna pozytonowa z 18-fluorodezoksyglukozą jako znacznikiem sprzężone z komputerowym badaniem tomograficznym) nie jest koniecznym do wykonania w ramach diagnostyki wstępnej, jednak z racji tego, że zalecane jest do oceny odpowiedzi na leczenie, wykonanie tego badania przed leczeniem jest pożądane dla oceny stanu wyjściowego do porównania z badaniem po leczeniu (czułość badania PET jest większa niż badania tomograficznego). Możliwe jest to dzięki porównaniu zmian aktywności metabolicznej narządów zajętych przez HL. Ocena aktywności powinna uwzględniać 5-punktową skalę z Deauville (Tab. 2) (KRN 2021, PTOK 2020).

W specjalnych okolicznościach wykonuje się również następujące badania:

- rezonans magnetyczny - przydatny w ocenie lokalizacji pozawęzłowych, na przykład w tkankach miękkich lub w obrębie układu nerwowego; ponadto jest wykorzystywany w celu oceny zaawansowania choroby u pacjentek w ciąży;
- scyntygrafia;
- badanie ultrasonograficzne (USG) (PTOK 2020).

Obraz histologiczny klasycznych postaci choroby jest charakterystyczny. Chłoniak Hodgkina powinien być różnicowany z chłoniakami nie-Hodgkina, takimi jak pierwotny chłoniak śródpiersia B-komórkowy, chłoniak rozlany z dużych limfocytów B EBV+ wieku podeszłego, chłoniak anaplastyczny z dużych komórek CD30+. W różnicowaniu powinno się także brać pod uwagę nienowotworowe choroby mogące przebiegać z ziarniniakowym nacieczeniem węzłów chłonnych, na przykład gruźlicę, sarkoidozę (PTOK 2020).

Tab. 2. Pięciostopniowa skala Deauville stosowana w ocenie badania PET/TK (NCCN 2023).

Punktacja		Wynik PET/TK
1	Badanie negatywne	Brak wychwytu
2		Wychwyty ≤ śródpiersie
3		Wychwyty > śródpiersie ≤ wątroba
4	Badanie dodatnie	Wychwyty nieznacznie większy niż wychwyty wątroby i wizualnie powyżej sąsiadującej aktywności tła
5		Znaczący wzrost wychwyty niż wychwyty wątroby i/lub nowe zmiany chorobowe
X*		Nowe obszary wychwyty prawdopodobnie nie będą związane z chłoniakiem

* Uważne oczekiwanie, biopsja lub dodatkowe badania obrazowe mogą być odpowiednie w zależności od sytuacji klinicznej. Uzyskanie drugiej opinii/odczytanie obrazowania może być korzystne.

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Chłoniak Hodgkina nacieka głównie węzły chłonne. Podstawowym objawem HL jest bolesne powiększenie węzłów chłonnych. Ponad 80% pacjentów zgłasza się do lekarza z powodu limfadenopatii obwodowej zlokalizowanej powyżej przepony, często z towarzyszącym powiększeniem węzłów chłonnych przedniego śródpiersia. W przebiegu HL najczęściej następuje zajęcie węzłów chłonnych szyjnych, nadobojczykowych i pachowych. U około 30% przypadków nacieczona jest śledziona. Powiększenie węzłów chłonnych o lokalizacji wyłącznie podprzeponowej dotyczy 10-20% chorych. Rozsiana limfadenopatia występuje stosunkowo rzadko, podobnie jak zajęcie pierścienia Waldeyera, tylnego śródpiersia czy węzłów krezkowych (PTOK 2020).

Bolesność węzłów chłonnych występuje dość rzadko. Chory może odczuwać ból węzłów chłonnych po spożyciu alkoholu - jest to charakterystyczny objaw tej choroby, niemniej występuje dość rzadko. Do objawów związanych z powiększeniem węzłów chłonnych w śródpiersiu należą: duszność, kaszel, w skrajnych przypadkach zespół żyły głównej górnej lub ucisk na drogi oddechowe. Powiększenie węzłów chłonnych w przestrzeni zaotrzewnowej może powodować dyskomfort w jamie brzusznej, utrudnienie odpływu moczu, wzdęcia, zaparcia, niedrożność w chorobie zaawansowanej (Hematoonkologia Głogowska, Meder 2022).

Wczesne objawy chłoniaka Hodgkina są mało charakterystyczne i początkowo mogą być mylone z objawami przeziębienia. Do objawów ogólnych, dotyczących około 30% pacjentów, należą m.in.:

- znaczne osłabienie,
- nadmierna męczliwość,
- gorączka powyżej 38°C,
- wzmożona potliwość (szczególnie w nocy),
- niezamierzona utrata masy ciała (>10% w ciągu 6 miesięcy) (Hematoonkologia Głogowska, Karkosz 2020, Meder 2022, PTOK 2020).

W przebiegu choroby może wystąpić także uporczywy świąd skóry. Objawy ogólne częściej występują u osób starszych i wiążą się z niekorzystnym rokowaniem. Uważa się, że jednoczesna obecność gorączki i utrata masy ciała jest rokowniczo bardziej niekorzystna niż sama nadpotliwość (PTOK 2020).

HL zlokalizowany pozawęzłowo występuje dość rzadko. Choroba może się szerzyć przez ciągłość lub rozsiewać drogą krwionośną. Do najczęściej zajmowanych narządów pozalimfatycznych należą: płuca, wątroba, szpik kostny i kości (PTOK 2020). Bez leczenia 5 lat przeżywa około 5% chorych (Meder 2022).

Klinicznej oceny stopnia zaawansowania HL dokonuje się na podstawie klasyfikacji Ann Arbor (modyfikacja z Lugano), w której pod uwagę brane są: liczba i umiejscowienie zajętych przez nowotwór okolic węzłowych oraz obecność objawów systemowych:

- stadium I - zajęcie jednego węzła chłonnego lub jednej grupy przylegających węzłów chłonnych, lub pojedynczego narządu albo miejsca pozalimfatycznego (E);
- stadium II – zajęcie dwóch lub większej liczby grup węzłowych po jednej stronie przepony albo ograniczone zajęcie narządu lub miejsca pozalimfatycznego z zajęciem jednej lub większej liczby grup węzłów chłonnych po jednej stronie przepony;
- stadium III – zajęcie węzłów chłonnych lub narządu pozawęzłowego po obu stronach przepony; zajęcie węzłów chłonnych powyżej przepony i zajęcie śledziony;
- stadium IV – rozlane lub rozsiane zajęcie jednego lub większej liczby narządów pozalimfatycznych albo tkanek z zajęciem węzłów lub bez niego (PTOK 2020).

Do każdego z wymienionych stopni dodaje się odpowiednią literę w zależności od występowania danych objawów:

- A - bez objawów systemowych;
- B - z obecnością objawów systemowych (gorączka > 38°C, utrata 10% masy ciała w ciągu 6 miesięcy, nocne poty);
- E - pojedyncze, zlokalizowane zajęcie narządu pozalimfatycznego (z wyjątkiem wątroby i szpiku kostnego) (Hematoonkologia Głogowska, PTOK 2020).

Mimo, iż chłoniak Hodgkina jest nowotworem, który w większości przypadków udaje się wyleczyć całkowicie, bardzo duże znaczenie ma rozpoznanie choroby w jak najwcześniejszym stadium. Z wieloletnich obserwacji wynika, że chorzy z rozpoznaniem choroby niezaawansowanej (stadium I, II) mają najmniejsze ryzyko nawrotu i niepowodzenia leczenia, wymagają też najczęściej mniej intensywnej chemioterapii (Hematoonkologia Głogowska).

Stadia kliniczne chłoniaka Hodgkina ustala się według klasyfikacji GHSG (ang. *German Hodgkin Study Group*) lub EORTC/GELA (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer/franc. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte*). Stadia kliniczne HL według GHSG i EORTC/GELA przedstawiono w Tab. 3. Poza stadium zaawansowania ustala się również obecność niepomysłnych czynników rokowniczych. Czynniki prognostyczne wczesnych stadiów I-II zaprezentowano w Tab. 4 (PTOK 2020).

Tab. 3. Stadia kliniczne chłoniaka Hodgkina według GHSG i EORTC/GELA (PTOK 2020).

Okres choroby	Kryteria	
	GHSG	EORTC/GELA

Stadium wczesne	CS I-II Brak czynników ryzyka	CS I-II (lokalizacja nadprzeponowa) Brak czynników ryzyka
Stadium pośrednie	CS I, CSIIA ≥ 1 czynnik ryzyka CS IIB z czynnikami ryzyka c)*/d)*	CS I-II (lokalizacja nadprzeponowa) ≥ 1 czynnik ryzyka
Stadium zaawansowane	CS IIB z czynnikami ryzyka a)*/b)* CS III-IV	CS III-IV

B - występowanie objawów ogólnych, CS- stadium kliniczne (ang. *clinical stage*)

* patrz Tab. 4

Tab. 4. Czynniki prognostyczne wczesnych stadium I-II chłoniaka Hodgkina według GHSG i EORTC/GELA (PTOK 2020).

GHSG	EORTC/GELA
a) Guz śródpiersia MTR $>1/3$ *	Guz śródpiersia MTR $>1/3$
b) Lokalizacja pozawęzłowa	Wiek ≥ 50 . rż.
c) OB >50 mm/h bez B; >30 mm/h z B	OB > 50 mm/h bez B; > 30 mm/h z B
d) Liczba zajętych grup węzłowych ≥ 3	Liczba zajętych grup węzłowych ≥ 4

B – objawy ogólne, OB – odczyn Biernackiego

*MTR (ang. *mediastinal thoracic ratio*) $>1/3$ – guz śródpiersia większy niż $1/3$ wymiaru poprzecznego klatki piersiowej

W zaawansowanych stadiach chłoniaka Hodgkina stosuje się Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny (IPS, *International Prognostic System*) (Tab. 5 i Tab. 6). Poprawa wyników leczenia osiągnięta w ostatnich kilkunastu latach przyczyniła się do zatarcia różnic między poszczególnymi grupami ryzyka IPS. Obecnie praktyczne zastosowanie IPS wydaje się ograniczone. Z kolei coraz większe znaczenie prognostyczne zyskuje badanie PET (PTOK 2020).

Tab. 5. Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny (IPS) dla zaawansowanej postaci chłoniaka Hodgkina (PTOK 2020).

Czynniki ryzyka
Stężenie albumin w surowicy <40 g/l
Stężenie hemoglobiny $<10,5$ g/dl
Płeć męska
Wiek >45 lat
Stadium zaawansowania IV według klasyfikacji Ann Arbor
Liczba leukocytów >15 g/l
Liczba limfocytów $<0,6$ g/l lub 8% w rozmazie krwi obwodowej

Tab. 6. Grupy ryzyka w zaawansowanej postaci chłoniaka Hodgkina według IPS (PTOK 2020).

Grupa ryzyka	Liczba czynników ryzyka
Niskie ryzyko	0-2
Wysokie ryzyko	3-7

Rokowanie w HL jest dobre - odsetek wyleczeń wynosi 80%. Około 10% pacjentów (szczególnie w zaawansowanych stadiach) nie osiąga odpowiedzi na leczenie, a u kolejnych 20-30% chorych, którzy początkowo uzyskali odpowiedź na leczenie, dochodzi do nawrotów choroby (PTOK 2020).

2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą

2.1.4.1 Chorobowość

Chłoniak Hodgkina stanowi względnie rzadko występujący w Europie nowotwór i cechuje się wysoką wyleczalnością. Chorobowość zatem rokrocznie odnotowywana jest na podobnym poziomie.

Według szacunkowych danych z bazy GLOBOCAN (baza danych przygotowana przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem, IARC *Global Cancer Observatory*) w 2020 roku w Polsce pięcioletnia chorobowość na chłoniaka Hodgkina wynosiła 2 320, przy czym większość chorych stanowili mężczyźni (57%) (GLOBOCAN 2020). Dane przedstawiono w Tab. 7.

Tab. 7. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące 5-letniej chorobowości na chłoniaka Hodgkina w 2020 roku (GLOBOCAN 2020).

Populacja	5-letnia chorobowość
Ogółem	2 320
Mężczyźni	1 324
Kobiety	996

Wskaźniki 5-letniej chorobowości spowodowanej chłoniakiem Hodgkina w Polsce są lepsze od wskaźników europejskich i wynoszą odpowiednio 6,1 i 10,4 na 100 tys. osób (Ryc. 1).

Ryc. 1. Wskaźniki chorobowości chłoniaka Hodgkina w Polsce i Europie w 2020 roku (opracowanie własne na podstawie danych z GLOBOCAN 2020)



Według danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) liczba osób żyjących z chłoniakiem Hodgkina rozpoznanym w ciągu poprzedzających 5 lat (2014-2018) wynosiła w Polsce 3 622. Z kolei liczba osób żyjących z HL rozpoznanym w ciągu poprzedzających 10 lat (2009-2018) wyniosła 7 299. 5- jak i 10 letnia chorobowość dotyczyła odpowiednio 50,8% i 50,4% kobiet. Chorobowość 1-roczną, 3-letnią, 5-letnią i 10-letnią z rozpoznaniem ICD-10: C81 w latach 2010-2018, z uwzględnieniem płci przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 8. Chorobowość na chłoniaka Hodgkina w latach 2010-2018 w Polsce (KRN).

Rok	Płeć	1 rok	3 lata	5 lat	10 lat
2010	Kobiety	363	820	1 317	2 569
	Mężczyźni	343	843	1 323	2 588
2011	Kobiety	395	875	1 372	2 624
	Mężczyźni	374	860	1 317	2 558
2012	Kobiety	367	1 125	1 823	3 788
	Mężczyźni	361	1 078	1 831	3 891
2013	Kobiety	373	501	603	855
	Mężczyźni	369	493	603	844
2014	Kobiety	410	967	1 509	2 771
	Mężczyźni	376	868	1 357	2 572
2015	Kobiety	380	1 163	1 925	3 728
	Mężczyźni	377	1 122	1 857	3 679
2016	Kobiety	329	1 119	1 859	3 696
	Mężczyźni	347	1 100	1 830	3 663
2017	Kobiety	387	1 096	1 879	3 702
	Mężczyźni	366	1 090	1 835	3 666
2018	Kobiety	337	1 049	1 839	3 682
	Mężczyźni	322	1 033	1 783	3 617

2.1.4.2 Zapadalność i zgony

Zachorowalność na HL ma stały charakter i w krajach rozwiniętych wynosi 2-3 przypadków na 100 tys. na rok. Śmiertelność z kolei szacowana jest na poziomie 0,4 na 100 tys. na rok. Wyższą zapadalność odnotowuje się w krajach wysoko rozwiniętych, podczas gdy wyższą śmiertelność w krajach nisko rozwiniętych. Częstość zachorowań u mężczyzn w stosunku do kobiet wynosi 1,3:1. Obserwowane są dwa szczyty zachorowań: w 3. dekadzie życia i po 50. roku życia. W krajach rozwijających się choroba częściej występuje w dzieciństwie (Huang 2022, PTOK 2020).

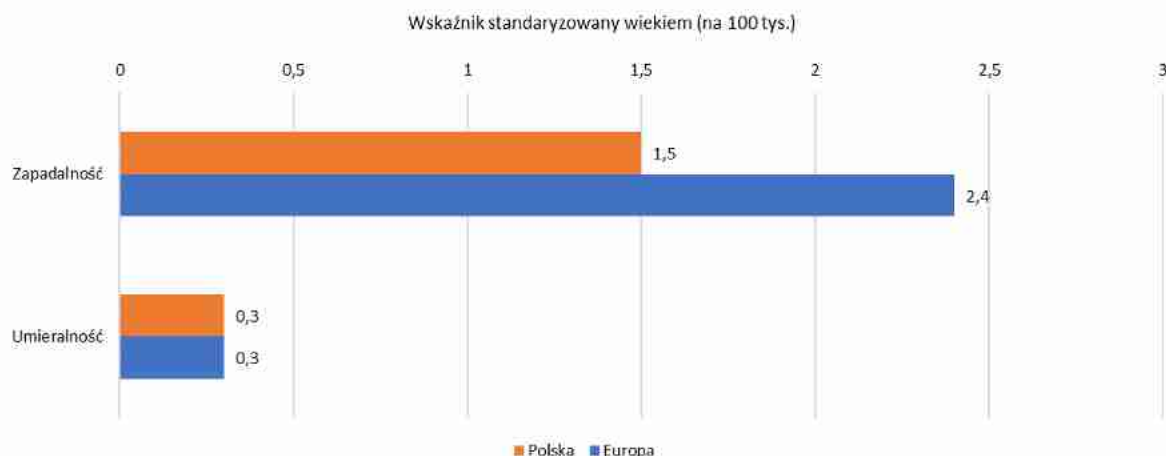
Według szacunkowych danych z bazy GLOBOCAN w 2020 roku w Europie odnotowano 19 858 nowych przypadków zachorowań na chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81). Według danych z bazy GLOBOCAN w Polsce w 2020 roku odnotowano 598 nowych przypadków chłoniaka Hodgkina oraz 193 zgony z powodu HL (GLOBOCAN 2020). Dane przedstawiono w Tab. 9.

Tab. 9. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności i umieralności na chłoniaka Hodgkina w 2020 roku (GLOBOCAN 2020).

Populacja	Zapadalność	Umieralność
Ogółem	598	193
Mężczyźni	337	111
Kobiety	261	82

Wskaźniki zachorowań spowodowanych chłoniakiem Hodgkina w Polsce są lepsze od wskaźników europejskich i wynoszą odpowiednio 1,5 i 2,4 na 100 tys. osób. Z kolei wskaźniki zgonów spowodowanych HL w Polsce są na tym samym poziomie co wskaźniki europejskie i wynoszą 0,3 na 100 tys. osób (GLOBOCAN 2020). Dane dotyczące wskaźników zapadalności i umieralności na HL w Polsce i Europie 2020 roku przedstawiono na Ryc. 2.

Ryc. 2. Wskaźniki zapadalności i umieralności na chłoniaka Hodgkina w Polsce i Europie w 2020 roku (opracowanie własne na podstawie danych z GLOBOCAN 2020).



Według danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) chłoniak Hodgkina w 2019 roku stanowił 0,4% zachorowań wśród wszystkich nowotworów złośliwych w Polsce. W 2019 roku w Polsce odnotowano 699 nowych zachorowań (KRN). W niniejszej analizie nie wzięto pod uwagę danych KRN z 2020 roku według których liczba nowych zachorowań na chłoniaka Hodgkina wynosiła 681 z racji tego, że 2020 rok jest pierwszym rokiem z pandemią COVID-19, co mogło wpłynąć na sytuację epidemiologiczną w zakresie nowotworów. Porównując dane epidemiologiczne dotyczące zachorowania na HL między 2019 a 2020 rokiem odnotowano 2,6-procentowy (699 vs. 681 zachorowań) spadek odnotowywanych zachorowań.

W publikacji Śliwczyńskiego i in. przedstawiono analizę danych Narodowego Funduszu Zdrowia z zakresie zachorowalności na chłoniaka Hodgkina w Polsce w latach 2004-2010. Wyniki analizy liczby nowych pacjentów na podstawie indywidualnych numerów PESEL (dla pacjentów, którym po raz pierwszy udzielono świadczeń lub którzy mieli przerwę w leczeniu co najmniej 2-3 letnią) wykazały zachorowalność w latach 2006-2010 na średnim poziomie 1340 osób (Śliwczyński 2012). W odniesieniu do danych NFZ dane z KRN wydają się znacznie niedoszacowane.

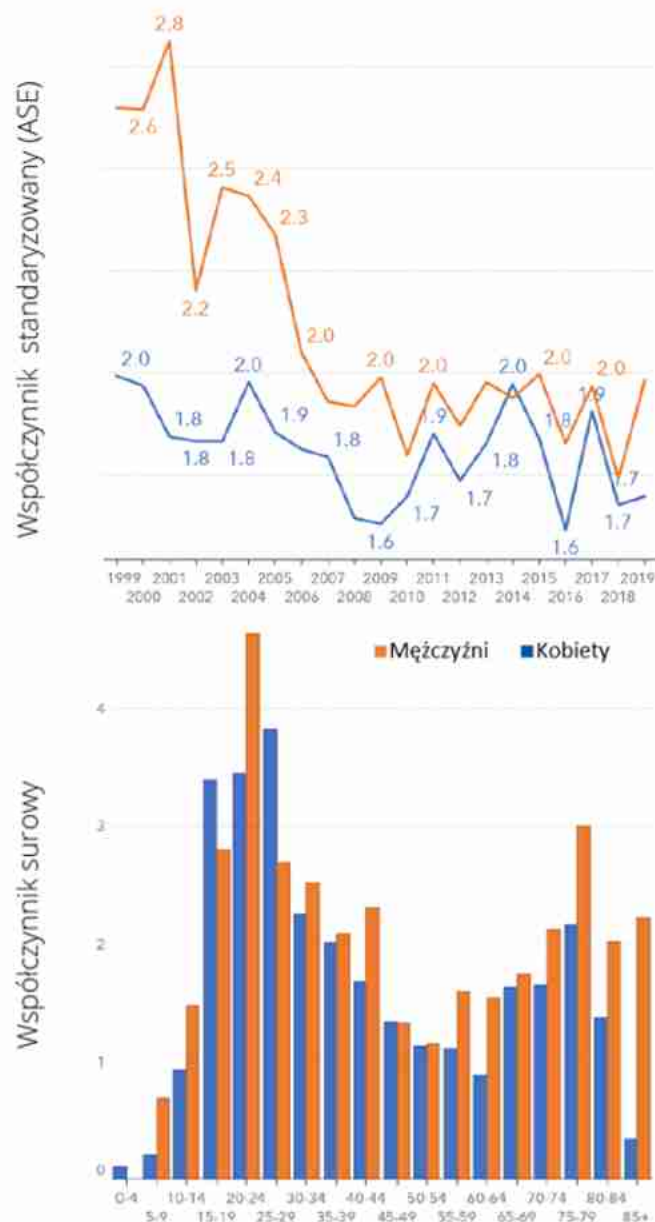
Dane KRN dotyczące zachorowalności na HL w Polsce przedstawiono w Tab. 10. Według zestawień KRN większość zachorowań na chłoniaka Hodgkina w Polsce występuje u osób płci męskiej oraz między 15 a 44 rokiem życia (Ryc. 3).

Tab. 10. Liczba i współczynniki zachorowań na nowotwory zakwalifikowane do kodu ICD-10: C81 w Polsce wg płci i wieku w 2019 roku (KRN).

Płeć i wiek	Zachorowania	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (E)	Ryzyko skumulowane
Ogółem (wiek 0-85+)	699	1,8	1,8	-
Mężczyźni (wiek 0-85+)	365	2,0	2,0	1 z 69771*
Kobiety (wiek 0-85+)	334	1,7	1,7	1 z 78121*

* do 74 lat

Ryc. 3. Zachorowalność na chłoniaka Hodgkina wg płci w Polsce (KRN).



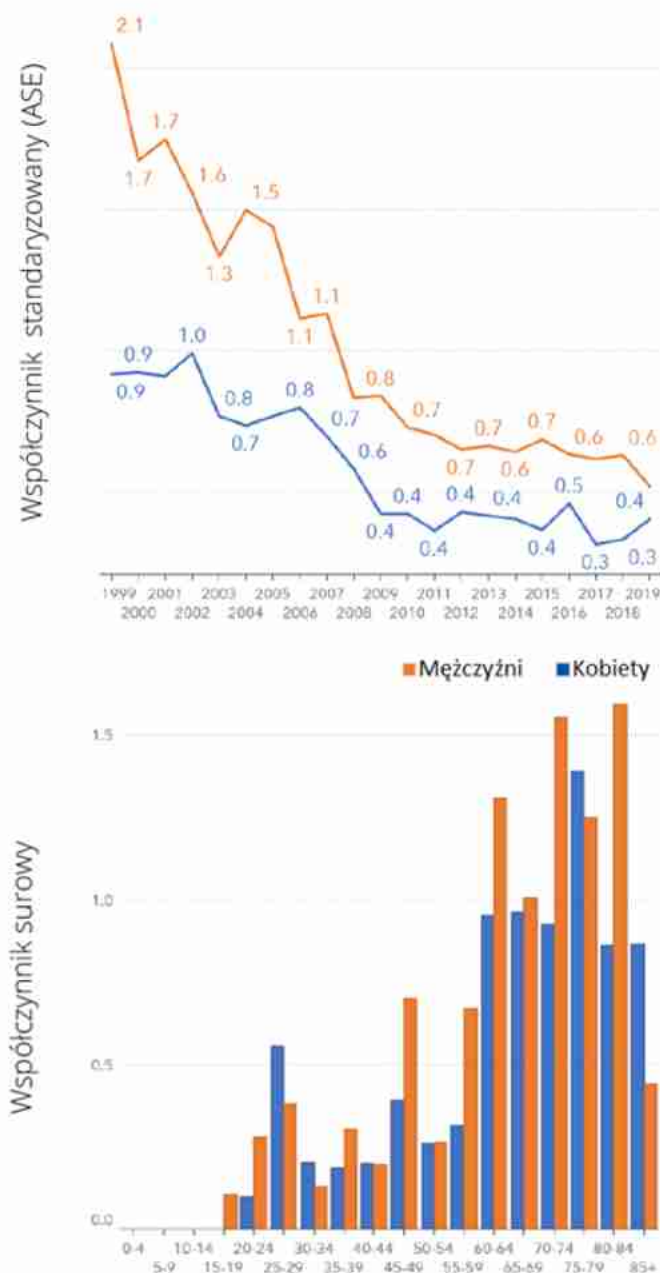
Według danych pochodzących z KRN chłoniak Hodgkina w 2019 roku stanowił 0,2% zgonów wśród wszystkich nowotworów złośliwych w Polsce (KRN). W 2019 roku w Polsce odnotowano 173 zgony (KRN). Dane KRN dotyczące umieralności z powodu HL w Polsce przedstawiono w Tab. 11. Według zestawień KRN większość zgonów z powodu na chłoniaka Hodgkina w Polsce odnotowanych zostało u osób płci męskiej oraz po 60. roku życia (Ryc. 4).

Tab. 11. Liczba i współczynniki zgonów na nowotwory zakwalifikowane do kodu ICD-10: C81 w Polsce wg płci i wieku w 2019 roku (KRN).

Płeć i wiek	Zgony	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (E)	Ryzyko skumulowane
Ogółem (wiek 0-85+)	173	0,45	0,46	0,05
Mężczyźni (wiek 0-85+)	89	0,48	0,52	0,05
Kobiety (wiek 0-85+)	84	0,42	0,40	0,04
Ogółem (wiek 0-19)	1	0,01	0,01	0,00

Mężczyźni (wiek 0-19)	1	0,03	0,03	0,00
Kobiety (wiek 0-19)	0	0,00	0,00	0,00

Ryc. 4. Umieralność na chłoniaka Hodgkina wg płci w Polsce (KRN).



2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne

Chłoniak Hodgkina jest stosunkowo dobrze rokującym nowotworem. U około 80-90% pacjentów udaje się trwale wyleczyć chorobę przy stosowaniu standardowych metod leczenia. U pozostałych chorych może dojść do nawrotu lub oporności na leczenie (Karkosz 2020). Celem leczenia pacjentów z HL jest zatem ich wyleczenie.

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badania wirusologiczne krwi w kierunku wirusów wątrobowych (zapalenie wątroby typu B i C oraz wirusa HIV), a także ocenić wydolność mięśnia serca (EKG, echokardiografia - badanie za pomocą sondy ultradźwiękowej serca),

płuc (spirometria - badanie czynnościowe układu oddechowego) oraz tarczycy (poziom hormonów we krwi). Badania te mają na celu ustalenie ewentualnych okoliczności obciążających, które mogą mieć wpływ na tolerancję leczenia standardowego i wymagać jego zmiany w celu uniknięcia powikłań (KRN 2021).

Podstawowymi metodami leczenia chłoniaka Hodgkina są chemioterapia i radioterapia. W niektórych przypadkach konieczne może być także przeszczepienie szpiku kostnego (Karkosz 2020).

Zakres leczenia HL zależy od wieku, stanu ogólnego pacjenta, zaawansowania choroby, obecności dodatkowych niepomyślnych czynników rokowniczych oraz ewentualnych schorzeń lub okoliczności współistniejących. Na podstawie stopni zaawansowania choroby oraz dodatkowych czynników ryzyka choroby kwalifikowani są do trzech grup:

- Chorzy z wczesnym stadium choroby,
- Chorzy z wczesnym stadium choroby o niekorzystnym rokowaniu, inaczej nazywanym stadium pośrednim,
- Chorzy z chorobą zaawansowaną (Hematoonkologia Głogowska, Karkosz 2020).

W pewnym uproszczeniu można przyjąć, że:

- Chorzy z wczesnym stadium choroby to chorzy ze stadium zaawansowania I-II,
- Chorzy ze stadium pośrednim to również chorzy ze stadium zaawansowania I-II, ale z dodatkowymi czynnikami ryzyka, do których należą między innymi podwyższone OB, wiek powyżej 50 lat, bardzo duża zmiana węzłowa w klatce piersiowej, pozawęzłowa lokalizacja choroby- czynniki te powodują, że jest większe ryzyko nieskuteczności leczenia w tej grupie pacjentów,
- Chorzy ze stadium zaawansowanym to chorzy w stadium III i IV choroby, można tu także włączyć chorych ze stadium II z poważnymi czynnikami ryzyka (Hematoonkologia Głogowska).

Leczenie pierwszej linii

Najważniejszym czynnikiem w planowaniu leczenia jest stadium zaawansowania choroby z uwzględnieniem czynników prognostycznych. Leczenie pierwszego rzutu obejmuje zwykle dwa schematy chemioterapii: ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) oraz BEACOPPesc (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna(i), prednizon), zazwyczaj w skojarzeniu z radioterapią na zmiany resztkowe lub okolice pierwotnie zajęte (ESMO 2018, PTOK 2020).

Leczenie chorych z wczesnym i pośrednim stadium choroby (CS I-IIB z czynnikami ryzyka c/d wg GHSG)

Leczeniem z wyboru jest chemioterapia skojarzona z radioterapią. We współczesnych standardach *International Lymphoma Radiation Oncology Group* (ILROG) zaleca się ograniczenia radioterapii do miejsc pierwotnie zajętych (IS-RT, ang. *involved-site radiation therapy*) zamiast dotychczasowej radioterapii na pola pierwotnie zajęte (IF-RT, ang. *involved-field radiation therapy*) (PTOK 2020).

U chorych z grupy niskiego ryzyka (stadium wczesne choroby wg GHSG i EORTC/GELA) wystarcza zastosowanie 2 cykli ABVD i IS-RT 20 Gy/T. W terapii zależnej od PET u chorych z ne-

gatywnym wynikiem badania po 2 cyklach ABVD zaleca się podanie 3. cyklu ABVD i napromienianie miejsc pierwotnie zajętych dawką 20 Gy. U chorych z dodatnim wynikiem PET2 należy intensyfikować leczenie, podając dodatkowo 2 cykle BEACOPPesc (BEACOPP w dawkach eskalowanych) z następową IS-RT dawką 30 Gy (PTOK 2020).

U osób obarczonych niekorzystnym ryzykiem (stadium pośrednie choroby wg GHSG i EORTC/GELA) powinno się stosować 4 cykle ABVD i IS-RT 30 Gy/T. Alternatywą w tej grupie pacjentów (≤ 60 lat) są 2 cykle BEACOPPesc + 2 cykle ABVD, a następnie IS-RT dawką 30 Gy. W terapii zależnej od PET u chorych z negatywnym wynikiem badania po 2 cyklach ABVD zaleca się podanie kolejnych 2 cykli ABVD i IS-RT dawką 30 Gy. U chorych z dodatnim wynikiem PET2 należy intensyfikować leczenie, podając dodatkowo 2 cykle BEACOPPesc z następową IS-RT dawką 30 Gy (PTOK 2020).

U chorych PET2(+) należy rozważyć intensyfikację leczenia za pomocą 2 cykli BEACOPPesc z następową radioterapią (PTOK 2020).

Radioterapia konsolidująca pozostaje standardem leczenia chorych z dużą masą guza (*bulky*) zlokalizowaną przeważnie w śródpiersiu. Możliwość ograniczenia leczenia do samej chemioterapii u pacjentów z negatywnym wczesnym wynikiem badania PET pozostaje przedmiotem badań klinicznych. W wybranych przypadkach (przeciwwskazania do radioterapii) u chorych bez dużej masy węzłowej w leczeniu wczesnych stadiów HL możliwe jest stosowanie 4-6 cykli samej chemioterapii ABVD. Decyzja o odstąpieniu od radioterapii powinna być skonsultowana z radioterapeutą oraz przedyskutowana z chorym; należy omówić korzyści i ryzyko związane z radioterapią i dodatkowymi cyklami chemioterapii (PTOK 2020).

Leczenie chorych w stadiach zaawansowanych (CS IIB z czynnikami ryzyka a/b, CS III-IV wg GHSG)

Niektóre grupy badawcze do stadiów zaawansowanych zaliczają także pacjentów w stadium IIB obciążonych takimi czynnikami ryzyka, jak *bulky disease* lub lokalizacja pozawęzłowa. W leczeniu stadiów zaawansowanych stosuje się chemioterapię według protokołu ABVD 6-8 cykli z radioterapią na zmiany resztkowe. Alternatywnie u chorych do 60. roku życia można zastosować 6 cykli BEACOPPesc z radioterapią na zmiany resztkowe PET(+) o wielkości powyżej 2,5 cm (PTOK 2020). Według najnowszych wytycznych NCCN z 2023 roku preferowanymi schematami leczenia są: ABVD i brentuksymabu vedotin (BV) + AVD. Z kolei BEACOPPesc zalecane jest w przypadku pacjentów, u których międzynarodowy wynik prognostyczny (IPS) wynosi ≥ 4 oraz wiek pacjentów nie przekracza 60 lat (NCCN 2023).

W terapii zależnej od PET u chorych z negatywnym wynikiem badania (≤ 3 pkt. w skali Deauville) po 2 cyklach ABVD zaleca się podanie kolejnych 4 cykli AVD (ABVD bez bleomycyny) (ESMO 2018, NCCN 2023, PTOK 2020). Postępowanie takie należy szczególnie rozważyć u pacjentów starszych oraz u osób obciążonych czynnikami ryzyka wystąpienia toksyczności płucnej. U chorych z dodatnim wynikiem PET2 należy intensyfikować leczenie, podając dodatkowo 4 cykle BEACOPPesc. Dopuszczalne jest także kontynuowanie terapii ABVD do 6 cykli (ESMO 2018, PTOK 2020).

Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie według schematu BEACOPPesc, po osiągnięciu negatywizacji PET2 (≤ 2 pkt. w skali Deauville) mogą otrzymać dodatkowo tylko 2 kolejne cykle BEACOPPesc. Zmniejszenie liczby cykli BEACOPPesc do łącznie 4 obniża ryzyko toksyczności bez pogorszenia skuteczności. Jednak chorzy PET2(+) (≥ 3 pkt. w skali Deauville) powinni kontynuować leczenie do 6 cykli BEACOPPesc (ESMO 2018, PTOK 2020).

Schemat BEACOPPesc nie powinien być jednak stosowany u pacjentów powyżej 60. roku życia ze względu na dużą toksyczność hematologiczną. Ostatecznie przy wyborze terapii należy wziąć pod uwagę, że mimo iż BEACOPPesc pozwala na lepszą kontrolę choroby niż ABVD, to jednak wiąże się z większą toksycznością hematologiczną, ryzykiem wtórnych zespołów mielodysplastycznych/ostrych białaczek oraz bezpłodności (PTOK 2020).

Ostatnio wykazano, że skojarzona terapia złożona z sześciu cykli AVD z brentuksymabem vedotin wydłuża zmodyfikowany PFS w porównaniu ze standardowym schematem ABVD. Leczenie skojarzone było jednak związane ze zwiększoną toksycznością hematologiczną i neuropatią (ESMO 2018, PTOK 2020).

Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie według schematu brentuksymab vedotin (BV) + AVD (6 cykli) w zależności od wyników badania FDG-PET/TK mogą zostać poddani dalszemu monitorowaniu (1-3 w skali Deauville) lub przy wyniku ≥ 3 pkt. w skali Deauville poddani zostać biopsji. W zależności od wyników biopsji pacjenci zostają poddani obserwacji po zakończeniu leczenia (wynik negatywny biopsji) lub wdrożone zostaje leczenie II linii CHL (nawracająca postać CHL) w przypadku pozytywnego wyniku biopsji. Leczenie według schematu BV-AVD należy stosować ostrożnie u pacjentów w wieku >60 lat oraz jest przeciwwskazane u osób z neuropatią (NCCN 2023).

Radioterapia w leczeniu zaawansowanych postaci HL jest stosowana na zmiany resztkowe PET(+) w dawce 30-36 Gy (PTOK 2020).

Leczenie skojarzone pierwszej linii chłoniaka Hodgkina oparte na wynikach PET-TK w trakcie leczenia wg wytycznych ESMO i PTOK przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Leczenie skojarzone pierwszej linii chłoniaka Hodgkina oparte na wynikach PET-TK w trakcie leczenia (ESMO 2018, PTOK 2020).

Stopień zaawansowania	Sposób postępowania/Wstępne leczenie	Sposób postępowania w zależności od wyników iPET po wstępnym leczeniu		
		Wstępne leczenie	iPET (+)	iPET (-)
Stadium ograniczone: CS I lub II, bez niekorzystnych czynników rokowniczych	2 cykle ABVD + ISRT 20 Gy	2 cykle ABVD	2 cykle BEACOPPesc*+ ISRT 30 Gy	1 cykl ABVD** + ISRT 20 Gy
Stadium pośrednie: CS I lub II, z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi	4 cykle ABVD** + ISRT 30 Gy lub 2 cykle BEACOPPesc*+ 2 ABVD + ISRT 30 Gy	2 cykle ABVD	2 cykle BEACOPPesc*+ ISRT 30 Gy	2 cykle ABVD**+ ISRT 30 Gy
Stadium zaawansowane: CS III, IV, CS IIB z czynnikami ryzyka a/b wg GHSG	6 cykli ABVD** + RT na zmiany resztkowe $\geq 2,5$ cm lub 6 cykli BEACOPPesc*+ RT na zmiany resztkowe $\geq 2,5$ cm	2 ABVD	4 cykle ABVD** + RT na zmiany resztkowe dodatkowo w PET-TK $\geq 2,5$ cm lub 4 cykle BEACOPPesc*+ RT na zmiany resztkowe dodatkowo w PET-TK $\geq 2,5$ cm	4 cykle AVD + RT na zmiany resztkowe dodatkowo w PET-TK $\geq 2,5$ cm

		2 BEACOPPesc*	4 cykle BEACO-PPesc* + RT na zmiany resztkowe dodatnie w PET-TK $\geq 2,5$ cm	2 cykle BEACO-PPesc** + RT na zmiany resztkowe dodatnie w PET-TK $\geq 2,5$ cm
--	--	---------------	---	--

CS - stopień zaawansowania klinicznego choroby(ang. *clinical stage*), iPET - PET-TK w trakcie leczenia (ang. *interim* PET-TK), ISRT - radioterapia okolic pierwotnie zajętych, PET-TK - pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową, RT - radioterapia

* można stosować u chorych w wieku ≤ 60 lat

** u chorych w wieku >60 lat bleomycynę należy stosować tylko w 2 pierwszych cyklach ABVD

Leczenie chłoniaka Hodgkina w postaci guzkowej z przewagą limfocytów

Stadium IA bez czynników ryzyka można leczyć samą IS-RT w dawce 30 Gy, natomiast pozostałe stadia powinny być leczone podobnie jak klasyczna postać choroby. Ze względu na dodatnią ekspresję antygenu CD20 w tym podtypie HL dodanie rytuksymabu może poprawić wyniki leczenia (PTOK 2020).

Leczenie progresji/nawrotów

Wysokodawkowana chemioterapia z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT) jest standardem postępowania w nawrotowej/opornej postaci HL. Podwójne auto-HSCT może stanowić opcję terapeutyczną u chorych pierwotnie chemoopornych lub w nawrocie wysokiego ryzyka. Ten rodzaj intensyfikacji leczenia pozwala uzyskać 5-letnie OS u 57% pacjentów. Zastosowanie brentuksymabu vedotin (przeciwciała monoklonalnego anty-CD30) w leczeniu podtrzymującym po auto-HSCT u chorych obciążonych co najmniej jednym czynnikiem ryzyka nawrotu (definiowanym jako: choroba pierwotnie oporna, wznowa po I linii leczenia w czasie < 12 miesięcy, wznowa pozawęzłowa) zmniejsza o 50% ryzyko progresji w ciągu 2 lat. Stosuje się różne schematy w kondycjonowaniu przed auto-HSCT, na przykład BEAM (BCNU [karmustyna], etopozyd, cytozar, melfalan), CBV (cyklofosamid, BCNU, etopozyd) (PTOK 2020).

Leczenie ratunkowe przed przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych

Optymalny protokół chemioterapii drugiego rzutu powinien się cechować skutecznością przeciwnowotworową i niską toksycznością, szczególnie wobec macierzystych komórek krwiotwórczych – dzięki temu umożliwia mobilizację komórek macierzystych i wykonanie przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT). Do najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej zalicza się schematy oparte na cisplatynie: DHAP (deksametazon, arabinozyd cytozyny [Ara-C], cisplatyna), ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) oraz na gemcytabinie: IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina, mesna), GVD (gemcytabina, winorelbina, pegylowana doksorubicyna) (PTOK 2020).

Bendamustyna stanowi opcję terapeutyczną u chorych z nawrotem/opornością. Obiecującym schematem terapeutycznym jest protokół BeGEV (bendamustyna, gemcytabina, winorelbina). U chorych z nawrotowym/opornym HL, po niepowodzeniu wysokodawkowanej chemioterapii z auto-HSCT, po zastosowaniu brentuksymabu vedotin ogólny odsetek odpowiedzi wynosił 75%, a CR – 34%. Możliwe jest także zastosowanie brentuksymabu vedotin w monoterapii jako leczenia ratunkowego przed auto-HSCT. W badaniach II fazy stosowano także skojarzone leczenie bendamustyną z brentuksymabem vedotin. W badaniach II fazy przeciwciała takie jak niwolumab i pembrolizumab wykazały dużą efektywność w leczeniu nawrotowych/opornych postaci HL, w tym także u chorych po niepowodzeniu auto-HSCT i po uprzednim leczeniu brentuksymabem vedotin (PTOK 2020).

Dobór leczenia kolejnego rzutu zależy między innymi od doświadczenia ośrodka, stanu klinicznego pacjenta, obecności chorób współistniejących (np. upośledzenie funkcji nerek ogranicza zastosowanie cisplatyny), rodzaju stosowanego leczenia pierwszego rzutu, na przykład skumulowaną dawką antracyklin i bleomycyny, zastosowania poprzedzającej radioterapii. Chorzy powinni być poddani ocenie po 2 kursach chemioterapii. W przypadku nieosiągnięcia przynajmniej częściowej odpowiedzi należy zmienić stosowany protokół. Uzyskanie całkowitej remisji metabolicznej przed auto-HSCT poprawia rokowanie chorych (PTOK 2020).

Przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych u chorych na HL pozostaje opcją terapeutyczną stosowaną zwykle u chorych po niepowodzeniu leczenia za pomocą allo-HSCT. Istnieją doniesienia o dobrej skuteczności przeszczepień haploidentycznych u chorych na HL (PTOK 2020).

Napromienianie nie powinno być stosowane w monoterapii nawrotowych/opornych rozsia- nych postaci HL. Mogą jednak stanowić opcję terapeutyczną u chorych ze zlokalizowaną późną wznową, bez objawów B i innych wymienionych wcześniej czynników ryzyka. W tej grupie pacjentów radioterapia jako jedyna forma leczenia pozwala na osiągnięcie CR wyno- szącej ponad 70% i przeżycia 5-letniego ponad 50%.

Leczenie chorych w nawrocie niekwalifikujących się do auto-HSCT

Istnieje grupa pacjentów, u których ze względu na wiek lub schorzenia współistniejące wy- stępują przeciwwskazania do auto-HSCT. W tej grupie chorych stosuje się konwencjonalną chemioterapię, ewentualnie w skojarzeniu z radioterapią. U chorych z późnym nawrotem można zastosować ponownie leki użyte w pierwszej linii (PTOK 2022).

Obserwacja po leczeniu

Pacjenci, którzy zakończyli leczenie chłoniaka Hodgkina, wymagają regularnych kontroli w ośrodku prowadzącym leczenie. Ma to na celu szybkie uchwycenie ewentualnego nawrotu choroby. Lekarz prowadzący każdorazowo przeprowadza badanie fizykalne, wykonuje się także kontrolne badania laboratoryjne krwi. Indywidualnie ustala się, czy jest konieczność wykonania badań obrazowych (np. tomografii komputerowej). W początkowym okresie po leczeniu kontrole muszą być częstsze - w ciągu pierwszych dwóch lat co 3-6 miesięcy. Później wizyty kontrolne są rzadsze, ale nie należy ich zaniedbywać (Karkosz 2021).

2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie rekomendacji dotyczących leczenia chłoniaka Hodgkina przeprowadzono w dniu 04.01.2023 roku. Przeszukano bazę MEDLINE oraz strony towarzystw oraz organizacji zajmujących się przygotowywaniem wytycznych klinicznych.

Zgodnie ze zdefiniowaną populacją docelową w niniejszym podrozdziale opisano rekomen- dacje dotyczące I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania.

Zidentyfikowano rekomendacje następujących organizacji/towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2020 roku,
- *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2023 roku,
- *European Society for Medical Oncology* (ESMO) z 2018 roku,
- *British Society for Haematology* (BSH) z 2022 roku.

W Tab. 13 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych.

Brentuksymab vedotin uwzględniono w najnowszych wytycznych opublikowanych przez *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN 2023). Według wytycznych NCCN brentuksymab vedotin w skojarzeniu z AVD stanowi preferowaną opcję leczenia I rzutu klasycznego chłoniaka Hodgkina w III-IV stopniu zaawansowania (obok schematu ABVD). W wytycznych brytyjskich BSH 2022 wskazuje się na możliwość zastąpienia bleomycyny w schemacie ABVD brentuksymabem vedotin (BV) zgodnie z badaniem ECHELON-1 (BSH 2022). Z racji tego, że brentuksymab vedotin w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania zarejestrowany został przez EMA 6 lutego 2019 roku nie został uwzględniony w wytycznych europejskich ESMO z 2018 roku. W wytycznych ESMO 2018 i polskich wytycznych PTOK 2020 wskazuje się wyłącznie na niedawno opublikowane wyniki terapii skojarzonej AVD z brentuksymabem vedotin, która wydłuża zmodyfikowany PFS w porównaniu ze standardowym schematem ABVD.

We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych w I linii leczenia pacjentów z CHL w IV stopniu zaawansowania rekomendowane są dwa schematy: ABVD (doksorubicyna (dawna nazwa adriamycyna), bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) i BEACOPPesc (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna (dawna nazwa adriamycyna), cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon, G-CSF), zazwyczaj w skojarzeniu z radioterapią na zmiany resztkowe lub okolice pierwotnie zajęte (BSH 2022, ESMO 208, NCCN 2023, PTOK 2020), przy czym schematu BEACOPP nie należy podawać pacjentom >60 r.ż. oraz u których międzynarodowy wynik prognostyczny (IPS) wynosi ≥ 4 .

Tab. 13. Przegląd rekomendowanych interwencji w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2020 (Polska)	<p><u>Leczenie pierwszej linii HL</u></p> <p>Najważniejszym czynnikiem w planowaniu leczenia jest stadium zaawansowania choroby z uwzględnieniem czynników prognostycznych. Leczenie pierwszego rzutu obejmuje dwa schematy: ABVD (adriamycyna (inaczej doksorubicyna), bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) i BEACOPPesc (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna (inaczej doksorubicyna), cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon, G-CSF).</p> <p><u>Chorzy w stadiach zaawansowanych (CS IIB z czynnikami ryzyka a/b, CS III-IV wg GHSG)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - W leczeniu stadiów zaawansowanych stosuje się chemioterapię według protokołu ABVD 6-8 cykli z radioterapią na zmiany resztkowe (IA). - Alternatywnie u chorych do 60. roku życia można zastosować 6 cykli BEACOPPesc z radioterapią na zmiany resztkowe PET(+) o wielkości powyżej 2,5 cm (IA). - W terapii zależnej od PET u chorych z negatywnym wynikiem badania (≤ 3 pkt. w skali Deauville) po 2 cyklach ABVD zaleca się podanie kolejnych 4 cykli AVD (ABVD bez bleomycyny). Postępowanie takie należy szczególnie rozważyć u pacjentów starszych oraz u osób obciążonych czynnikami ryzyka wystąpienia toksyczności płucnej. U chorych z dodatnim wynikiem PET2 należy intensyfikować leczenie, podając dodatkowo 4 cykle BEACOPPesc. Dopuszczalne jest także kontynuowanie terapii ABVD do 6 cykli. Rokowanie u chorych PET2(+), którzy mieliby kontynuować leczenie ABVD, jest na tyle złe, że uzasadnia rozważenie chemioterapii eskalującej (IIIB). - Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie według schematu BEACOPPesc, po osiągnięciu negatywizacji PET2 (≤ 2 pkt. w skali Deauville) mogą otrzymać dodatkowo tylko 2 kolejne cykle BEACOPPesc. Zmniejszenie liczby cykli BEACOPPesc do łącznie 4 obniża ryzyko toksyczności bez pogorszenia skuteczności. Jednak chorzy PET2(+) (≥ 3 pkt. w skali Deauville) powinni kontynuować leczenie do 6 cykli BEACOPPesc. - Schemat BEACOPPesc nie powinien być stosowany u pacjentów powyżej 60. roku życia ze względu na dużą toksyczność hematologiczną (IIA).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>- Ostatecznie przy wyborze terapii należy wziąć pod uwagę, że wprowadzie BEACO-PPesc pozwala na lepszą kontrolę choroby niż ABVD, to jednak wiąże się z większą toksycznością hematologiczną, ryzykiem wtórnych zespołów mielodysplastycznych/ostrych białaczek oraz bezpłodności. Mimo braku badań prospektywnych chorzy z wyższym wskaźnikiem IPS, ze względu na wyższe ryzyko wznowy, wydają się dobrymi kandydatami do zastosowania BEACOPPesc (IIB).</p> <p>- Ostatnio wykazano, że skojarzona terapia złożona z sześciu cykli AVD z brentuksymabem vedotin wydłuża zmodyfikowany PFS w porównaniu ze standardowym schematem ABVD. Leczenie skojarzone było jednak związane ze zwiększoną toksycznością hematologiczną i neuropatią.</p> <p>- Radioterapia w leczeniu zaawansowanych postaci HL jest stosowana na zmiany resztkowe PET(+) w dawce 30-36 Gy (IA).</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>I - Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</p> <p>II - Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</p> <p>III - Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p>A - Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p>B - Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</p>
NCCN 2023 (USA)	<p><u>Leczenie I rzutu klasycznego HL</u></p> <p><u>III-IV stopień zaawansowania*</u></p> <p>Preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 cykle ABVD (kategoria 1), następnie badanie FDG-PET/TK i w zależności od wyników badania: <ul style="list-style-type: none"> ○ 1-3 w skali Deauville: 4 cykle AVD, ○ 4-5 w skali Deauville: 3 cykle eBEACOPP, ponowne badanie FDG-PET/TK i w zależności od wyników badania: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1-3 w skali Deauville: 1 cykl eBEACOPP ± ISRT ▪ 4-5 w skali Deauville: biopsja; wynik negatywny biopsji - 1 cykl eBEACOPP ± ISRT, wynik pozytywny biopsji - wdrożenie II linii leczenia CHL (nawracająca postać CHL); lub • 6 cykli brentuksymabu vedotin (BV) + AVD (kategoria 1) (stosować ostrożnie u pacjentów w wieku >60 lat; przeciwwskazane u osób z neuropatią), następnie badanie FDG-PET/TK i w zależności od wyników badania: <ul style="list-style-type: none"> ○ 1-3 w skali Deauville: kontrola i monitorowanie po zakończeniu leczenia, ○ 4-5 w skali Deauville: biopsja i w zależności od wyniku biopsji: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wynik negatywny: kontrola i monitorowanie po zakończeniu leczenia, ▪ Wynik pozytywny: wdrożenie II linii leczenia CHL (nawracająca postać CHL); lub <p>Przydatne w pewnych okolicznościach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 cykle eBEACOPP (u wybranych pacjentów, jeśli międzynarodowy wynik prognostyczny (IPS) ≥4, w wieku <60 lat), następnie badanie FDG-PET/TK i w zależności od wyników badania: <ul style="list-style-type: none"> ○ 1-3 w skali Deauville: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 cykle eBEACOPP (łącznie 4), następnie kontrola i monitorowanie po zakończeniu leczenia lub ▪ 4 cykle A(B)VD, następnie kontrola i monitorowanie po zakończeniu leczenia, ○ 4-5 w skali Deauville: w zależności od wyniku biopsji:

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wynik negatywny: 2 cykle eBEACOPP (łącznie 4), ponowne badanie FDG-PET/TK i w zależności od wyników badania: <ul style="list-style-type: none"> • 1-3 w skali Deauville: 2 cykle eBEACOPP (łącznie 6) ± ISRT, następnie kontrola i monitorowanie po zakończeniu leczenia, • 4-5 w skali Deauville: biopsja i w zależności od wyniku biopsji: negatywny - 2 cykle eBEACOPP (łącznie 6) ± ISRT, następnie kontrola i monitorowanie po zakończeniu leczenia; pozytywny: wdrożenie II linii leczenia CHL (nawracająca postać CHL), ▪ Wynik pozytywny: wdrożenie II linii leczenia CHL (nawracająca postać CHL). <p>* Zindywidualizowane leczenie może być konieczne u pacjentów w wieku powyżej 60 lat oraz u pacjentów z chorobami współistniejącymi.</p>
ESMO 2018 (Europa)	<p><u>Leczenie I rzutu zaawansowanego HL</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaawansowany HL jest zwykle leczony wyłącznie chemioterapią. Dodatkowa RT jest ograniczona do pacjentów ze zmianami resztkowymi po chemioterapii. • Pacjenci <60 lat leczeni są 6 cyklami ABVD lub 4-6 cyklami BEACOPPesc, następnie opcjonalnie RT na zmiany resztkowe $\geq 2,5$ cm [I, A]. • Po dwóch cyklach ABVD należy rozważyć pominięcie bleomycyny w cyklach 3-6 w przypadku ujemnego tymczasowego PET, zwłaszcza u chorych w podeszłym wieku i obciążonych zwiększonym ryzykiem wystąpienia toksyczności płucnej [I, A]. • Pacjenci z zaawansowanym HL, którzy mają dodatni tymczasowy PET po dwóch cyklach ABVD, mogą przejść z ABVD na BEACOPPesc [II, B]. • Po dwóch cyklach BEACOPPesc pacjenci z ujemnym wynikiem badania PET mogą bezpiecznie otrzymać tylko dwa cykle więcej w porównaniu z pacjentami z dodatnim wynikiem badania PET, którzy potrzebują jeszcze czterech cykli [I, A]. • RT można ograniczyć do pacjentów z PET-dodatnim chłoniakiem resztkowym $\geq 2,5$ cm po czterech lub sześciu cyklach BEACOPPesc [I, A]. • Schematu BEACOPP nie należy podawać pacjentom > 60 r.ż. [II, A]. • ChT oparta na ABVD reprezentuje standard opieki nad starszymi pacjentami z HL, którzy są wystarczająco zdolni do wielolekowej ChT. Bleomycynę należy odstawić po drugim cyklu ChT w tej grupie chorych [III, B-C]. <p>Wyniki niedawno przeprowadzonego randomizowanego badania klinicznego wykazały poprawę zmodyfikowanego 2-letniego PFS po sześciu cyklach brentuksymabu vedotin w skojarzeniu z AVD (A-AVD) w porównaniu ze standardowym ABVD. Jednak A-AVD wiązało się ze zwiększoną częstością neuropatii i toksyczności hematologicznej. W związku z tym wymagana jest dłuższa obserwacja, aby wyciągnąć ostateczne wnioski dotyczące schematu A-AVD.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>A - silne dowody na skuteczność ze znaczną kliniczną korzyścią, silnie zalecane B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną; ogólnie zalecane C - niewystarczające dowody na skuteczność lub kliniczną korzyść nie przeważającą nad ryzykiem; opcjonalne</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>I - dowody z co najmniej 1 dużego badania RCT o wysokiej jakości lub metaanaliza z badań RCT bez heterogeniczności. II - małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z ryzykiem błędu (o niższej jakości metodycznej) lub metaanalizy takich badań lub badań z przedstawioną heterogenicznością. III - prospektywne badania kohortowe. IV - retrospektywne badania kohortowe lub badania typu „case-control”.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
BSH 2022 (Wlk. Bryt.)	<p><u>Leczenie pierwszej linii zaawansowanego HL</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Dorośli pacjenci w wieku do 60 lat z zaawansowanym stadiem HL powinni być początkowo leczeni ABVD lub eBEACOPP z tymczasowym badaniem PET po dwóch cyklach (1A). - Wybór między ABVD a eBEACOPP będzie zależał od szeregu czynników, w szczególności indywidualnego profilu ryzyka pacjenta i jego opinii na temat równowagi między toksycznością a skutecznością poszczególnych schematów leczenia (2B). - W przypadku pacjentów leczonych ABVD, jeśli tymczasowy PET jest dodatni (D4-5) bez progresji, należy rozważyć intensyfikację do czterech cykli eBEACOPP (1B). - W przypadku pacjentów leczonych ABVD, u których iPET jest dodatni (D4-5), należy rozważyć radioterapię końcową leczenia (2B). - W przypadku pacjentów leczonych eBEACOPP, jeśli tymczasowy PET jest ujemny (D1-3), należy podać tylko dwa kolejne cykle eBEACOPP lub alternatywnie pacjenci mogą być deeskalowani do ABVD × 4 bez konieczności konsolidacji radioterapii (1A). - W przypadku pacjentów leczonych eBEACOPP, jeśli tymczasowy PET jest dodatni (D4-5), pacjenci powinni ukończyć łącznie sześć cykli eBEACOPP (1A). - U pacjentów rozważanych do leczenia eBEACOPP uzasadnione jest zastąpienie dakarbazyny prokarbazyną (2B). - W przypadku wszystkich pacjentów z tymczasowym dodatnim wynikiem badania PET (D4-5) wskazane jest wykonanie badania PET pod koniec leczenia, a jeśli wynik jest pozytywny, należy rozważyć wykonanie u pacjentów biopsji lub skanowania interwałowego i/lub radioterapii w zależności od sytuacji klinicznej i dyskusji zespołu interdyscyplinarnego (1B). - U pacjentów, u których w trakcie leczenia rozwinie się choroba postępująca, należy rozważyć intensyfikację leczenia za pomocą przeszczepu (patrz osobne wytyczne) (1A). <p>Innym podejściem przy rozpoczynaniu od ABVD jest zastąpienie bleomycyny brentuksymbem vedotin (BV) zgodnie z badaniem ECHELON-1.</p> <p>Do oceny poziomów dowodów i siły zaleceń zastosowano nomenklaturę <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> (GRADE).</p>

ABVD - schemat chemioterapii (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna), AVD - schemat chemioterapii (doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna), BEACOPP - chemat chemioterapii (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon), FDG - 18-fluorodeoksyglukoza (znacznik), HL - chłoniak ziarniczny, ISRT - radioterapia okolic pierwotnie zajętych, PET - pozytonowa tomografia emisyjna

2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią pacjenci spełniający kryteria włączenia do proponowanego rozszerzenia istniejącego programu lekowego B.77 „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”.

Kryteria kwalifikowania do programu lekowego dla chorych wcześniej nieleczonych w IV stadium zaawansowania chłoniaka Hodgkina:

- Ogólne kryteria kwalifikacji:
 - stan sprawności według ECOG: 0-2;
 - potwierdzony histologicznie klasyczny chłoniak Hodgkina;
 - brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego;
 - wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
 - zgoda pacjenta na stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży w trakcie terapii oraz po zakończeniu leczenia zgodnie z informacjami zawartymi w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego;
 - nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;
 - nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystykę Produktu Leczniczego;
 - adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.
- Szczegółowe kryteria kwalifikacji (dla brentuksymabu vedotin w skojarzeniu z AVD):
 - brak wcześniejszego leczenia;
 - chłoniak Hodgkina w IV stadium zaawansowania;
 - wiek 18 lat i powyżej.

Dokładna analiza dotycząca liczby potencjalnych pacjentów znajduje się w analizie wpływu na budżet.

3 Interwencja - brentuksymab vedotin (Adcetris®)

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu brentuksymabu vedotin w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (AVD) w leczeniu chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania do obrotu została wydana 06.02.2019 roku.

Brentuksymab vedotin w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu nieleczzonego wcześniej klasycznego chłoniaka Hodgkina w III lub IV stadium zaawansowania został zarejestrowany przez U.S. Food and Drug Administration (FDA) 20.03.2018 roku.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące brentuksymabu vedotin. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 14 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

Tab. 14. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu chłoniaku Hodgkina.

Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod EAN	Adcetris®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg brentuksymabu vedotin w 1 fiolece, po rekonstytucji każdy ml zawiera 5 mg brentuksymabu vedotin GTIN: 05909991004545
Kod ATC i nazwa grupy	L01FX05 - leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i połączenia przeciwciał z lekami
Substancja czynna	Brentuksymab vedotin
Wnioskowane wskazanie	Adcetris® jest wskazany do stosowania u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z chłoniakiem ziarnicznym (chłoniakiem Hodgkina, ang. <i>Hodgkin's lymphoma</i>) CD30+ w IV stadium zaawansowania choroby w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (AVD).
Dawkowanie	W leczeniu skojarzonym z chemioterapią (doksorubicyna [A], winblastyna [V] i dakarbazyna [D] [AVD]) zalecana dawka wynosi 1,2 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut w 1. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia przez 6 cykli.
Droga podania	Zalecana dawka produktu leczniczego Adcetris® jest podawana we wlewie trwającym 30 minut.
Mechanizm działania	Brentuksymab vedotin stanowi ADC (koniugat przeciwciała i leku), który transportuje lek przeciwnowotworowy powodujący wybiórczo apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30. Dane niekliniczne sugerują, że aktywność biologiczna brentuksymabu vedotin wynika z procesu wielostopniowego. Wiązanie ADC do CD30 na powierzchni komórek zapoczątkowuje internalizację kompleksu ADC-CD30, który następnie przenika do przestrzeni lizosomalnej. W obrębie komórki poprzez rozkład proteolityczny uwalniana jest pojedyncza substancja czynna MMAE. Wiązanie MMAE z tubuliną rozrywa sieć mikrotubuli w obrębie komórki, indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego i powoduje apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30.

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji

W Tab. 15 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 15. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA: 25.10.2012 (06.02.2019 - I linia HL w IV stadium zaawansowania) FDA: 19.04.2011 (20.03.2018- I linia HL w III lub IV stadium zaawansowania)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Chłoniak ziarniczny (chłoniak Hodgkina)</u></p> <p>Adcetris® jest wskazany do stosowania u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z chłoniakiem ziarnicznym (chłoniakiem Hodgkina, ang. <i>Hodgkin's lymphoma</i>) CD30+ w IV stadium zaawansowania choroby w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (AVD).</p> <p>Adcetris® jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych (ang. <i>autologous stem cell transplant</i>, ASCT).</p> <p>Adcetris® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarnicznym CD30+:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. po ASCT, lub 2. po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia <p><u>Układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek</u></p> <p>Adcetris® w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (CHP) jest wskazany do stosowania u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (ang. <i>systemic anaplastic large cell lymphoma</i>, sALCL).</p> <p>Adcetris® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym sALCL.</p> <p><u>Skórny chłoniak T-komórkowy</u></p> <p>Adcetris® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze skórnym chłoniakiem T-komórkowym CD30+ (ang. <i>cutaneous T-cell lymphoma</i>, CTCL), u których stosowano uprzednio co najmniej 1 leczenie systemowe.</p>
Status leku sierocego	EMA: 15.01.2009 w chłoniaku ziarnicznym; EMA: 11.01.2012 w chłoniaku skórnym T-komórkowym; EMA: 21.08.2019 w chłoniaku obwodowym T-komórkowym
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <p>Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.</p>
Podmiot odpowiedzialny	Takeda Pharma A/S

3.1.2 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa produktu Adcetris® oparty jest na danych dostępnych z badań klinicznych, Programu Indywidualnego Leczenia Pacjentów (ang. *Named Patient Program*, NPP) oraz danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość występowania działań niepożądanych opisanych poniżej oraz w Tab. 16 została określona na podstawie danych otrzymanych z badań klinicznych.

Monoterapia

W połączonym zestawie danych dotyczących produktu leczniczego Adcetris® stosowanego jako lek w monoterapii w badaniach dotyczących HL, sALCL i CTCL (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001, C25006 i C25007) do najczęstszych reakcji niepożądanych (≥ 10%) należały zakażenia, obwodowa neuropatia czuciowa, nudności, zmęczenie, biegunka, gorączka, neutropenia, zakażenia górnych dróg oddechowych, ból stawów, wysypka, kaszel,

wymioty, świąd, obwodowa neuropatia ruchowa, reakcje związane z podaniem wlewu, zaparcia, duszność, ból mięśni, zmniejszenie masy ciała i ból brzucha.

Ciężkie działania niepożądane występowały u 12% pacjentów. Częstość występowania rzadko spotykanych ciężkich działań niepożądanych leku wynosiła $\leq 1\%$.

Zdarzenia niepożądane spowodowały przerwanie leczenia u 24% pacjentów otrzymujących produkt Adcetris®.

Dane dotyczące bezpieczeństwa u pacjentów, u których wznowiono leczenie produktem leczniczym Adcetris® (SGN35-006), były zgodne z danymi dotyczącymi bezpieczeństwa obserwowanymi w połączonych kluczowych badaniach 2 fazy, za wyjątkiem obwodowej neuropatii ruchowej, której częstość występowania była większa (28% w porównaniu do 9% w kluczowych badaniach 2 fazy) i która występowała głównie w stopniu 2. U pacjentów obserwowano również większą częstość występowania bólu stawów, niedokrwistości 3. stopnia i bólu pleców w porównaniu z pacjentami obserwowanymi w połączonych kluczowych badaniach 2 fazy.

Dane dotyczące bezpieczeństwa u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie HL, u których nie wykonano autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych i których leczono zalecaną dawką 1,8 mg/kg co trzy tygodnie w jednoramiennym badaniu IV fazy (n = 60), w badaniach I fazy dotyczących zwiększania dawki i farmakologii klinicznej (n = 15 pacjentów) oraz w NPP (n = 26 pacjentów) były zgodne z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w głównych badaniach klinicznych.

Terapia skojarzona

Informacje dotyczące bezpieczeństwa chemioterapii (doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna (AVD) lub cyklofosfamid, doksorubicyna i prednizon (CHP)) podawanych w skojarzeniu z produktem leczniczym Adcetris® przedstawiono w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych (ChPL).

W badaniach dotyczących podawania produktu leczniczego Adcetris® w terapii skojarzonej u 662 pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym chłoniakiem ziarnicznym (C25003) i 223 pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z obwodowych limfocytów T CD30+ (PTCL) (SGN35-014) najczęściej obserwowano następujące działania niepożądane ($\geq 10\%$): zakażenia, neutropenia, obwodowa neuropatia czuciowa, nudności, zaparcia, wymioty, biegunka, zmęczenie, gorączka, łysienie, niedokrwistość, zmniejszenie masy ciała, zapalenie jamy ustnej, gorączka neutropeniczna, ból brzucha, zmniejszenie apetytu, bezsenność, ból kości, wysypka, kaszel, duszność, ból stawów, ból mięśni, ból pleców, obwodowa neuropatia ruchowa, zakażenie górnych dróg oddechowych oraz zawroty głowy.

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 34% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Adcetris® w terapii skojarzonej. Ciężkie działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 3\%$ pacjentów, obejmowały gorączkę neutropeniczną (15%), gorączkę (5%) oraz neutropenię (3%).

Zdarzenia niepożądane spowodowały przerwanie leczenia u 10% pacjentów. Zdarzenia niepożądane, które spowodowały przerwanie leczenia u $\geq 2\%$ pacjentów, obejmowały obwodową neuropatię czuciową oraz neuropatię obwodową.

Wykaz działań niepożądanych w formie tabelarycznej

Działania niepożądane produktu leczniczego ADCETRIS podano według klasyfikacji układów i narządów MedDRA (Tab. 16). W obrębie każdej klasyfikacji układów i narządów działania

niepożądane podano według kategorii częstości: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Kolejność działań niepożądanych w każdej grupie częstości uwzględnia zmniejszający się stopień ciężkości działań niepożądanych.

Tab. 16. Działania niepożądane produktu leczniczego Adcetris® (ChPL Adcetris®).

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane (monoterapia)	Działania niepożądane (terapia skojarzona)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Bardzo często	Zakażenie*, zakażenie górnych dróg oddechowych	Zakażenie*, zakażenie górnych dróg oddechowych
Często	Półpasiec, zapalenie płuc, zakażenie wirusem opryszczki, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej	Zapalenie płuc, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, posocznica/wstrząs septyczny, półpasiec
Niezbyt często	Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jiroveci</i> , bakterie gronkowcowa, zakażenie lub nawrót zakażenia wirusem cytomegalii, posocznica, wstrząs septyczny	Zakażenie wirusem opryszczki, zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jiroveci</i>
Częstość nieznana	Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Bardzo często	Neutropenia	Neutropenia*, niedokrwistość, gorączka neutropeniczna
Często	Niedokrwistość, trombocytopenia	Trombocytopenia
Niezbyt często	Gorączka neutropeniczna	-
Zaburzenia układu immunologicznego		
Niezbyt często	Reakcje anafilaktyczne	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Bardzo często	-	Zmniejszenie apetytu
Często	Hiperglikemia	Hiperglikemia
Niezbyt często	Zespół rozpadu guza	Zespół rozpadu guza
Zaburzenia psychiczne		
Bardzo często	-	Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo często	Obwodowa neuropatia czuciowa, obwodowa neuropatia ruchowa	Obwodowa neuropatia czuciowa, obwodowa neuropatia ruchowa*, zawroty głowy
Często	Zawroty głowy	-
Niezbyt często	Polineuropatia demielinizacyjna	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Bardzo często	Kaszel, duszność	Kaszel, duszność
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często	Nudności, biegunka, wymioty, zaparcia, ból brzucha	Nudności, zaparcia, wymioty, biegunka, ból brzucha, zapalenie jamy ustnej
Niezbyt często	Ostre zapalenie trzustki	Ostre zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		

Często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej (ALAT/AspAT)	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej/asparaginianowej (ALAT/AspAT)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często	Wysypka*, świąd	Łysienie, wysypka*
Często	Łysienie	Świąd
Niezbyt często	Zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie naskórka	Zespół Stevensa-Johnsona**
Częstość nieznana	Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS)	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Bardzo często	Ból stawów, ból mięśni	Ból kości, ból stawów, ból mięśni, ból pleców
Często	Ból pleców	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często	Zmęczenie, gorączka, reakcje związane z podaniem wlewu*	Zmęczenie, gorączka
Często	Dreszcze	Reakcje związane z podaniem wlewu*, dreszcze
Częstość nieznana	Wynacznienie w miejscu infuzji***	-
Badania diagnostyczne		
Bardzo często	Zmniejszenie masy ciała	Zmniejszenie masy ciała

* Stanowi zbiór zalecanych terminów

** W schemacie terapii skojarzonej nie zgłaszano występowania toksycznej nekrolizy naskórka

*** Wynacznienie może powodować zaczerwienienie skóry, ból, obrzęk, powstanie pęcherzy, łuszczenie się skóry lub zapalenie tkanki łącznej w miejscu infuzji lub w okolicy tego miejsca

3.1.3 Monitorowanie stosowania technologii

Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku.

3.1.4 Kompetencje personelu

Adcetris® należy podawać pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. preparat leczniczy Adcetris® refundowany jest w ramach dwóch programów lekowych:

- B.66 „Leczenie chorych na chłoniaki T-komórkowe (ICD-10: C84)”:
 - W ramach części I. programu lekowego (leczenie chorych na pierwotnie skórne chłoniaki T-komórkowe) w monoterapii chorych na ziarniaka grzybiastego oraz

w monoterapii chorych na pierwotnie skórno-chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (pcALCL), oraz

- W ramach części II. programu lekowego (leczenie chorych na układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (sALCL)) w I linii leczenia w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (CHP) oraz w II i kolejnych liniach leczenia w monoterapii;
- B.77 „Leczenie chorych na klasyczny chłoniak Hodgkina (ICD-10: C81)” w monoterapii chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka Hodgkina.

3.2.1 Warunki refundacji brentuksymabu vedotin

Wnioskuje się o dostępność terapii brentuksymabem vedotin (Adcetris®) w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (AVD) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania w ramach proponowanego rozszerzenia istniejącego programu lekowego B.77 „Leczenie chorych na klasyczny chłoniak Hodgkina (ICD-10: C81)”.

Dane dotyczące wnioskowanego sposobu finansowania preparatu Adcetris® przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 17. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	Adcetris®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol., ██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa, 1142.0, Brentuksymab vedotin
Proponowany instrument podziału ryzyka	██████████

Tab. 18. Wnioskowane wskazanie.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Wskazanie refundacyjne jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym leku Adtralza®. Populację docelową stanowią nieleczeni wcześniej dorośli pacjenci z chłoniakiem Hodgkina CD30+ w IV stadium zaawansowania choroby.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria: 1. Ogólne kryteria kwalifikacji: 1) stan sprawności według ECOG: 0-2; 2) potwierdzony histologicznie klasyczny chłoniak Hodgkina; 3) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego; 4) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 5) zgoda pacjenta na stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży w trakcie terapii oraz po zakończeniu leczenia zgodnie z informacjami zawartymi w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego; 6) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; 7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystykę Produktu Leczniczego;

	<p>8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.</p> <p>2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji (dla brentuksymabu vedotin w skojarzeniu z AVD):</p> <ol style="list-style-type: none">1) brak wcześniejszego leczenia;2) chłoniak Hodgkina w IV stadium zaawansowania;3) wiek 18 lat i powyżej.
--	--

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla brentuksymabu vedotin

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania brentuksymabu vedotin ze środków publicznych w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania w ramach programu lekowego.

Lek Adcetris® znajduje się na liście leków refundowanych i może być stosowany w ramach dwóch programów lekowych: B.66 „Leczenie chorych na chłoniaki T-komórkowe (ICD-10: C84)” oraz B.77 „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”.

Wniosek dotyczy rozszerzenia wskazania refundacyjnego poprzez objęcie refundacją brentuksymabu vedotin u dorosłych pacjentów wcześniej nieleczonych z chłoniakiem Hodgkina w IV stadium zaawansowania choroby w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (AVD), w ramach istniejącego programu lekowego B.77. W związku z powyższym nie jest konieczne utworzenie nowej grupy limitowej.

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Do chwili obecnej terapia BV (Adcetris®) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania nie była przedmiotem oceny przez AOTMiT.

Dotychczas AOTMiT oceniał preparat Adcetris® 9 razy, w następujących wskazaniach:

- leczenie wcześniej nieleczonych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki CD30+ (ICD-10 C81; C84.5)” (pozytywne stanowisko RP i pozytywna rekomendacja Prezesa AOTMiT pod warunkiem zaproponowania odpowiedniego RSS),
- agresywny chłoniak z obwodowych limfocytów T CD30+ finansowany w ramach RDTL (negatywne opinie AOTMiT),
- ziarniak grzybiasty finansowany w ramach RDTL (pozytywne opinie AOTMiT pod warunkiem wykazania ekspresji antygenu CD30),
- leczenie pacjentów z chłoniakiem Hodgkina (chłoniakiem ziarnicznym) CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT w ramach programu lekowego „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)” (pozytywne stanowisko RP i rekomendacja Prezesa AOTMiT),
- układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T CD30+ (ICD-10: C84.5) u pacjenta z przeciwwskazaniami do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych

w ramach RDTL (pozytywne opinie AOTMiT, w przypadku RP pod warunkiem udokumentowania nawrotu choroby lub oporności na dotychczas stosowane leczenie),

- terapia skórno-łoniaka T-komórkowego (ziarniaka grzybiastego i pierwotnego skórno-łoniaku anaplastycznego z dużych komórek T) z obecnością ekspresji CD30 w ramach programu lekowego „Brentiksymbab Vedotin w leczeniu skórno-łoniaka T-komórkowego (ICD-10: C84)” (pozytywne stanowisko RP i pozytywna rekomendacja Prezesa AOTMiT pod warunkiem zaproponowania odpowiedniego instrumentu ryzyka),
- leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarnicznym (chłoniakiem Hodgkina) CD30+: po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy autologiczny przeszczep komórek macierzystych lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia, oraz leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek, w ramach programu lekowego: „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)” (pozytywne stanowisko RP i pozytywna rekomendacja Prezesa AOTMiT, pod warunkiem sprecyzowania zapisów programu lekowego),
- leczenie chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaku anaplastycznego z dużych komórek w ramach programu lekowego: „Leczenie chłoniaków CD 30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)” (negatywne stanowisko RP i negatywna rekomendacja Prezesa AOTMiT).

Ponadto jednokrotnie oceniano zasadność wprowadzenia zmian w schemacie dawkowania leku Adcetris® w ramach programu lekowego: „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)” poprzez zróżnicowanie opisu dawkowania w zależności od wieku pacjentów pozytywna opinia AOTMiT). Szczegóły przedstawiono w Tab. 19.

Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii chłoniaka Hodgkina preparatami innymi niż Adcetris® przedstawiono w Tab. 20. W leczeniu chłoniaka Hodgkina oceniano następujące produkty lecznicze: nivolumab, pozakonazol, doksorubicyna, plerixafor, chlorowodorek bendamustyny, rytuksymab, gemcytabina, przy czym pozytywne rekomendacje refundacyjne wydano dla doksorubicyny, chlorowodoru bendamustyny, rytuksymabu i gemcytabiny.

Tab. 19. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia brentuksymbabem vedotin.

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko RP nr 142/2021 z dnia 20 grudnia 2021 roku Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 140/2021 z dnia 20 grudnia 2021 roku	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Adcetris (brentuximabum vedotinum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki CD30+ (ICD-10 C81; C84.5)”, w ramach istniejącej grupy limitowej 1142.0 Brentuksymbab vedotin i wydawanie go bezpłatnie.	Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Adcetris (brentuksymbab vedotin) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na chłoniaki CD30+ (ICD-10 C81; C84.5)” pod warunkiem zaproponowania RSS obejmującego zwrot do NFZ 100% całkowitej kwoty refundacji, poniesionej przez Fundusz, w przypadku przekroczenia określonej

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Rada Przejrzystości zgłasza następujące uwagi <i>[fragment zaczerpiony]</i>. Rada uważa za zasadne <i>[fragment zaczerpiony]</i>.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Główny argumentem pozytywnej opinii Rady, w zakresie refundacji leku brentuksymab vedotin, jest jego udowodniona skuteczność kliniczna. Finansowanie leku nie powinno jednak <i>[fragment zaczerpiony]</i>.</p>	<p>wartości wydatków na oceniany lek oraz <i>[fragment zaczerpiony]</i>.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej odnotowano u wcześniej nieleczonych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (sALCL), że stosowanie leczenia skojarzonego brentuksymabu vedotin (BV) i chemioterapii w schemacie CHP (BV+CHP), względem schematu chemioterapii CHOP, wpływa na zmniejszenie o 41% ryzyka progresji lub zgonu (PFS, HR=0,59, p=0,0031). Stosowanie BV w skojarzeniu z CHP u pacjentów z sALCL z podtypem ALK+ i ALK- jest rekomendowane jako I linia leczenia przez najnowsze wytyczne NCCN 2021. Uwzględniono ponadto wyniki analizy ekonomicznej wskazujące, że stosowanie BV+CHP jest <i>[fragment zaczerpiony]</i>. W ocenie ujęto także, że produkt leczniczy Adcetris w leczeniu pacjentów sALCL jest refundowany <i>[fragment zaczerpiony]</i> o PKB zbliżonym do Polski. Co więcej, rekomendacje wydane przez zagraniczne agencje HTA pozytywnie odnosiły się do finansowania leku Adcetris u wcześniej nieleczonych pacjentów z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (dwie instytucje: CADTH i HAS wykluczały subpopulację pacjentów z ALK+ z wynikiem IPI<2).</p>
<p>Opinia RP nr 165/2020 z dnia 6 lipca 2020 roku</p> <p>Opinia Prezesa AOTMiT nr 81/2020 z dnia 10 lipca 2020 roku</p>	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Adcetris (brentuximab vedotin) we wskazaniu: agresywny chłoniak z obwodowych limfocytów T CD30+ (ICD-10: C84.4).</p> <p>Uzasadnienie opinii: Głównym argumentem przemawiającym za niezasadnością finansowania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Adcetris (brentuksymab vedotin) we wskazaniu: agresywny chłoniak z obwodowych limfocytów T CD30+ (ICD-10: C84.4) jest brak jednoznacznych dowodów naukowych na skuteczności tej terapii u pacjentów z tym rozpoznaniem.</p>	<p>Opinia: AOTMiT, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 357) opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Adcetris (brentuksymab vedotin) we wskazaniu: agresywny chłoniak z obwodowych limfocytów T CD30+ (ICD-10: C84.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Uzasadnienie opinii: W opiniowanym przypadku wzięto pod uwagę fakt, że nie odnaleziono dowodów naukowych oceniających schemat leczenia przewidziany we wniosku, tj. leczenie skojarzone brentuksymabem vedotin z gemcytabiną oraz cytarabiną lub ze schematem HD-MTX/IV AC. Reasumując, głównym argumentem przemawiającym za niezasadnością finansowania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Adcetris (brentuksymab vedotin) we wskazaniu: agresywny chłoniak z obwodowych limfocytów T CD30+ (ICD-10: C84.4) jest brak jednoznacznych dowodów naukowych na skuteczność tej terapii u pacjentów z ww. rozpoznaniem.</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Opinia RP nr 398/2019 z dnia 9 grudnia 2019 roku</p> <p>Opinia Prezesa AOTMiT nr 109/2019 z dnia 13 grudnia 2019 roku</p>	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Adcetris (brentuksymab vedotin), we wskazaniu: ziarniniak grzybiasty (ICD-10: C84.0), pod warunkiem wykazania ekspresji antygenu CD30.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Ziarniniak grzybiasty należy do pierwotnych chłoniaków skóry z komórek T, zaliczanych do nowotworów z dojrzałych komórek T, będących chłoniakami niezziarninicznymi (chłoniakami nie-Hodgkina). Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia wnioskowana terapia dotyczy pacjenta dorosłego, który był leczony dotychczas innymi metodami: PUVA, metotreksat i beksaroten, brachyradioterapia (na pojedyncze zmiany). Dodać należy, że produkt leczniczy Adcetris w omawianym wskazaniu uzyskał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości i pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT. Zgodnie z informacją na stronie EMA u pacjentów z chłoniakiem skórnym T-komórkowym zaobserwowano klinicznie znaczącą korzyść, w porównaniu z leczeniem BX/MTX. EMA zauważyła ponadto, że ogólny profil bezpieczeństwa Adcetris był możliwy do zaakceptowania, a korzyści płynące ze stosowania Adcetris przewyższają ryzyko. Potencjalna technologia alternatywna - produkt leczniczy Poteligeo (mogamulizumab) jest zarejestrowany przez EMA we wnioskowanym w wskazaniu, jednak nie jest zalecany przez NCCN w końcowym stadium zaawansowania choroby, na którym może znajdować się pacjent wnioskujący o RDTL.</p>	<p>Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Adcetris (brentuksymab vedotin) we wskazaniu ziarniniak grzybiasty (ICD-10: C84.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych pod warunkiem wykazania ekspresji antygenu CD30.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin) we wskazaniu ziarniniak grzybiasty (ICD-10: C84.0). W ramach analizy klinicznej przedstawiono 1 randomizowane badanie kliniczne (ALCANZA) porównujące Brentuksymab vedotin (BV) z terapią standardową obejmującą beksaroten (BX) lub metotreksat (MTX) w populacji ze skórnym chłoniakiem z komórek T (ziarniniak grzybiasty i pierwotny skórnym chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T). Zgodnie z uzyskanymi wynikami wnioskowana terapia wykazała statystycznie istotną przewagę względem komparatora w zakresie: odsetka długotrwałych odpowiedzi trwających co najmniej 4 miesiące, odsetka odpowiedzi na leczenie, czasu do następnego leczenia, przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia wolnego od zdarzeń. Odnalezione wytyczne kliniczne potwierdzają zasadność stosowania wnioskowanej interwencji. Powyższe wnioskowanie jest zgodne z pozytywną Rekomendacją nr 46/2019 z dnia 10 czerwca 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Adcetris (brentuksymab vedotin) w ramach programu lekowego: „Brentuksymab vedotin w leczeniu skórnego chłoniaka T-komórkowego (ICD-10: C84)”.</p>
<p>Stanowisko RP nr 93/2019 z dnia 14 października 2019 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 91/2019 z dnia 18 października 2019 roku</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Adcetris (brentuximab vedotin) w ramach programu lekowego „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”, w ramach istniejącej grupy limitowej 1142.0 Brentuksymab</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T).</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>vedotin i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Zarejestrowane wskazania do stosowania brentuksymab vedotin to m.in.: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarnicznym CD30+. Pojedyncze randomizowane badanie kliniczne, o niskim ryzyku błędu systematycznego, wskazuje na istotne wydłużenie czasu do progresji choroby w populacji otrzymującej brentuksymab vedotin, w porównaniu z placebo.</p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii. W ramach analizy klinicznej przedstawiono 1 randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne (AETHERA), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo brentuksymabu vedotin (BV) z placebo (PLC), wśród dorosłych pacjentów po autologicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych z obecnością co najmniej jednego czynnika zwiększającego ryzyko progresji po przeszczepie. Badanie to wykazało, że stosowanie BV vs PLC wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji. W ramach najnowszych wytycznych klinicznych brentuksymab vedotin jest zalecany do zastosowania jako terapia podtrzymująca po autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych w przypadku wysokiego ryzyka nawrotu chłoniaka Hodgkina. Wszystkie rekomendacje refundacyjne wydane po zarejestrowaniu wnioskowanego wskazania były pozytywne. Zwracano w nich głównie uwagę, na skuteczność i bezpieczeństwo brentuksymab vedotin.</p>
<p>Opinia RP nr 132/2019 z dnia 20 maja 2019 roku</p> <p>Opinia Prezesa AOTMiT nr 38/2019 z dnia 24 maja roku</p>	<p>Opinia:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Adcetris (brentuximab vedotin) we wskazaniu: układu chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T CD30+ (ICD-10: C84.5) u pacjenta z przeciwwskazaniami do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych, pod warunkiem udokumentowania nawrotu choroby lub oporności na dotychczas stosowane leczenie.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Wnioskowana technologia jest zarejestrowana jako lek sierocy w chłoniaku Hodgkina, chłoniaku anaplastycznym z dużych komórek, chłoniaku skórny T-komórkowy. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została pozytywnie oceniona przez EMA na etapie rejestracji w ramach wskazania „leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (sALCL)”, które obejmuje wnioskowane wskazanie. Wydaje się, że może być ona szczególnie korzystna w subpopulacji pacjentów z ekspresją ALK+. Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne, identyfikacja alternatywnej interwencji, która mogłaby stanowić aktywne leczenie</p>	<p>Opinia:</p> <p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Adcetris (brentuximab vedotin), we wskazaniu: układu chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T CD30+ (ICD-10: C84.5) z przeciwwskazaniami do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Wyniki badań dotyczących skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii są spójne z wynikami badań w zakresie skuteczności klinicznej BV. Odnalezione wytyczne kliniczne (amerykańskie i włoskie) rekomendują zastosowanie brentuksymabu vedotin we wnioskowanym wskazaniu.</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	nie w warunkach polskich nie była możliwa. Wobec powyższego jako prawdopodobny komparator przyjęto BSC. Nie zidentyfikowano również leków generycznych.	
<p>Stanowisko RP nr 48/2019 z dnia 10 czerwca 2019 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 46/2019 z dnia 10 czerwca 2019 roku</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Adcetris (brentuximabum vedotinum) w ramach programu lekowego „Brentuksymab Vedotin w leczeniu skórno-łoniaka T-komórkowego (ICD-10: C84)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości proponuje [fragment zaczerpnięty]. Rada uważa, że wnioskowany program powinien być połączony w jeden z istniejącym programem B.77.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Randomizowane badanie kliniczne AL-CANZA wykazało znaczący wzrost odpowiadzi na leczenie w grupie BX w stosunku do grupy leczonej beksarotenenem (BX) lub metotretksatem (MTX). Do głównych argumentów decyzji należały Dowody naukowe i stosowanie zawężone do rzadkich sytuacji klinicznych (ok 100 chorych rocznie).</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin) w ramach programu lekowego: „Brentuksymab vedotin w leczeniu skórno-łoniaka T-komórkowego (ICD-10: C84)” pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka obniżającego koszt stosowania wnioskowanej terapii.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka obniżającego koszt stosowania wnioskowanej terapii. Powyższe wnioskowanie odnajduje potwierdzenie w rekomendacjach refundacyjnych gdzie większość z nich pozytywnie odnosiła się do finansowania wnioskowanej technologii.</p>
<p>Opinia RP nr 217/2017 z dnia 24 lipca 2017 roku</p>	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne wprowadzenie zmian w schemacie dawkowania leku Adcetris (Brentuximabum vedotinum) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)” poprzez zróżnicowanie opisu dawkowania w zależności od wieku pacjentów.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Zapisy zarówno aktualnego, jak i proponowanego programu lekowego nie zawierają kryteriów dot. wieku chorych kwalifikujących się do leczenia, umożliwiając tym samym zastosowanie brentuksymabu vedotin niezależnie od wieku pacjenta. W związku z powyższym wnioskowana technologia może być stosowana w populacji szerszej niż określa to status rejestracyjny leku, tj. także w populacji pediatrycznej (pacjenci poniżej 18 r.ż). Analiza aktualnego piśmiennictwa pozwoliła zidentyfikować jeden opis przypadku uzyskania pełnej remisji oraz analizą bazy Cochrane, z 2016, która wykazała, że nie odnaleziono badań oceniających skuteczność i wpływ na jakość życia stosowania przeciwciałami monoklonalnymi w leczeniu chłoniaków u</p>	-

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>dzieci. Dwóch polskich ekspertów klinicznych opowiada się za pozytywną opinią o zmianie dawkowania.</p>	
<p>Stanowisko RP nr 136/2015 z dnia 26 października 2015 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 83/2015 z dnia 28 października 2015 roku</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin) we wskazaniach: 1. leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarnicznym (chłoniakiem Hodgkina) CD30+: po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy autologiczny przeszczep komórek macierzystych lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia, 2. leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek, w ramach programu lekowego: „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”, pod warunkiem sprecyzowania zapisów programu lekowego, zgodnie z uwagami przedstawionymi w uzasadnieniu stanowiska. Rada, jednocześnie, nie akceptuje proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Analizy farmakoeconomiczne wykazały, że inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności dla stosowania leku Adcetris w omawianych wskazaniach tylko w optymistycznych wariantach analiz nie przekraczałby progu przyjmowanego dla technologii efektywnych kosztowo w Polsce i tylko przy założeniu, że stosowany by był instrument dzielenia ryzyka. Rada zwraca, ponadto, uwagę na nieprecyzyjne zapisy proponowanego programu lekowego. W szczególności zapis przyjmujący za kryterium kwalifikacji chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku pozwalałby stosować brentuksymab jako leczenie konsolidujące, to jest we wskazaniu niezgodnym z przeprowadzonymi analizami farmakoeconomicznymi.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin) we wskazaniu: Choroba Hodgkina, pod warunkiem doprecyzowania kryteriów włączenia do programu lekowego, zgodnie z którymi będą to dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarnicznym CD30+ po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (ASCT) szpiku lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia, u których nastąpiła progresja choroby.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe dla brentuksymabu vedotin, uważa za zasadne jego finansowanie ze środków publicznych tylko w jednym ze wskazań objętych proponowanym programem lekowym, tj. chorobie Hodgkina. Należy mieć przy tym na uwadze, że kryteria proponowanego programu lekowego nie wprowadzają ograniczeń wiekowych dla stosowania brentuksymabu vedotin, natomiast przedstawione dowody nie umożliwiają oceny skuteczności terapii w populacji pediatrycznej, zaś zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Adcetris, lek został zarejestrowany do stosowania w populacji pacjentów dorosłych. Warunkiem pozytywnej decyzji refundacyjnej dla brentuksymabu vedotin w chorobie Hodgkina powinno być zawężenie populacji objętej programem lekowym do osób dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina, wymagających leczenia w stanie progresji choroby po przeszczepieniu), wobec czego konieczne jest sprecyzowanie kryteriów kwalifikacji do terapii w tym zakresie. Jednocześnie, Prezes nie widzi uzasadnienia dla finansowania ze środków publicznych brentuksymabu vedotin u pacjentów z układowym anaplastycznym chłoniakiem z dużych komórek.</p>
<p>Stanowisko RP nr 150/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 96/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 roku</p>	<p>Stanowisko: Rada uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Adcetris (brentuksymab vedotin) we wskazaniu „Leczenie chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”, w ramach proponowanego programu lekowego.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Adcetris, brentuksymab vedotin w ramach programu lekowego: „Leczenie chłoniaków CD 30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”. Uzasadnienie rekomendacji:</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Adcetris (brentuximab vedotin), stosowany w przypadku nawrotu po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku, wykazuje aktywność kliniczną w leczeniu dorosłych chorych na chłoniaka Hodgkina i chłoniaki anaplastyczne z dużych komórek T, wykazujących ekspresję CD30. Miarą tego jest stosunkowo wysoki odsetek całkowitych i częściowych odpowiedzi klinicznych. Jednocześnie, w omawianym wskazaniu, nie udokumentowano przewagi stosowania brentuximabu vedotin nad schematami chemioterapii, stosowanymi w przypadku nawrotu, bądź chemioterapią wspomaganą powtórny przeszczepem (autologicznym lub allogenicznym) w zakresie czasu do progresji, przeżyć całkowitych bądź jakości życia. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań nie dokumentują też by brentuximab vedotin pozwalał na trwałe wyleczenie choroby. Analiza farmakoekonomiczna wskazuje, że w warunkach polskich koszt stosowania brentuximabu vedotin znacznie przekracza próg przyjmowany dla technologii efektywnych kosztowo. Wątpliwości dotyczące niektórych zapisów proponowanego Programu Lekowego zawarto w dodatkowych uwagach Rady.</p>	<p>Adcetris (brentuximab vedotin) wykazuje aktywność kliniczną w leczeniu dorosłych chorych na chłoniaka Hodgkina i chłoniaki anaplastyczne z dużych komórek T, wykazujących ekspresję CD30, w tym w przypadku nawrotu/oporności po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku. Miarą tego jest stosunkowo wysoki odsetek całkowitych i częściowych odpowiedzi klinicznych. Jednocześnie, w omawianym wskazaniu, nie udokumentowano przewagi stosowania brentuximabu vedotin nad schematami chemioterapii, stosowanymi w przypadku nawrotu, bądź chemioterapią wspomaganą powtórny przeszczepem (autologicznym lub allogenicznym) w zakresie czasu do progresji, przeżyć całkowitych bądź jakości życia. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań nie dokumentują też by brentuximab vedotin pozwalał na trwałe wyleczenie choroby. Analiza farmakoekonomiczna wskazuje, że w warunkach polskich koszt stosowania brentuximabu vedotin znacznie przekracza próg przyjmowany dla technologii efektywnych kosztowo. Produkt leczniczy Adcetris uzyskał warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej w październiku 2012 roku. Nie jest wystarczająco jasno określony sposób dawkowania wnioskowanego produktu (ile cykli leczenia należy podawać pacjentom w celu uzyskania trwałej odpowiedzi). Ponadto krótki okres dostępności leku na rynku ogranicza ilość opublikowanych dowodów naukowych i możliwość wiarygodnego wnioskowania w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych (przeżycia całkowitego (OS). W odniesieniu do zapisów proponowanego programu lekowego odnotowano szereg zastrzeżeń.</p>

Tab. 20. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia chłoniaka Hodgkina preparatami innymi niż Adcetris®.

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko RP nr 69 i 70 z dnia 10 lipca 2017 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 43/2017 z dnia 12 lipca 2017 roku</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (nivolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem nivolumabu (ICD-10 C 81)”. Uzasadnienie stanowiska: Do leczenia nivolumabem kwalifikują się chorzy na chłoniaka Hodgkina po niepowodzeniu terapii brentuksymabem vedotin, stosowanym po nieskutecznym auto-</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo, nivolumab, w ramach programu lekowego "leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaku Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C81)". Uzasadnienie rekomendacji: Brak jest badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu z leczeniem standardowym wskazanym, jako refundowany komparator we wnioskowanej populacji chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>logicznym przeszczepieniu komórek macierzystych (auto ASCT). W Polsce co roku powyższą technologię stosuje się w około 40 przypadków. Brak jest wysokiej jakości badań RCT, oceniających leczenie niwolumabem. Wątpliwości co do stosowania Opdivo przedstawiła również EMA (Europejska Agencja Leków, ang. European Medicines Agency). Zastrzeżenia dotyczą bezpieczeństwa pacjentów w przypadkach następowo wykonywanych przeszczepów allogenicznych. Wg. oceny IQWiG brak jest wartości dodanej ze stosowania niwolumabu. Nawet przy uwzględnieniu mechanizmu podziału ryzyka, terapia jest nieefektywna kosztowo. Lek jest stosowany jedynie w 6 krajach, w tym w jednym o podobnym do Polski PKB per capita.</p>	<p>chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin. Przedstawiono zestawienie wyników dla niwolumabu oraz dla leczenia standardowego, ale wnioskowanie na tej podstawie jest ograniczone. Niwolumab nie jest terapią kosztowo-użyteczną w żadnym z testowanych wariantów analizy wrażliwości. Wyniki analizy inkrementalnej analizy wpływu na budżet płatnika publicznego wskazują, że finansowanie niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w każdym z dwóch lat programu niezależnie od zastosowania umowy podziału ryzyka.</p>
<p>Opinia RP nr 241/2016 z dnia 8 sierpnia 2016 roku</p>	<p>Opinia Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją Noxafil (posaconazolom) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Ze względu na brak (chłoniaki złośliwe i nowotwory lite) lub niski (ALL) poziom przedstawionych dowodów (opisy przypadków), ocena skuteczności klinicznej pozakonazolu we wnioskowanych wskazaniach jest obciążona dużą niepewnością. W odnalezionych rekomendacjach nie odnaleziono oddzielnych zaleceń dla pacjentów pediatrycznych z chłoniakami złośliwymi i nowotworami litymi. Należy jednak zwrócić uwagę, iż w trakcie leczenia chłoniaków złośliwych (podobnie jak większości nowotworów hematologicznych) stosuje się przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych krwi. Dowody naukowe słabej jakości oraz rekomendacje kliniczne potwierdzają opcjonalną wartość terapeutyczną posakonazolu we wnioskowanym wskazaniu u dzieci powyżej 13 r.ż.</p>	<p>-</p>
<p>Opinia RP nr 230/2015 z dnia 16 listopada 2015 roku</p>	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Myocet (doksorubicyna) przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj: nowotwory u pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.</p> <p>Uzasadnienie opinii:</p>	<p>-</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Doksorubicyna jest jednym z podstawowych środków stosowanych w schematach wielolekowych leczenia nowotworów w tym chłoniaków. Postać liposomalna tego leku zapewnia dłuższą ekspozycję komórek nowotworowych na działanie tego preparatu oraz zmniejsza toksyczność w szczególności kardiotoxyczność (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2013 oraz stanowisko eksperckie 2013). Wg amerykańskich rekomendacji klinicznych (NCCN 2015) dotyczących chłoniaków nieziarnicznych, zasadne jest użycie liposomalnej doksorubicyny u pacjentów z niską frakcją wyrzutową lewej komory. W analizie klinicznej AOTMiT uwzględniono 2 badania kliniczne: Jurczak 2013 i Mian 2014, retrospektywne kohortowe z jednoczesną grupą kontrolną. W badaniu Jurczak 2013 wykazano, iż u 20% pacjentów przyjmujących doksorubicynę zdiagnozowano kardiotoxyczność, która nie była obserwowana u pacjentów przyjmujących postać liposomalną tego leku. Podsumowując, w przypadku braku możliwości leczenia doksorubicyną konwencjonalną zastosowanie postaci liposomalnej, pomimo niewielkiej ilości danych klinicznych o ograniczonej wiarygodności, może umożliwić uzyskanie zamierzonej efektywności klinicznej u pacjentów chorujących na chłoniaki.</p>	
<p>Opinia RP nr 206/2015 z dnia 28 września 2015 roku</p>	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uznaje za zasadną dalszą refundację w katalogu chemioterapii leku MabThera (rituximabum) we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C81.0 choroba Hodgkina, przewaga limfocytów, C85 Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego, C85.0 Mięsak limfatyczny, C85.1 Chłoniak z komórek B, nieokreślony, C85.7 Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego, C85.9 Chłoniak nieziarniczny, nieokreślony, C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczną, C91.1 Przewlekła białaczka limfocytowa, C91.4 Białaczka włochatokomórkowa (hairy-cell). Jednocześnie, Rada Przejrzystości uznaje za niezasadną dalszą refundację leku MabThera (rituximabum) we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C91.2 Podostra białaczka limfocytowa, C91.3 Białaczka prolimfocytowa, C91.5 Białaczka dorosłych z komórek T, C91.7 Inna białaczka limfatyczna, C91.9 Białaczka limfatyczna nieokreślona. Uzasadnienie opinii (C81.0 - choroba Hodgkina, przewaga limfocytów): W klasyfikacji chłoniaka Hodgkina wyróżnia się 2 podstawowe typy choroby:</p>	-

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>klasyczny (cHL, classical Hodgkin Lymphoma), obejmujący niemal 95% przypadków, oraz znacznie rzadszy (5%) – guzkowy z przewagą limfocytów (NLPHL, Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma). Kod C81.0 w klasyfikacji ICD-10 odpowiada tej rzadszej postaci choroby. Cechą charakterystyczną NLPHL jest (w odróżnieniu od cHL) ekspresja antygenu CD20 co stanowiło przesłankę dla stosowania w tej jednostce chorobowej rytuksymabu. Skuteczność stosowania rytuksymabu w NLPHL oceniana była w badaniach jednoramiennych, bez grupy kontrolnej. W badaniach tych odnotowywano bardzo wysoki odsetek odpowiedzi sięgający 100%. We wszystkich odnalezionych badaniach uzyskiwano też zadowalające przeżycia całkowite chorych (nie oszacowano mediany przeżycia). Bezpieczeństwo stosowania leku jest dobrze poznane. Rekomendacje kliniczne PTOK i ASH zalecają stosowanie rytuksymabu u chorych na NLPHL.</p>	
<p>Stanowisko RP nr 191/2014 z dnia 23 czerwca 2014 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 155/2014 z dnia 23 czerwca 2014 roku</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie rytuksymabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów C81.1 (stwardnienie guzkowe), C81.7 (inna choroba Hodgkina), C81.9 (choroba Hodgkina nieokreślona), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Rada Przejrzystości uprzednio zajęła stanowisko (nr 27/2012 z dnia 28 maja 2012 r) uznając, że przez dwa lata zasadne jest utrzymanie w wykazie świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia „Podanie rytuksymabu w leczeniu choroby Hodgkina”. W uzasadnieniu stwierdzono wówczas, że mimo braku przekonujących dowodów naukowych, należy zachować możliwość leczenia wyselekcjonowanej i wąskiej grupy chorych na ziarnicę złośliwą, dla których z różnych przyczyn medycznych nie ma innej opcji terapeutycznej. Obecnie stanowisko Rady Przejrzystości dotyczy rozszerzeń kodów ICD-10: C81.1, C81.7 i C81.9. Brak jest przekonujących dowodów klinicznych wskazujących na skuteczność rytuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodów C81.1 (choroba Hodgkina, stwardnienie guzkowe). Nie znaleziono dowodów naukowych w odniesieniu do kodu C81.7 (inna choroba Hodgkina) i C81.9 (choroba Hodgkina)</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie rytuksymabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów C81.1 (stwardnienie guzkowe), C81.7 (inna choroba Hodgkina), C81.9 (choroba Hodgkina nieokreślona), realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie rytuksymabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów C81.1 (stwardnienie guzkowe), C81.7 (inna choroba Hodgkina), C81.9 (choroba Hodgkina nieokreślona), realizowanego w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną rytuksymab stosowany jest w terapii choroby Hodgkina, poza obecnie obowiązującymi wskazaniami. Brak jest przekonujących dowodów klinicznych wskazujących na skuteczność rytuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodów C81.1 (choroba Hodgkina, stwardnienie guzkowe). Nie znaleziono dowodów naukowych w odniesieniu do kodu C81.7 (inna choroba Hodgkina) i C81.9 (choroba Hodgkina nieokreślona). Rytuksymab nie jest wymieniany w zaleceniach towarzystw naukowych w wyżej wymienionych wskazaniach.</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko RP nr 160/2014 z dnia 26 maja 2014 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 138/2014 z dnia 26 maja 2014 roku</p>	<p>nieokreślona). Rytuksymab nie jest również wymieniany w zaleceniach towarzyszących naukowych w wyżej wymienionych wskazaniach.</p> <p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C81.9 (choroba Hodgkina, nieokreślona), C83.9 (rozłany chłoniak nieziarniczny, nieokreślony), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego doksorubicynę liposomalną pegylowaną, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Doksorubicyna liposomalna pegylowana jest znacząco mniej kardiotoxyczna od samej doksorubicyny (van Dalen E C i wsp. . Different anthracycline derivatives for reducing cardio toxicity in cancer patients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010: CD005006. DO I: 10.1002/ 14651858. CD0 05 00 6. pub 4.). Lekarze mają dlatego podstawę, aby u chorych z uszkodzonym mięśniem sercowym rozważyć zastosowanie doksorubicyny liposomalnej. Zastosowanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej we wskazaniu C81.9 (choroba Hodgkina, nieokreślona) i C83.9 (rozłany chłoniak nieziarniczny, nieokreślony) znajduje oparcie w dedykowanych badaniach klinicznych. Przeprowadzony przegląd wytycznych praktyki klinicznej wykazał brak rekomendacji odnoszących się bezpośrednio do wskazania ICD-10: C81.9 (choroba Hodgkina, nieokreślona).</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C81.9 (choroba Hodgkina, nieokreślona) i C83.9 (rozłany chłoniak nieziarniczny, nieokreślony).</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C81.9 (choroba Hodgkina, nieokreślona) i C83.9 (rozłany chłoniak nieziarniczny, nieokreślony), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Dostępne dane naukowe w postaci jednoramiennych badań i opisów przypadków nie uzasadniają stosowania tej terapii w rozpatrywanych wskazaniach. Nieliczne z odnalezionych rekomendacji klinicznych wymieniają stosowanie doksorubicyny w leczeniu chłoniaka Hodgkina, nie wskazując przy tym czy stosowana powinna być doksorubicyna konwencjonalna, liposomalna pegylowana czy liposomalna niepegylowana. W odniesieniu do terapii chłoniaków nieziarnicznych rozlanych doksorubicyna rekomendowana jest w ramach złożonych schematów chemioterapii. Rekomendacje nie precyzują rodzaju stosowanej doksorubicyny, jedynie w jednym przypadku (ESMO 2012) pojawia się wzmianka o substytucji doksorubicyny etopozydem lub doksorubicyną liposomalną (bez wskazania czy dotyczy pegylowanej) u pacjentów po 80 r.ż, z dysfunkcją serca. Brak wiarygodnych dowodów naukowych uniemożliwia przeprowadzenie analizy ekonomicznej i wskazania inkrementalnego kosztu za dodatkowy LYG lub QALY.</p>
<p>Stanowisko RP nr 43/2014 z dnia 28 stycznia 2014 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 39/2014 z dnia 28 stycznia 2014 roku</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C81 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Nie odnaleziono rekomendacji ani mocnych dowodów naukowych potwierdzających zasadność stosowania lenalidomidu we wskazaniu C81 (choroba Hodgkina).</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C81.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, za nieuzasadnione finansowanie ze środków publicz-</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Przesłanek do stosowania tej technologii wobec możliwości wykorzystania szeregu komparatorów o udokumentowanej skuteczności, nie przedstawiają w swoich opiniach także eksperci. Podmiot odpowiedzialny w porozumieniu z EMA i URPL wydał komunikaty niezalecające stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach z wyjątkiem badań klinicznych. Również FDA i Prescrire zaleca ostrożne stosowanie lenalidomidu w niezarejestrowanych wskazaniach.</p>	<p>nych terapii obejmującej podanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C81. Nie odnaleziono rekomendacji ani mocnych dowodów naukowych potwierdzających zasadność stosowania lenalidomidu we wskazaniu C81 (choroba Hodgkina). Przesłanek do stosowania tej technologii wobec możliwości wykorzystania szeregu komparatorów o udokumentowanej skuteczności nie przedstawiają w swoich opiniach także eksperci. Podmiot odpowiedzialny w porozumieniu z EMA i URPL wydał komunikaty niezalecające stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach z wyjątkiem badań klinicznych. Również FDA i Prescrire zaleca ostrożne stosowanie lenalidomidu w niezarejestrowanych wskazaniach.</p>
<p>Stanowisko RP nr 266/2013 z dnia 30 grudnia 2013 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 182/2013 z dnia 30 grudnia 2013 roku</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją leku Mozobil (plerixafor) w ramach programu lekowego: „Pteryksafor w skojarzeniu z G-CSF dla zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia tym pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek innymi metodami jest niewystarczająca (ICD-10: C81-85, C90)”.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Rada nie neguje wyników badań naukowych, wskazujących na skuteczność pteryksaforu w mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych, ale uważa, że efektywność kosztowa stosowania tego preparatu w populacjach chorych z wymienionymi wskazaniami, analizowanych w ramach badań randomizowanych, jest niewystarczająca. Rada nie znajduje również uzasadnienia dla utworzenia odrębnego programu lekowego wyłącznie dla stosowania pteryksaforu, który stanowi jedynie element w skojarzonym leczeniu mającym na celu lepszą mobilizację HSC u chorych, u których była ona niewystarczająca przy zastosowaniu innych schematów terapeutycznych.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją leku Mozobil (plerixafor) w ramach programu lekowego: „Pteryksafor w skojarzeniu z G-CSF dla zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia tym pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek innymi metodami jest niewystarczająca (ICD10: C81-85, C90)”.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości nie neguje wyników badań naukowych, wskazujących na skuteczność pteryksaforu w mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych, ale uważa, że efektywność kosztowa stosowania tego preparatu w populacjach chorych z wymienionymi wskazaniami, analizowanych w ramach badań randomizowanych, jest niewystarczająca. Niezasadne jest tworzenie odrębnego programu lekowego wyłącznie dla stosowania pteryksaforu, który stanowi jedynie element w skojarzonym leczeniu mającym na celu lepszą mobilizację HSC u chorych, u których była ona niewystarczająca przy zastosowaniu innych schematów terapeutycznych.</p>
<p>Stanowiska RP nr 26, 40 i 43/2014 z dnia 27 i 18 stycznia 2014 roku</p> <p>Rekomendacje Prezesa AOTMiT nr 20,36 i 39/2014 z dnia 27 i 28 stycznia 2014 roku</p>	<p>Stanowiska: Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w ostrych białaczkach limfoblastycznych (ICD-10 C91.0) w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, - w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach 	<p>Rekomendacje: Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie lenalidomidu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna),

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>świadczenia chemioterapii niestandardowej”,</p> <p>- w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C81 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska (ICD-10: C81):</p> <p>Nie odnaleziono rekomendacji ani mocnych dowodów naukowych potwierdzających zasadność stosowania lenalidomidu we wskazaniu C81 (choroba Hodgkina). Przesłanek do stosowania tej technologii wobec możliwości wykorzystania szeregu komparatorów o udokumentowanej skuteczności, nie przedstawiają w swoich opiniach także eksperci. Podmiot odpowiedzialny w porozumieniu z EMA i URPL wydał komunikaty niezalecające stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach z wyjątkiem badań klinicznych. Również FDA i Prescrire zaleca ostrożne stosowanie lenalidomidu w niezarejestrowanych wskazaniach.</p>	<p>- w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie lenalidomidu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1,</p> <p>- w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C81.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji (ICD-10: C81):</p> <p>Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, za nieuzasadnione finansowanie ze środków publicznych terapii obejmującej podanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C81. Nie odnaleziono rekomendacji ani mocnych dowodów naukowych potwierdzających zasadność stosowania lenalidomidu we wskazaniu C81 (choroba Hodgkina). Przesłanek do stosowania tej technologii wobec możliwości wykorzystania szeregu komparatorów o udokumentowanej skuteczności nie przedstawiają w swoich opiniach także eksperci. Podmiot odpowiedzialny w porozumieniu z EMA i URPL wydał komunikaty niezalecające stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach z wyjątkiem badań klinicznych. Również FDA i Prescrire zaleca ostrożne stosowanie lenalidomidu w niezarejestrowanych wskazaniach.</p>
<p>Opinia RP nr 298/2013 z dnia 28 października 2013 roku</p>	<p>Opinia:</p> <p>Rada Przejrzystości wydaje pozytywną opinię dot. stosowania preparatu leku Levact (Bendamustinum hydrochloridum) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. w leczeniu opornych i nawrotowych chłoniaków Hodgkina, kod ICD-10: C81.</p> <p>Uzasadnienie opinii:</p> <p>Wyniki prospektywnego badania II fazy (Moskovitz, JCO 2013) oraz analizy retrospektywnej (Corazzelli, Br J Hematol 2013) wskazują na aktywność kliniczną i zadowalające bezpieczeństwo stosowania bendamustyny u chorych z nawrotowym i opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina. Zastosowanie bendamustyny stanowić może w tych sytuacjach klinicznych pomost dla wdrożenia procedur mogących prowadzić do wyleczenia lub długotrwałej remisji choroby (allogeniczny bądź autologiczny przeszczep szpiku kostnego).</p>	<p>-</p>
<p>Opinia RP nr 299/2013 z dnia 28 października 2013 roku</p>	<p>Opinia:</p> <p>Rada Przejrzystości wydaje pozytywną opinię dot. stosowania preparatu leku Mabthera (Rituximabum) w zakresie</p>	<p>-</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. w leczeniu chłoniaków Hodgkina bogatych w limfocyty (ang. Lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma), kod ICD-10: C81.0.</p> <p>Uzasadnienie opinii:</p> <p>Chłoniak Hodgkina bogaty w limfocyty charakteryzuje silniejsza, niż w przypadku innych podtypów chłoniaka Hodgkina, ekspresja antygenu CD20. Rituximab jest przeciwciałem monoklonalnym wiążącym się swoiście z antygenem CD20, co stanowić może przesłankę dla jego stosowania w przypadku chłoniaka Hodgkina bogatego w limfocyty. Doniesienia z piśmiennictwa mające głównie charakter badań pilotowych lub opisów serii przypadków potwierdzają, że zastosowanie Rituximabu w omawianym wskazaniu wykazuje istotną skuteczność kliniczną i zadowalające bezpieczeństwo.</p>	
<p>Opinia RP nr 284/2013 z dnia 21 października 2013 roku</p>	<p>Opinia:</p> <p>Rada Przejrzystości wydaje pozytywną opinię dot. stosowania preparatu Myocet (doxorubicin) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. w leczeniu chłoniaków, w przypadku współistnienia następujących czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowonaczyniowych: łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF=40-50%, umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej, ciężka arytmia komorowa, przebyta w przeszłości terapia doksorubicyną konwencjonalną, z wykorzystaniem dawki łącznej ≥ 200 mg/m², z uwzględnieniem wymienionych w zleceniu przeciwwskazań.</p> <p>Uzasadnienie opinii:</p> <p>Doksorubicyna konwencjonalna jest jednym z podstawowych środków stosowanych w schematach wielolekowych leczenia wielu nowotworów w tym także chłoniaków. Ograniczeniem stosowania doksorubicyny jest istotne ryzyko kardiotoksyczności, stanowiącej drugą przyczynę zgonu po progresji choroby wśród pacjentów z chłoniakami. Stosowanie innych schematów leczenia, nieopartych na doksorubicynie, według dostępnego piśmiennictwa, łączy się z obniżeniem efektywności klinicznej. przypadku braku możliwości leczenia doksorubicyną konwencjonalną, zastosowanie postaci liposomalnej (Myocet), pomimo niewielkiej ilości danych klinicznych, może umożliwić uzyskanie zamierzonej efektywności terapeutycznej przy istotnie</p>	-

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>obniżonym ryzyku występowania powikłań, w tym kardiotoksyczności. Ze względu na konieczność indywidualizacji kwalifikacji do leczenia preparatem liposomalnym doksorubicyny, zastosowaniem poza wskazaniami rejestracyjnymi oraz wyższymi kosztami leczenia w porównaniu z doksorubicyną konwencjonalną, finansowanie powinno odbywać się w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p>	
<p>Stanowisko RP nr 76/2014 z dnia 25 lutego 2014 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 65/2014 z dnia 25 lutego 2014 roku</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie ze świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie interferonu α-2a w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwory złośliwe uznane lub podejrzane jako pierwotne tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych, choroba Hodgkina (ICD10: C81).</p> <p>Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego interferon α-2a, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Spośród 11 odnalezionych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia stosowanego w chorobie Hodgkina, żadna nie odnosiła się do stosowania interferonu α-2a w przedmiotowym wskazaniu. Brak jest też prac klinicznych które zadawalająco dokumentowałyby skuteczność takiego postępowania. W przypadku chorych na mastocytozę układową, która zaliczana jest do guzów złośliwych z komórek tucznych, dowody naukowe o niskiej jakości przemawiają za skutecznością kliniczną stosowania interferonu α-2a. Znajduje to odzwierciedlenie w wielu rekomendacjach klinicznych, w tym w zaleceniach Polskiej Unii Onkologii.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie interferonu alfa-2a we wskazaniu określonym kodem ICD10: C81 z rozszerzeniami - choroba Hodgkina.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że brak jest dowodów naukowych, które dokumentowałyby skuteczność interferonu α-2a w leczeniu choroby Hodgkina. Dodatkowo żadna z jedenastu odnalezionych międzynarodowych rekomendacji klinicznych dotyczących powyższego wskazania nie odnosiła się do stosowania wnioskowanej technologii.</p>
<p>Stanowisko RP nr 42/2014 z dnia 28 stycznia 2014 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 38/2014 z dnia 28 stycznia 2014 roku</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie bendamustyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C81 z rozszerzeniami, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, z jego ograniczeniem do uzasadnionych klinicznie przypadków, np. terapii pomostowej do planowanego przeszczepu komórek macierzystych u pacjentów, u których stwierdzono pierwotną lub wtórną oporność na wcześniej zastosowane schematy leczenia o potwierdzonej skuteczności. Zasadne wydaje się, aby cena</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie bendamustyny we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C81 z rozszerzeniami z jego ograniczeniem do uzasadnionych klinicznie przypadków, np. terapii pomostowej do planowanego przeszczepu komórek macierzystych u pacjentów, u których stwierdzono pierwotną lub wtórną oporność na wcześniej zastosowane schematy leczenia o potwierdzonej skuteczności.</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>opakowania leku zawierającego bendamustynę, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Nie odnaleziono rekomendacji ani mocnych dowodów naukowych potwierdzających zasadność stosowania bendamustyny we wskazaniu C81 (choroba Hodgkina) wraz z rozszerzeniami. Znanych jest szereg komparatorów dla wymienionej technologii o potwierdzonej skuteczności. Przesłanki do stosowania tej technologii wynikające z dowodów o słabej jakości naukowej odnaleziono jedynie w odniesieniu do nielicznych przypadków pierwotnie lub wtórnie opornych na wcześniej zastosowane schematy leczenia, wymagających wprowadzenia terapii pomostowej do planowanego przeszczepu komórek macierzystych, co podkreśla w swojej opinii także jeden z ekspertów. Liczba dotychczas wydawanych zgód na leczenie bendamustyną w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowych rozpoznaniach jest znikoma i nie przekracza 5 rocznie.</p>	<p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych terapii bendamustyną w rozpoznaniu ICD-10 C81 z rozszerzeniami (C81: Choroba Hodgkina, C81.0: Przewaga limfocytów, C81.1: Stwardnienie guzkowe, C81.2: Mieszanokomórkowa, C81.3: Zmniejszenie limfocytów, C81.7: Inna choroba Hodgkina, C81.9: Choroba Hodgkina nie określona). Wyniki badań Visani 2011, KrawczykKullis 2012 i Noesslinger 2013 wskazują na skuteczność schematu terapeutycznego BeEAM (bendamustyna z etopozydem, cytarabina i mefalanem) w leczeniu opornego/nawrotowego chłoniaka Hodgkina. Odnaleziona rekomendacja Brytyjskiego Komitetu ds. Hematologii, wydana w 2013 roku wskazała na możliwe zastosowanie bendamustyny w monoterapii, opierając swoją decyzję między innymi na badaniu Moskowitz 2013. Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego bendamustynę, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.</p>
<p>Opinia RP nr 224/2013 z dnia 22 lipca 2013 roku</p>	<p>Opinia:</p> <p>Rada Przejrzystości wyraża pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją we wskazaniach pozarejestrycyjnych leków zawierających substancję czynną gemcytabinę, stosowanych w chemioterapii, wymienionych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-18966-2/DJ/13 (w tym dla kodu ICD-10: C81 - ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina)). Rada proponuje ograniczenie refundacji do populacji chorych z nawrotami choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe oraz ograniczenie czasowe refundacji na okres 2 lat, a następnie ponowną weryfikację wskazań na podstawie dostępnych dowodów naukowych oraz pełnej analizy efektywności kosztowej interwencji.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Umiarkowanej jakości dowody naukowe wstępnie wskazują na skuteczność gemcytabiny, jako leku stosowanego w różnych połączeniach terapeutycznych, u chorych z ziarnicą złośliwą i różnymi postaciami chłoniaka niezziarniczego, opornych na dotychczas stosowane leczenie lub z nawrotem choroby po chemioterapii standardowej. Ze względu na ograniczone możliwości interwencji w tej grupie chorych zdaniem Rady zasadne jest</p>	<p>-</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>warunkowe objęcie refundacją stosowania gemcytabiny w wymienionych wskazaniach. Brak dostatecznej ilości randomizowanych badań klinicznych fazy III i IV stwarza konieczność ponownej weryfikacji dowodów naukowych. Jednocześnie, zdaniem Rady, brak jest dostatecznej ilości dowodów naukowych potwierdzających skuteczność gemcytabiny jako leku pierwszego rzutu w wyżej wymienionych wskazaniach.</p>	
<p>Stanowisko RP nr 27/2012 z dnia 28 maja 2012 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 19/2012 z dnia 28 maja 2022 roku</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie rytuksymabu w leczeniu choroby Hodgkina”.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Rada Przejrzystości rekomenduje zostawienie dotychczasowej możliwości stosowania leku w ramach świadczeń gwarantowanych realizowanych w zakresie programu chemioterapii niestandardowej. Produkt leczniczy Mabthera (rytuksymab) jest przeciwciałem monoklonalnym, stosowanym od lat 14, z zarejestrowanymi wskazaniami do leczenia chłoniaków nieziarniczych (NHL), reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) oraz przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL). Lek ten od 5-7 lat stosowany jest także w trybie off-label w leczeniu choroby Hodgkina. Z powodu małej liczby leczonych chorych kilka badań klinicznych III fazy ciągle trwa, ale przewiduje się ich zakończenie najpóźniej w okresie dwóch lat, co powinno ostatecznie rozwiązać terapeutyczny dylemat skuteczności i efektywności leku w chorobie Hodgkina. Rocznie w Polsce jest leczona bardzo niewielka, wybrana grupa chorych (najwyżej kilkunastu), a koszty refundacji kształtują się w granicach 1 miliona złotych rocznie. Zostawienie leku w ramach programu chemioterapii niestandardowej pozwoli na ewentualne leczenie wyselekcjonowanej i wąskiej grupy chorych, dla których z różnych przyczyn medycznych nie ma innej opcji terapeutycznej.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie rytuksymabu w leczeniu choroby Hodgkina”. Jednocześnie nie rekomenduje też zmiany jego sposobu finansowania.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości, nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej: „Podanie rytuksymabu w leczeniu choroby Hodgkina”. Rytuksymab (substancja czynna produktu leczniczego Mabthera®) jest przeciwciałem monoklonalnym anty CD20 zarejestrowanym we wskazaniu: leczenie chłoniaków nieziarniczych (NHL), reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) oraz przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL). Zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną rytuksymab stosowany jest także w terapii choroby Hodgkina, poza obecnie obowiązującymi wskazaniami rejestracyjnymi i jest obecnie refundowany w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Badania nad potwierdzeniem klinicznej efektywności rytuksymabu w przedmiotowym wskazaniu nadal trwają. W Polsce populacja chorych leczonych rytuksymabem w przedmiotowym wskazaniu w ramach TPZ „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” jest stosunkowo niewielka, a koszty refundacji kształtują się w granicach 1 miliona złotych rocznie. Dalsze finansowanie produktu leczniczego Mabthera® w ramach programu chemioterapii niestandardowej pozwoli na zastosowanie leczenia w wyselekcjonowanej i wąskiej grupie chorych, dla których z różnych przyczyn medycznych nie ma innej opcji terapeutycznej.</p>

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla brentuksymabu vedotin. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>
- Kanada - <http://www.cadth.ca>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia - <https://www.helsebiblioteket.no/helsebiblioteket>

W wyniku powyższego przeglądu odnaleziono dwie rekomendacje refundacyjne dla brentuksymabu vedotin (Adcetris®) w I linii leczenia pacjentów z chłoniakiem Hodgkina CD30+ w IV stopniu zaawansowania, stosowanym w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (AVD), wydane przez kanadyjską agencję CADTH oraz przez francuską agencję HAS, obie z 2020 roku. Kanadyjska agencja CADTH wydała pozytywną rekomendację refundacyjną dla preparatu Adcetris® w analizowanym wskazaniu, pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. Uwzględnione w analizie kanadyjskiej dane dla populacji ogólnej pochodzą z 3 lata obserwacji dla OS; w populacji w IV stadium z 2 lat obserwacji dla OS. Z kolei francuska agencja HAS wydała negatywną decyzję refundacyjną, ze względu na niewystarczającą korzyść kliniczną preparatu Adcetris® w porównaniu z dostępnymi terapiami alternatywnymi. Ocena we Francji opierała się na wynikach dla III i IV stadium zaawansowania (populacja ITT). Mediana czasu obserwacji dla OS (i mPFS) wynosiła 24,6 mies. (data cut-off: 20 kwietnia 2017 r.). W niniejszej AKL (dla IV stadium) wyniki dla OS pochodzą z 2- i 6-letniego okresu obserwacji.

Ze względu na brak wniosku złożonego przez podmiot odpowiedzialny brytyjska agencja NICE, szkocka agencja SMC oraz walijska agencja AWMSG odstąpiły od oceny preparatu Adcetris® w I linii leczenia pacjentów z chłoniakiem Hodgkina CD30+ w IV stopniu zaawansowania.

W Tab. 21 zebrano szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych rekomendacji.

Tab. 21. Rekomendacje refundacyjne dla brentuksymabu vedotin w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Rekomendacje refundacyjne		
CADTH (Kanada) 2020	Nie leczeni wcześniej pacjenci z chłoniakiem Hodgkina w IV stopniu zaawansowania, w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (AVD).	Komisja warunkowo rekomenduje objęcie refundacją preparatu Adcetris® w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (AVD) w leczeniu wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w IV stadium zaawansowania, jeśli spełniony zostanie następujący warunek: poprawa efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu.
HAS (Francja) 2020	I linia leczenia dorosłych pacjentów z chłoniakiem Hodgkina CD30+ w IV stopniu zaawansowania.	Rzeczywista korzyść kliniczna (SMR) preparatu Adcetris® została oceniona na niewystarczającą (fr. <i>insuffisant</i>) w porównaniu z dostępnymi terapiami alternatywnymi, co oznacza negatywną decyzję refundacyjną w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina CD30+ w IV stopniu zaawansowania w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (AVD).
Oceny w zakresie skuteczności klinicznej		
G-BA (Niemcy) 2019	I linia leczenia chłoniaka Hodgkina CD30+ w IV stopniu zaawansowania. w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (AVD).	G-BA odniósł się do korzyści wynikających z terapii preparatem Adcetris® przyjmowanym w skojarzeniu z AVD w porównaniu do terapii ABVD (schemat doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna) i określił liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia. G-BA przyjął, że liczba pacjentów wyniesie około 220 - 380 rocznie, a roczne koszty terapii na pacjenta mogą wynieść 91 443,52 €.
IQWiG (Niemcy) 2019	Dorośli pacjenci z nieleczonym wcześniej chłoniakiem Hodgkina CD30+ w IV stadium zaawansowania, w skojarzeniu z AVD.	Zakres liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia preparatem Adcetris® w ramach wnioskowanego wskazania oszacowano na 223 - 377. Roczny koszt terapii preparatem Adcetris® jednego pacjenta oszacowano na 114 522,65 €.
Brak rekomendacji ze względu na brak wniosku złożonego przez podmiot odpowiedzialny		
AWMSG (Walia) 2019	Dorośli pacjenci z nieleczonym wcześniej chłoniakiem Hodgkina CD30+ w IV stadium zaawansowania, w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (AVD).	Ze względu na brak przedłożenia wniosku przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, brentuksymab vedotin (Adcetris®) nie może zostać zatwierdzony do stosowania w ramach NHS Walii u dorosłych pacjentów z nieleczonym wcześniej chłoniakiem Hodgkina CD30+ w IV stadium zaawansowania, w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (AVD).
NICE (Wlk. Bryt.) 2019	Zaawansowany chłoniak Hodgkina wcześniej nieleczony.	NICE nie jest w stanie wydać zalecenia dotyczącego stosowania w ramach NHS brentuksymabu vedotin (Adcetris) w przypadku nieleczonego zaawansowanego chłoniaka Hodgkina u dorosłych, ponieważ firma Takeda nie przedstawiła stosowanych dowodów. Firma potwierdziła, że nie zamierza składać wniosku do oceny do czasu udostępnienia danych z kluczowego badania w tym wskazaniu w czerwcu 2021 r. Decyzja ta zostanie rozpatrzona, jeśli firma zdecyduje się złożyć wniosek.
SMC (Szkocja) 2019	Leczenie dorosłych pacjentów z nieleczonym wcześniej chłoniakiem	Ze względu na brak przedłożenia wniosku przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	Hodgkina CD30+ w IV stadium zaawansowania, w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną.	do obrotu brentuksymab vedotin nie jest zalecany do stosowania w ramach szkockiego NHS.

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81) są:

- W ramach programu lekowego B.77 „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”: niwolumab w monoterapii opornego lub nawrotowego chłoniaka Hodgkina (brentuksymab vedotin w monoterapii, obok niwolumabu, również stanowi technologię refundowaną w tym wskazaniu);
- W ramach katalogu chemioterapii:
 - siarczan bleomycyny,
 - karboplatyna,
 - chlorambucyl,
 - cisplatyna,
 - cyklofosfamid,
 - cytarabina,
 - dakarbazyna,
 - doksorubicyna,
 - doksorubicyna liposomalna,
 - epirubicyna,
 - etopozyd,
 - fludarabina,
 - gemcytabina (w przypadku pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe),
 - hydroksykarbamid,
 - ifosfamid,
 - melfalan,
 - merkaptopuryna,
 - metotreksat,
 - oksaliplatyna,
 - rytuksymab,
 - winkrystyna,

- winorelbina,
- hydrochlorek bendamustyny (w przypadku pacjentów z nawrotem choroby lub z opornością na leczenie),
- pleryksafor.

4 Komparator

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ 2021).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię” (AOTMiT 2016).

Dla omawianej interwencji (brentuksymab vedotin - Adcetris®) komparator stanowić będzie schemat ABVD (doksorubicyna - A, bleomycyna - B, winblastyna - V i dakarbazyna - D).

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym brentuksymabu vedotin, ujętym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Adcetris®: stosowanie u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z chłoniakiem ziarnicznym (chłoniakiem Hodgkina, ang. *Hodgkin's lymphoma*) CD30+ w IV stadium zaawansowania choroby w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (AVD).

Obecnie w Polsce pacjenci z chłoniakiem Hodgkina mogą być leczeni w ramach programu lekowego B.77 „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”. Program lekowy B.77 obejmuje stosowanie brentuksymabu vedotin i niwolumabu wyłącznie w monoterapii w populacji chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka Hodgkina.

W ramach katalogu chemioterapii obecnie w Polsce w leczeniu pacjentów z chłoniakiem Hodgkina (ICD-10: C81) finansowanych jest 24 substancji czynnych: siarczan bleomycyny, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, gemcytabina, hydroksykarbamid, ifosfamid, melfalan, merkaptopuryna, metotreksat, oksaliplatyna, rytuksymab, winkrystyna, winorelbina, hydrochlorek bendamustyny, pleryksafor.

Wskazanie wnioskowanego brentuksymabu vedotin (w skojarzeniu ze schematem AVD) obejmuje pacjentów w IV stadium zaawansowania choroby wcześniej nieleczonych tj. pierwszą linię leczenia HL. W związku z powyższym obecny w programie lekowym B.77 niwolumab wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu opornego lub nawrotowego chłoniaka Hodgkina nie może stanowić komparatora dla ocenianej interwencji.

W najnowszych wytycznych klinicznych na 2023 rok, opublikowanych przez *National Comprehensive Cancer Network* preferowanymi opcjami leczenia chłoniaka Hodgkina w III-IV stopniu zaawansowania są: ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna) oraz brentuksymab vedotin (BV) w skojarzeniu z AVD (doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną). Zarówno w polskich (PTOK) jak i europejskich (ESMO) wytycznych klinicznych, opublikowanych odpowiednio w 2020 i 2018 roku, w I linii leczenia pacjentów z CHL w IV stopniu zaawansowania rekomendowane są dwa schematy: ABVD i eBEACOPP (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna (inaczej doksorubicyna), cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, pred-

niozn, G-CSF), zazwyczaj w skojarzeniu z radioterapią na zmiany resztkowe lub okolice pierwotnie zajęte, przy czym schematu BEACOPP nie należy podawać pacjentom >60 r.ż. W wytycznych NCCN na 2023 rok schemat BEACOPP zalecany jest wyłącznie w pewnych okolicznościach tj. u wybranych pacjentów, jeśli międzynarodowy wynik prognostyczny (IPS) ≥ 4 oraz wiek nie przekracza 60 lat. Według wytycznych brytyjskich BSH 2022 pacjenci z zaawansowanym stadium HL również powinni być początkowo leczeni ABVD lub eBEACOPP. W wytycznych tych wskazuje się także na możliwość zastąpienia bleomycyny w schemacie ABVD brentuksymabem vedotin (BV) zgodnie z badaniem ECHELON-1 (BSH 2022). Podsumowując, **we wszystkich zidentyfikowanych wytycznych klinicznych w I linii leczenia HL w IV stopniu zaawansowania wskazywany jest schemat leczenia ABVD, a z pewnymi zastrzeżeniami również schemat eBEACOPP.**

Poza ograniczeniem wieku i międzynarodowym wynikiem prognostycznym (IPS), które w leczeniu schematem eBEACOPP powinny wynosić odpowiednio <60 lat i $IPS \geq 4$, w polskich wytycznych PTOK z 2020 roku zwraca się również uwagę na większą toksycznością hematologiczną, ryzyko wtórnych zespołów mielodysplastycznych/ostrych białaczek oraz bezpłodność związaną z leczeniem schematem eBEACOPP (PTOK 2020). U osób młodych, które kwalifikują się do leczenia BEACOPP, z uwagi na chęć posiadania potomstwa zastosowanie tego schematu może nie być odpowiednie. Zgodnie z dokumentem przygotowanym przez EMA (*EMA assessment report*) pacjenci z rozpoznaniem chłoniakiem Hodgkina w stadium III/IV są zwykle leczeni 6 do 8 cyklami ABVD, przy czym niektórzy lekarze dodają radioterapię konsolidującą w ograniczonym zakresie w przypadku rozległego zajęcia śródpiersia. W wielu badaniach pacjentów w stadium III/IV leczonych ABVD, 5-letnie przeżycie wolne od niepowodzeń wynosiło od 61% do 67%, a 5-letnie OS od 73% do 85%. U pacjentów w wieku ≤ 60 lat, którzy kwalifikują się do bardziej intensywnego leczenia, można również rozważyć schemat BEACOPP o zwiększonej dawce (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna i prednizon). Wyniki kilku badań porównujących ABVD i eBEACOPP wykazały lepszą kontrolę guza przy eskalacji BEACOPP, a metaanaliza obejmująca 9993 pacjentów wykazała również znacznie lepszy OS. Jednak **biorąc pod uwagę istotną toksyczność ostrą, przy takim leczeniu musi być dostępny odpowiedni nadzór i opieka lekarza. Ponadto, schematu BEACOPP nie należy stosować u pacjentów >60. roku życia, ponieważ w tej grupie wiekowej obserwuje się zwiększoną śmiertelność związaną z leczeniem (EMA 2022).**

Zgodnie z wynikami analizy Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków, obejmującej pacjentów leczonych na zaawansowanego klasycznego chłoniaka Hodgkina w 13 polskich ośrodkach hematologicznych/onkologicznych odsetek pacjentów stosujących schemat ABVD wyniósł 85%. Analiza obejmowała 350 pacjentów w wieku >50 lat, w tym 264 z zaawansowaną postacią choroby, którzy byli leczeni w ramach badania PLRG-R9 w latach 2001-2013. Schemat BEACOPP stosowany był przez 8% pacjentów. Pozostała część przyjmowała leczenie CHOP/PVAG (3%) lub leczenie paliatywne (4%) (Wróbel 2019). W związku z powyższym, w tym danymi zawartymi w wytycznych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, schemat BEACOPP nie będzie stanowił komparatora dla ocenianej interwencji. Badanie rejestracyjne brentuksymabu vedotin ECHELON-1 jest randomizowanym badaniem klinicznym, w ramach którego pacjenci otrzymywali schemat BV+ AVD lub schemat ABVD.

Biorąc pod uwagę dostępne dowody oraz aktualną praktykę kliniczną komparatorem dla brentuksymabu vedotin powinien być schemat ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna).

4.2 Charakterystyka komparatora - schemat ABVD

Schemat leczenia ABVD jest zastosowaniem terapii skojarzonej z wykorzystaniem następujących substancji czynnych: doksorubicyny (adriamycyny), bleomycyny, winblastyny i dakarbazyny. Doksorubicynę, bleomycynę, winblastynę i dakarbazynę podaje się dożylnie w 1. i 15. dniu 28-dniowego cyklu leczenia.

Liczba cykli zależy od tolerancji chemioterapii, ale przede wszystkim od stadium choroby. W IV stadium zaawansowania HL schemat jest zwykle stosowany w 6-8 cyklach. U chorych w wieku >60 lat bleomycynę należy stosować tylko w 2 pierwszych cyklach ABVD.

Doksorubicyna, bleomycyna i dakarbazyna są obecnie refundowane w leczeniu chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81) w ramach katalogu chemioterapii (aneks 8.1). Zgodnie z Obwieszczeniem MZ winblastyna nie jest objęta refundacją (Obwieszczenie MZ 2023).

Dawkowanie

Charakterystykę cyklu dawkowania schematu leczenia ABVD przedstawiono na podstawie polskich wytycznych klinicznych PTOK, co zgodne jest z dawkowaniem przyjętym w randomizowanym badaniu klinicznym brentuksymabu vedotin - ECHELON-1 (Tab. 22). W badaniu ECHELON-1 zakładano 6 28-dniowych cykli leczenia. Wytyczne PTOK z 2020 roku wskazują na stosowanie od 6 do 8 cykli leczenia.

Tab. 22. Schemat leczenia ABVD.

Lek	Dawka	Sposób podania	Dzień
Doksorubicyna	25 mg/m ²	dożylnie	1., 15.
Bleomycyna	10 mg/m ²	dożylnie	1., 15.
Winblastyna	6 mg/m ²	dożylnie	1., 15.
Dakarbazyna	375 mg/m ²	dożylnie	1., 15.

Kolejny cykl w 29. dniu

Działania niepożądane

Możliwe działania niepożądane, jakie mogą wystąpić po zastosowaniu schematu ABVD, wynikające z toksyczności poszczególnych leków stosowanych w schemacie:

- neutropenia,
- gorączka neutropeniczna,
- obwodowa neuropatia czuciowa,
- zmniejszona liczba neutrofilii,
- gorączka (ECHELON-1).

Najcięższym działaniem niepożądanym jest śródmiąższowe zapalenie płuc, które może wystąpić podczas lub, w incydentalnych wypadkach, po zakończeniu leczenia bleomycyną. Śródmiąższowe zapalenie płuc występuje u około 10% pacjentów otrzymujących bleomycynę. W incydentalnych przypadkach zapalenie płuc wywołane podaniem bleomycyny może prowadzić do zwłóknienia płuc i powodowało zgon około 1% pacjentów otrzymujących bleomycynę (ChPL Bleomedac®).

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia (AOTMiT 2016).

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych ocena skuteczności przeprowadzona zostanie w oparciu o następujące punkty końcowe:

- zmodyfikowane przeżycie wolne od progresji choroby (mPFS), zdefiniowane jako czas od randomizacji do progresji choroby, zgonu lub uzyskania niepełnej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu,
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), zdefiniowane jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu,
- przeżycie ogólne (OS),
- odsetek całkowitej odpowiedzi i odsetek obiektywnych odpowiedzi na zakończenie leczenia,
- odsetek całkowitej odpowiedzi na zakończenie leczenia pierwszego rzutu,
- odsetek negatywnych wyników badania PET na zakończenie 2. cyklu leczenia.

Ocena bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona na podstawie raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy skuteczności klinicznej, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016 poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji (zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w Tab. 23). Natomiast do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, badań opisowych, czy rejestrów pacjentów.

We wstępnym wyszukiwaniu zidentyfikowano:

- 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w skojarzeniu ze schematem AVD (doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) w porównaniu do schematu ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w III i IV stadium zaawansowania (badanie ECHELON-1).

Tab. 23. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.

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 (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty paneli ekspertów.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania brentuksymabu vedotin (Adcetris®) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania w porównaniu do schematu ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna).

Wnioskowane jest objęcie refundacją brentuksymabu vedotin (Adcetris®) w skojarzeniu ze schematem AVD (doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) w terapii pierwszego rzutu w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem ziarnicznym (chłoniakiem Hodgkina, ang. *Hodgkin's lymphoma*) CD30+ w IV stadium zaawansowania choroby.

Preparat Adcetris® (brentuksymab vedotin) w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej byłby dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego B.77 „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”, stanowiąc jedyny lek do stosowania w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 24. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci z chłoniakiem ziarnicznym (chłoniakiem Hodgkina, ang. <i>Hodgkin's lymphoma</i>) CD30+ w IV stadium zaawansowania choroby.
Interwencja (I)	Brentuksymab vedotin w leczeniu skojarzonym z chemioterapią (schemat AVD: doksorubicyna - A, winblastyna - V i dakarbazyna - D) zalecana dawka wynosi 1,2 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut w 1. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia przez 6 cykli, z koniecznością profilaktyki neutropenii.
Komparator (C)	Schemat ABVD (doksorubicyna - A, bleomycyna - B, winblastyna - V i dakarbazyna - D)
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności zgodnie z badaniem ECHELON-I: <ul style="list-style-type: none"> • zmodyfikowane przeżycie wolne od progresji choroby (mPFS), • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), • przeżycie ogólne (OS), • odsetek całkowitej odpowiedzi na zakończenie leczenia, • odsetek obiektywnych odpowiedzi na zakończenie leczenia, • odsetek całkowitej odpowiedzi na zakończenie leczenia pierwszego rzutu, • odsetek negatywnych wyników badania PET na zakończenie 2. cyklu leczenia. Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • raportowane w badaniu zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	randomizowane badania kliniczne, przeglądy systematyczne oraz w ocenie skuteczności praktycznej: badania obserwacyjne (kontrolowane)

8 Aneks

8.1 Refundowane technologie medyczne w schemacie ABVD

Tab. 25. Produkty lecznicze refundowane w schemacie ABVD.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDS, PLN
Bleomycyna							
Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiol.po 10 ml	05909990946983	97,20	102,06	102,06	bezpłatny	0
Dakarbazyna							
Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	151,20	158,76	158,76	bezpłatny	0
Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	151,20	158,76	158,76	bezpłatny	0
Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	302,40	317,52	317,52	bezpłatny	0
Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	75,60	79,38	79,38	bezpłatny	0
Doksorubicyna							
Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990983018	1462,86	1536,00	1536,00	bezpłatny	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	30,24	31,75	31,75	bezpłatny	0
Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol.	05909990213559	3580,20	3759,21	3759,21	bezpłatny	0

UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; WLF - wysokość limitu finansowania; PO - poziom odpłatności; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Spis rycin

Ryc. 1. Wskaźniki chorobowości chłoniaka Hodgkina w Polsce i Europie w 2020 roku (opracowanie własne na podstawie danych z GLOBOCAN 2020)	17
Ryc. 2. Wskaźniki zapadalności i umieralności na chłoniaka Hodgkina w Polsce i Europie w 2020 roku (opracowanie własne na podstawie danych z GLOBOCAN 2020).....	19
Ryc. 3. Zachorowalność na chłoniaka Hodgkina wg płci w Polsce (KRN).....	20
Ryc. 4. Umieralność na chłoniaka Hodgkina wg płci w Polsce (KRN).	21

Spis tabel

Tab. 1. Charakterystyka komórek w zależności od podtypu histopatologicznego HL (Meder 2022).	12
Tab. 2. Pięciostopniowa skala Deauville stosowana w ocenie badania PET/TK (NCCN 2023).	14
Tab. 3. Stadia kliniczne chłoniaka Hodgkina według GHSG i EORTC/GELA (PTOK 2020).	15
Tab. 4. Czynniki prognostyczne wczesnych stadium I-II chłoniaka Hodgkina według GHSG i EORTC/GELA (PTOK 2020).	16
Tab. 5. Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny (IPS) dla zaawansowanej postaci chłoniaka Hodgkina (PTOK 2020).	16
Tab. 6. Grupy ryzyka w zaawansowanej postaci chłoniaka Hodgkina według IPS (PTOK 2020).	16
Tab. 7. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące 5-letniej chorobowości na chłoniaka Hodgkina w 2020 roku (GLOBOCAN 2020).	17
Tab. 8. Chorobowość na chłoniaka Hodgkina w latach 2010-2018 w Polsce (KRN).	18
Tab. 9. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności i umieralności na chłoniaka Hodgkina w 2020 roku (GLOBOCAN 2020).	18
Tab. 10. Liczba i współczynniki zachorowań na nowotwory zakwalifikowane do kodu ICD-10: C81 w Polsce wg płci i wieku w 2019 roku (KRN).	19
Tab. 11. Liczba i współczynniki zgonów na nowotwory zakwalifikowane do kodu ICD-10: C81 w Polsce wg płci i wieku w 2019 roku (KRN).	20
Tab. 12. Leczenie skojarzone pierwszej linii chłoniaka Hodgkina oparte na wynikach PET- TK w trakcie leczenia (ESMO 2018, PTOK 2020).	24
Tab. 13. Przegląd rekomendowanych interwencji w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania wg wytycznych praktyki klinicznej.	27
Tab. 14. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu chłoniaku Hodgkina.	32
Tab. 15. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	33
Tab. 16. Działania niepożądane produktu leczniczego Adcetris® (ChPL Adcetris®).	35
Tab. 17. Wnioskowany sposób finansowania.	37
Tab. 18. Wnioskowane wskazanie.	37
Tab. 19. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia brentuksymabem vedotin.	39
Tab. 20. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia chłoniaka Hodgkina preparatami innymi niż Adcetris®.	45
Tab. 21. Rekomendacje refundacyjne dla brentuksymabu vedotin w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina.	57
Tab. 22. Schemat leczenia ABVD.	62
Tab. 23. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.	64
Tab. 24. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	65
Tab. 25. Produkty lecznicze refundowane w schemacie ABVD.	66

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- AWMSG 2019** <https://awttc.nhs.wales/files/soas/statement-of-advice-soa-brentuximab-vedotin-adcetris-2074/> [dostęp: 03.01.2023]
- BSH 2022** Follows GA, Barrington SF, Bhuller KS et al. Guideline for the first-line management of Classical Hodgkin Lymphoma –A British Society for Haematology guideline. Br J Haematol 2022;197:558–572.
- CADTH 2020** <https://www.cadth.ca/brentuximab-vedotin-adcetris-hodgkin-lymphoma-combination-doxorubicin-vinblastine-and-dacarbazine> [dostęp: 03.01.2023]
- Chpl Adcetris®** https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adcetris-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 19.01.2023]
- EMA 2022** European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Adcetris®. 13 December 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/adcetris-h-c-002455-ii-0099-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp: 19.01.2023]
- ESMO 2018** Eichenauer DA, Aleman BMP, Andre M et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 29 (Supplement 4): iv19–iv29, 2018.
- G-BA 2019** <https://www.g-ba.de/beschluesse/3944/> [dostęp: 03.01.2023]
- GLOBOCAN 2020** <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/616-poland-fact-sheets.pdf> [dostęp: 19.01.2023]
<https://gco.iarc.fr/> [dostęp: 19.01.2023]
- HAS 2020** https://www.has-sante.fr/jcms/p_3149192/fr/adcetris-brentuximab-vedotin [dostęp: 03.01.2023]
- Hematoonkologia Głogowska** Głogowska. Chłoniak Hodgkina - leczenie. <https://hematoonkologia.pl/info-o-chorobach/chloniak-hodgkina-leczenie> [dostęp: 19.01.2023]
- Huang 2022** Huang J, Pang WS, Lok V et al. Incidence, mortality, risk factors, and trends for Hodgkin lymphoma: a global data analysis. Journal of Hematology & Oncology 2022 15:57.
- IQWIG 2019** <https://www.iqwig.de/projekte/g19-09.html> [dostęp: 03.01.2023]
- Karkosz 2020** Karkosz A. Chłoniak Hodgkina. <https://www.mp.pl/pacjent/hematologia/choroby/224217,chloniak-hodgkina> [dostęp: 19.01.2023]
- KRN** <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> [dostęp: 19.01.2023]
https://onkologia.org.pl/sites/default/files/Ch%C5%82oniak_Hodgkina.pdf [dostęp: 19.01.2023]
- KRN 2021** <https://onkologia.org.pl/pl> [dostęp: 19.01.2023]
- Leksykon ICD-10** Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób ICD-10. <http://leksykon.com.pl/icd.html#icd-L.html|icd-L20.html> [dostęp: 19.01.2023]
- Meder 2022** Meder J. Chłoniak Hodgkina. Medycyna Praktyczna. Data aktualizacji: 10 sierpnia 2022. <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.71.13.21.5> [dostęp: 19.01.2023]
- MP Balwierz** Balwierz W, Moryl-Bujakowska. Medycyna Praktyczna. <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.71.13.21.5>
- NCCN 2023** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Hodgkin Lymphoma. Version 2.2023 – November 8, 2022

NICE 2019	https://www.nice.org.uk/guidance/ta594/resources/brentuximab-vedotin-for-untreated-advanced-hodgkin-lymphoma-terminated-appraisal-pdf-82607263737541 [dostęp: 03.01.2023]
Obwieszczenie MZ 2023	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-lutego-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-na-1-marca-2023-r [dostęp: 03.03.2023]
PTOK 2020	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Wróbel T. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Chłoniak Hodgkina. Aktualizacja w dniu 26.05.2020.
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie 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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
SMC 2019	https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4448/brentuximab-vedoten-adcetris-non-sub-final-may-2019-for-website.pdf [dostęp: 03.01.2023]
Śliwczyński 2012	Śliwczyński A, Tkacz A, Charliński G et al. Zachorowalność i chorobowość na chłoniaka Hodgkina w Polsce na podstawie analizy danych Narodowego Funduszu Zdrowia z lat 2004-2010. NOWOTWORY Journal of Oncology 2012,62(3),175-83.
Ustawa refundacyjna 2011	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)
Wróbel 2019	Wróbel T, Biecek P, Rybka J et al. Hodgkin lymphoma of the elderly patients: a retrospective multicenter analysis from the Polish Lymphoma Research Group. Leukemia & Lymphoma 2019;60(2):341-8.