



Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije

Brentuksimab vedotin (Adcetris) za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim ili refraktornim oblikom CD30+ Hodgkinovog limfoma (HL) i relapsnim ili refraktornim oblikom sistemskog anaplastičnog velikostaničnog limfoma /engl. Brentuximab vedotin for treating adults with relapsed or refractory CD30-positive Hodgkin lymphoma or with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma, sALCL/: Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 21/2018.

Lipanj 2018. godine



Naziv: Brentuksimab vedotin (Adcetris) za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim ili refraktornim oblikom CD30+ Hodgkinovog limfoma (HL) i relapsnim ili refraktornim oblikom sistemskog anaplastičnog velikostaničnog limfoma /engl. Brentuximab vedotin for treating adults with relapsed or refractory CD30-positive Hodgkin lymphoma or with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma, sALCL/: Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 21/2018.

Vrsta dokumenta: Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA)

Autori: Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije, Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi

*E. mirjana.huic@aaz.hr

Iskaz sukoba interesa: Bez sukoba interesa

Agencija (Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije) preuzima punu odgovornost za sadržaj i oblik ovog dokumenta.

Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi

Planinska 13, 10000 Zagreb, Croatia

P. +385 1 640 7777, F. +385 1 640 7778, E. aaz@aaz.hr

Sadržaj

Sažetak	4
I Okvir za postupak procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj	9
II Procjena zdravstvene tehnologije: Brentuksimab vedotin za liječenje odraslih bolesnika s relapsom ili refraktornim oblikom CD30+ Hodgkinovog limfoma(HL) i relapsom ili refraktornim oblikom sistemskog anaplastičnog velikostaničnog limfoma	11
1. Uvod i metode	11
2. Opis zdravstvene tehnologije: brentuksimab vedotin	12
3. Bolest u kojoj se primjenjuje zdravstvena tehnologija	20
3.1. Relapsni ili refraktorni oblik CD30+ Hodgkinovog limfoma (r/r HL)	20
3.1.1. Liječenje CD30+ Hodgkinovog limfoma	22
3.2. Relapsni ili refraktorni oblik sistemskog anaplastičnog velikostaničnog limfoma	25
3.2.1. Liječenje sistemskog anaplastičnog velikostaničnog limfoma	25
4. Klinička učinkovitost, sigurnost (škodljivost, neželjeni događaji) i kvaliteta života	26
4.1.1. Klinička učinkovitost	26
4.1.2. Sigurnost	30
4.1.3. Ostali podatci	31
4.2. Studije u tijeku	32
5. Klinički ishodi važni bolesnicima i njihovo iskustvo	32
6. Troškovi i ekonomske analize	32
6.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu	32
6.2. Sažetak publikacija ekonomskih analiza	34
7. Legalni i etički aspekti	34
8. Preporuke ustanova za procjenu zdravstvenih tehnologija i HTA publikacije	35
9. Zaključak i preporuke	36
10. Literatura	37
Dodatak I Kliničke smjernice	39
Dodatak II Kliničke studije u tijeku	51

Sažetak

Brentuksimab vedotin je konjugat protutijela i lijeka (ADC) kojim se antineoplastički lijek selektivno dostavlja u tumorske stanice s izraženim CD30 biljekom i dovodi do apoptoze tih stanica.

Zloćudne stanice klasičnog HL-a, sALCL-a i podtipova CTCL-a (uključujući MF i pcALCL) izražavaju CD30 kao antigen na svojoj površini neovisno o stadiju bolesti, liniji liječenja ili provedenoj transplantaciji. Zbog toga je biljeg CD30 pogodna meta za terapijske intervencije. Zbog svog mehanizma djelovanja usmjerenog na CD30, brentuksimab vedotin može nadjačati kemorezistenciju jer je CD30 dosljedno izražen u bolesnika koji su refraktorni na više različitih antineoplastičnih lijekova, bez obzira na prethodni transplantacijski status. Mehanizam djelovanja brentuksimab vedotina usmjeren na CD30, dosljedno izražavanje CD30 tijekom cijelog trajanja klasičnog HL-a, sALCL-a i CD30+ CTCL bolesti te terapijski rasponi i klinički dokazi zloćudnih bolesti s pozitivnim CD30 nakon višestrukih linija liječenja čine biološku osnovu za primjenu brentuksimab vedotina u bolesnika s relapsom ili refraktornim oblikom klasičnog HL-a, sALCL-a sa ili bez prethodnog ASCT-a i s CD30+ CTCL-om nakon najmanje jednoga prethodnog sistemskog liječenja.

Brentuksimab vedotin odobren je u slijedećim terapijskim indikacijama:

- Liječenje odraslih bolesnika s relapsom ili refraktornim oblikom CD30+ Hodgkinovog limfoma (HL):
 1. nakon transplantacije autolognih matičnih stanica (ASCT) ili
 2. nakon najmanje dva prethodna ciklusa liječenja kad ASCT ili kombinirana kemoterapija nije terapijska opcija.
- Liječenje odraslih bolesnika s CD30+ HL-om s povećanim rizikom od relapsa ili progresije nakon ASCT-a.
- Liječenje odraslih bolesnika s relapsom ili refraktornim oblikom sistemskog anaplastičnog velikostaničnog limfoma (sALCL).
- Liječenje odraslih bolesnika s CD30+ kožnim limfomom T-stanica (CTCL) nakon najmanje 1 prethodne sistemske terapije.

Budući je broj bolesnika s tim stanjima nizak, bolesti se smatraju „rijetkima“, a lijek je dobio status „lijeka za liječenje rijetkih bolesti“. Preporučena doza iznosi 1,8 mg po kilogramu tjelesne težine i daje se 30-minutnom infuzijom svaka tri tjedna. Potreban je nadzor bolesnika tijekom i nakon infuzije zbog mogućnosti pojave određenih nuspojava, kao i pregled kompletne krvne slike prije primjene svake doze lijeka. Liječenje treba nastaviti najviše godinu dana (16 terapijskih ciklusa) ako se bolest ne pogorša ili ne nastupe ozbiljne nuspojave. Ukupno vrijeme čuvanja otopine od rekonstitucije do infuzije ne smije biti dulje od 24 sata. Lijek je namijenjen samo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

Razlozi uvjetnog odobrenja lijeka

Brentuksimab vedotin odobren je 25. listopada 2012. po shemi takozvanog ‘uvjetnog odobrenja’ (očekuju se dodatni podaci o ovom lijeku, osobito o dugoročnim učincima ovog lijeka, koji su

potrebni da bi se potvrdio pozitivan omjer koristi i rizika). Nositelj odobrenja dovršit će kliničke studije i dostaviti rezultate kliničkih ishoda kao i neintervencijskog ispitivanja sigurnosti primjene nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS) koje je u tijeku, a koje se provodi u populaciji bolesnika s HL-om i sALCL-om (Ispitivanje MA25101) (31.12.2020. g.) te ispitivanje s jednim krakom u populaciji bolesnika sličnoj populaciji bolesnika sa sALCL ispitujući stopu odgovora, trajanje odgovora, brzinu (drugog) ASCT i podatke u podpopulacijama (što uključuje, ali nije nužno ograničeno na ALK status i dob) na temelju protokola dogovorenog s CHMP-om (ispitivanje C25006) (1 kvartal 2021. g.). Europska agencija za lijekove (EMA) barem jednom godišnje procjenjuje nove informacije o ovom lijeku te tekst Sažetka opisa svojstava lijeka ažurira prema potrebi.

U svojoj procjeni Odbor za lijekove za humanu uporabu (CHMP) EMA-e zaključio je da se, unatoč ograničenim podacima i ispitivanjima u kojima lijek brentuksimab vedotin nije uspoređen s kontrolnim liječenjem, smatra da je isti koristan za bolesnike s HL-om i sALCL-om čiji se tumor ponovo javio ili koji nisu odgovorili na liječenje. U tih bolesnika, koji općenito imaju loše ishode i za koje nema odgovarajućeg liječenja, lijek brentuksimab vedotin mogao bi dovesti do izlječenja ili im omogućiti da se podvrgnu potencijalno kurativnom liječenju. Davanje lijeka bolesnicima koji su bili podvrgnuti transplantaciji matičnih stanica i za koje se smatra da su izloženi riziku od napredovanja ili ponovne pojave raka imalo je jasne kliničke koristi. Agencija je napomenula da je ukupni sigurnosni profil lijeka prihvatljiv uzimajući u obzir ozbiljna stanja za čije se liječenje primjenjuje te je zaključila da koristi lijeka nadmašuju s njim povezane rizike uz preporuku njegovog odobrenja za primjenu u Europskoj uniji.

Hodgkinov limfom je tumor B limfocitnih stanica. Dijeli se u dvije velike skupine, nodularnu limfocitnu predominaciju (engl. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma, NLPHL) i klasični Hodgkinov limfom (engl. Classical HL, CHL). CHL čini oko 25% svih slučajeva limfoma. Incidencija Hodgkinovog limfoma (HL) u Europskoj uniji iznosi oko 2,3, a smrtnost oko 0,4 slučaja/100 000 godišnje. Najčešće su zahvaćene mlađe odrasle osobe u dobi od 20 do 40 godina; drugi vrh incidencije vidi se kod pojedinaca u dobi od 55 godina i više. Histološki, klasični HL (CHL), koji čini približno 95% svih slučajeva razlikuje se od nodularnog predominantno limfocitnog HL (NLPHL) koji predstavlja približno 5% svih HL slučajeva. Incidencija CHL je zadnjih desetljeća stabilna.

Nodularna skleroza je najčešća podvrsta CHL u razvijenim dijelovima svijeta i čini oko 60% svih slučajeva. Podtip miješane staničnosti čini oko 30% slučajeva CHL. Češće se javlja u starijih i više je proširena od nodularne skleroze. Na limfocitima bogat CHL otpada oko 5-8% slučajeva, dok je limfocitna deplecija najrjeđi oblik CHL, ali i najveći diferencijalno-dijagnostički problem prema anaplastičnom velikostaničnom limfomu (engl. Anaplastic Large Cell Lymphoma, ALCL). Hodgkinov limfom podesan je za liječenje i 80% bolesnika postiže potpunu remisiju. Prognoza je lošija u bolesnika koji se prezentiraju s već uznapredovalom bolesti, kod kojih se javlja relaps u 30-40% bolesnika nakon inicijalnog liječenja ili neposredni neuspjeh liječenja. Prema ESMO Clinical Practice Guidelines, za većinu bolesnika s refraktornim ili relapsnim HL nakon prve linije terapije, liječenje izbora sastoji se od visoke doze kemoterapije nakon koje slijedi autologna transplantacija matičnim stanicama, engl. Autologous Stem Cell Therapy, ASCT. Spasonosna liječenja, kao što su deksametazon/visoka-doza Ara-C/cisplatina (DHAP), ifosfamid/gemcitabin/ vinorelbin (IGEV) ili ifosfamid/karboplatina/etopozid(ICE), koriste se u svrhu smanjenja opterećenja tumorom i mobilizacije matičnih stanica (često u kombinaciji s G-CSF) prije visoke doze kemoterapije i ASCT-a. Ne postoji standardno liječenje za relapsnu ili primarno refraktornu bolest. Bolesnici koji nisu

izliječeni terapijom prve ili druge linije, uključujući transplantaciju matičnih stanica, imaju prosječni medijan preživljavanja manji od 3 godine.

Anaplastični velikostanični limfom (ALCL) rijedak je, agresivni non-Hodgkin periferni limfom T-stanica, engl. Peripheral T-cell lymphoma, PTCL, koji se najčešće javlja u djece i mladih ljudi. Ubraja se u skupinu primarnog nodalnog PTCL. ALCL čini 2-8% svih limfoma T-stanica. CD30 je neizmjenjen eksprimiran na površini ALCL stanica. Dvije glavne vrste su sistemski, engl. Systemic, ALCL (sALCL) i primarni kožni ALCL. Približno 40-65% osoba s anaplastični limfomom velikih stanica nakon početnog liječenja razvija povratnu bolest. Dvije trećine bolesnika razvija refraktornu bolest. Medijan ukupnog preživljavanja (Overall Survival, OS) i preživljavanja bez progresije bolesti (Progression-Free Survival, PFS) iznose oko 3,0 mjeseca, odnosno 1,8 mjeseci, za pacijente s ALCL, što podupire značenje novih terapija i kliničkih ispitivanja za ovu skupinu bolesnika s lošom prognozom.

Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO) zatražio je procjenu zdravstvene tehnologije, brentuksimab vedotina (Adcetris) zbog zaprimljenog prijedloga nositelja odobrenja Takeda Pharma A/S (zastupan po ovlaštenom predstavniku Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.) za proširenjem indikacije za lijek brentuximab vedotin - Adcetris, na osnovnoj listi lijekova Zavoda i Popisu posebno skupih lijekova, i na konsolidacijsko liječenje sa sljedećom smjernicom za primjenu lijeka: 1. Za liječenje odraslih bolesnika s CD30+ HL-om s povećanim rizikom relapsa ili progresije nakon autologne transplantacije matičnih krvotvornih stanica, ATKS; 2. Za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim ili refraktornim oblikom CD30+ HL-a: nakon transplantacije autolognih matičnih stanica (ATKS) ili nakon najmanje dva prethodna ciklusa liječenja kad ATKS ili kombinirana kemoterapija nisu terapijska opcija; 3. Za liječenje odraslih bolesnika s relapsom ili refraktornim oblikom sistemskog anaplastičnog velikostaničnog limfoma (sALCL). Liječenje odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove na prijedlog specijalista internista hematologa. Liječenje se odobrava iz sredstava posebno skupih lijekova. Za indikaciju 1. odobrava se liječenje do najviše 16 ciklusa. Za indikacije 2. i 3. odobravaju se 4 ciklusa liječenja uz obaveznu procjenu učinka nakon četvrtog ciklusa terapije. U slučaju povoljnog učinka (kompletna remisija, parcijalna remisija ili stabilna bolest) odobrava se nastavak liječenja.

Dopisom **nositelja odobrenja** Takeda Pharma A/S (zastupan po ovlaštenom predstavniku Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.) iz ožujka 2018. g. vidljiva je zamolba za proširenjem indikacije za lijek brentuksimab vedotin - Adcetris, na osnovnoj listi lijekova Zavoda i Popisu posebno skupih lijekova, i na konsolidacijsko liječenje sa sljedećom smjernicom za primjenu lijeka: Za liječenje odraslih bolesnika s CD30+ HL-om s povećanim rizikom relapsa ili progresije nakon autologne transplantacije matičnih krvotvornih stanica, ATKS. Dostavljeni su i dodatni literaturni podatci.

Klinička učinkovitost i sigurnost

Korišteni su sljedeći izvori informacija: objavljeno Europsko izvješće o ocjeni dokumentacije (engl. European Public Assessment Report, EPAR) za brentuksimab vedotin, Micromedex Drugdex Database, baza UpToDate kao i objavljene publikacije pronađene pretraživanjem standardnih literaturnih baza podataka te web stranice HTA ustanova.

Bolesnici s HL-om i rizikom od relapsa ili progresije nakon ASCT-a

Djelotvornost i sigurnost brentuksimab vedotina ocijenjene su u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom multicentričnom ispitivanju u dvije skupine bolesnika s HL-om (ukupno 329 bolesnika), s rizikom od relapsa ili progresije nakon ASCT-a, a koje je još u tijeku. Od 329 bolesnika, njih 165 randomizirano je u skupinu liječenih brentuksimab vedotinom, a 164 u skupinu koja je primala placebo uz najbolju suportivnu terapiju. Bolesnici su liječeni s 1,8 mg/kg ispitivanog lijeka ili odgovarajućeg placeba intravenski tijekom 30 minuta svaka 3 tjedna do 16 ciklusa. Preživljenje bez progresije bolesti (PFS, kao primarni ishod) bilo je statistički značajno duže u skupini liječenih brentuksimab vedotinom u usporedbi sa skupinu koja je primala placebo uz najbolju suportivnu terapiju (HR 0,57; 95% CI 0,40-0,81; p=0,0013). Medijan ishoda - Preživljenje bez progresije bolesti - iznosio je 42.9 mjeseci (95% CI 30,4 -42.9) u skupini liječenih brentuskimab vedotinom, u usporedbi s 24.1 mjeseci u skupini bolesnika na placebo. Najčešći neželjeni događaji u skupni liječenih brentuskimab vedotinom bili su periferna senzorna neuropatija /94 (56%) od 167 bolesnika u usporedbi s 25 (16%) od 160 bolesnika/ i neutropenija /58 (35%) u usporedbi s 19 (12%) bolesnika/. Nisu zapažene statistički značajne razlike u kvaliteti života između skupine koja je primala liječenje i skupine koja je primala placebo. U vrijeme analize, 28 (17%) od 167 bolesnika u skupini liječenih brentuskimab vedotinom umrlo je, u usporedbi s 25 (16%) od 160 bolesnika u placebo skupini. Ažurirana analiza provedena nakon 3 godine praćenja pokazala je održano poboljšanje PFS-a (HR=0,58; 95% CI 0,41-0,81). Predefinirana međuanaliza kliničkog ishoda - Ukupno preživljenje (OS), učinjena u vrijeme planirane analize PFS-a, nije pokazala statistički značajnu razliku između skupina. Završna analiza OS planira se oko 6 godina nakon uključanja prvog bolesnika.

U različitim vremenima praćenja i ovisno o rizičnim čimbenicima, 3-8 bolesnika potrebno je liječiti s konsolidacijskom terapijom brentuksimab vedotinom (engl. NNT) kako bi se prevenirala progresija bolesti i smrtni ishod u usporedbi s placebo.

Prema EPAR-u najčešće nuspojave (koje se mogu pojaviti u više od 1 na 10 osoba) su infekcije (uključujući infekcije nosa i grla), periferna senzorna ili motorna neuropatija (oštećenje živaca koje utječe na osjet ili kontrolu mišića i koordinaciju), umor, mučnina, proljev, groznica, neutropenija, osip, kašalj, povraćanje, bol u zglobovima, reakcije povezane s infuzijom, svrbež, zatvor, dispneja, gubitak težine, bol u mišićima i abdomenu. Lijek se ne smije primjenjivati zajedno s bleomicinom jer ta kombinacija oštećuje pluća.

U EBM bazi podataka o lijekovima Micromedex Drugdex Database opisuju se sljedeće česte nuspojave: dermatološke /osip (27-31%)/; gastrointestinalne /abdominalna bol (14-25%), proljev (20-36%), mučnina (22-42%), povraćanje (16-33%)/; hematološke (anemija (27-98%), febrilna neutropenija (19%), neutropenija (21-78%), trombocitopenija (15-41%)/; neurološke /senzorna neuropatija (45-67%)/; respiratorne /kašalj (17-25%), infekcije gornjeg respiratornog trakta (12-47%)/; ostale /umor (24-49%), groznica (17-38%)/.

Studije u tijeku

Različite kliničke studije s brentuksimab vedotinom, primijenjenog kao monoterapija kao i u kombinacijama s drugim lijekovima su u tijeku.

Iskustvo bolesnika

Bolesnici koji su primili brentuksimab vedotin navode pozitivno iskustvo i utjecaj na zdravlje i dobrobit, specifično na mogućnost rada i odlaska u školu, provedeno vrijeme s obitelji, sudjelovanje u različitim aktivnostima i putovanjima. Ukoliko njihov liječnik smatra da je navedeni lijek terapija izbora, isti bi uzeli ponovo. Nuspojave lijeka koje navode su umor, periferna neuropatija, mučnina i povraćanje, proljev, bol u mišićima ili zglobovima, opstipacija, svrbež.

Troškovna učinkovitost

Rezultati primarnih ekonomskih analiza naravno ovise o nacionalnim podacima. Kada se radi o skupim lijekovima, ukoliko je uspješno provedeno smanjenje cijene lijekova različitim mehanizmima ili ugovorima s proizvođačima pojedinih lijekova, lijekovi mogu postati troškovno učinkoviti, a prema granicama isplativosti određene države. Primarna ekonomska analiza u Hrvatskoj nije učinjena iz objektivnih razloga, zbog čega nije moguće dati odgovor je li brentuksimab vedotin troškovno učinkovito liječenje u Hrvatskoj.

Kliničke smjernice

Nedavno objavljene europske, američke i hrvatske kliničke smjernice, u 2018. godini, preporučuju brentuksimab vedotin za liječenje odraslih bolesnika s CD30+ HL-om s povećanim rizikom relapsa ili progresije nakon autologne transplantacije matičnih krvotvornih stanica, ATKS.

Sukladno literaturnim podacima preporuča se primjena brentuksimab vedotina za liječenje odraslih bolesnika s CD30+ HL-om koji imaju povećani rizik relapsa ili progresije nakon autologne transplantacije matičnih krvotvornih stanica, ATKS. Liječenje treba započeti nakon oporavka od ASCT-a temeljem kliničke procjene. Bolesnici trebaju primiti navedeni lijek do 16 ciklusa liječenja. Regulatorni okvir u Hrvatskoj omogućava sklapanje posebnog ugovora između podnositelja prijedloga (za stavljanje lijeka na liste lijekova HZZO-a i na popis posebno skupih lijekova) i HZZO-a kojim se uređuju odnosi financiranja za taj lijek.

Literaturni podatci podupiru liječenje bolesnika prema već prisutnim smjernicama HZZO-a za navedeni lijek.

I Okvir za postupak procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj

Procjena zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj

Procjena zdravstvenih tehnologija je multidisciplinarnan, stručan, nepristran, objektivan, temeljen na principima medicine utemeljene na dokazima, i transparentan proces procjene kliničke učinkovitosti i sigurnosti, uz ekonomsku analizu novih ili već postojećih zdravstvenih tehnologija (*lijekova, medicinskih proizvoda, kiruških procedura, dijagnostičkih postupaka, kao i ostalih tehnologija s područja prevencije, dijagnostike, liječenja i rehabilitacije*), u usporedbi s najboljom postojećom (tzv. zlatnim standardom) ili ukoliko takva ne postoji, s trenutačnom, uobičajenom praksom, uzimajući u obzir etička, socijalna, pravna i organizacijska načela.

Osnovni cilj procjene zdravstvenih tehnologija davanje je nepristrane, stručne, objektivne i transparentne *preporuke* o opravdanosti primjene nove tehnologije ili zamjeni dosadašnje zdravstvene tehnologije u svrhu daljnjeg donošenja konačne objektivne odluke u zdravstvenoj politici, engl. *Evidence-based health care policy and decision-making*, dakle na razini Ministarstva zdravlja, Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje i uprava bolnica.

Procjena zdravstvene tehnologije može se odnositi na: procjenu jedne tehnologije za jednu indikaciju (engl. *Single Technology Assessment, STA*) u usporedbi s dosad najboljom postojećom, te na procjenu više tehnologija za jednu indikaciju ili jedne tehnologije za više indikacija (engl. *Multiple Technology Assessment, MTA*) u usporedbi s dosad najboljom postojećom.

Završni proizvod procjene zdravstvenih tehnologija predstavlja pisani dokument koji u punom opsegu sadržava slijedeće domene: opis zdravstvenog problema i njegovo liječenje, opis nove zdravstvene tehnologije, kliničku učinkovitost, sigurnost, troškove i ekonomsku evaluaciju, u usporedbi s dosad najboljom postojećom, uz etička, socijalna, pravna i organizacijska načela.

Procjena zdravstvenih tehnologija jedna je od djelatnosti Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi, propisana Zakonom o kvaliteti zdravstvene zaštite i socijalne skrbi (NN 124/11). Navedenim zakonom definirana je uloga Agencije u postupku provođenja procjene zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj; „...provodi postupak procjene zdravstvenih tehnologija, vodi bazu podataka procijenjenih zdravstvenih tehnologija, uspostavlja sustav za procjenu novih ili već postojećih zdravstvenih tehnologija, predlaže ministru nadležnom za zdravstvo pravilnik o procjeni zdravstvenih tehnologija, provodi trajnu edukaciju svih sudionika u procesu izrade procjene zdravstvenih tehnologija, surađuje s pravnim i fizičkim osobama na području procjene zdravstvenih tehnologija, ostvaruje međunarodnu suradnju na području procjene zdravstvenih tehnologija, osigurava bazu podataka vezano uz procjenjivanje medicinskih tehnologija.“ Potpuni pravni okvir procesa procjene zdravstvenih tehnologija bit će određen budućim Pravilnikom o procjeni zdravstvenih tehnologija koji donosi ministar nadležan za zdravstvo na prijedlog Agencije.

U suradnji Službe za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije Agencije i članova multidisciplinarnе Radne grupe za procjenu zdravstvenih tehnologija napisane su Hrvatske smjernice za procjenu zdravstvenih tehnologija, na engleskom jeziku „The Croatian Guideline for Health Technology Assessment Process and Reporting“ objavljene u veljači 2011. godine na web stranicama Agencije, <http://aaz.hr/hr/procjena-zdravstvenih-tehnologija/smjernice>. Navedene Smjernice dopunjavat će se, mijenjati i prilagođavati sukladno budućim promjenama zakonskog okvira za procjenu

zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj, eventualnim znanstvenim metodološkim promjenama, kao i saznanjima i iskustvima tijekom praktičnog procesa procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj.

Sukladno gore navedenom, djelatnosti na području procjene zdravstvenih tehnologija na nacionalnoj i međunarodnoj razini od listopada 2009. provodi Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije (Služba za HTA) Agencije.

Na zamolbu Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje izrađen je ovaj dokument završne procjene.

II Procjena zdravstvene tehnologije: Brentuksimab vedotin (Adcetris) za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim ili refraktornim oblikom CD30+ Hodgkinovog limfoma (HL) i relapsnim ili refraktornim oblikom sistemskog anaplastičnog velikostaničnog limfoma

1. Uvod i metode

Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje zatražio je procjenu zdravstvene tehnologije, brentuksimab vedotina (Adcetris) zbog zaprimljenog prijedloga nositelja odobrenja Takeda Pharma A/S (zastupan po ovlaštenom predstavniku Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.) za proširenjem indikacije za lijek brentuximab vedotin - Adcetris, na osnovnoj listi lijekova Zavoda i Popisu posebno skupih lijekova, i na konsolidacijsko liječenje sa sljedećom smjernicom za primjenu lijeka: 1. Za liječenje odraslih bolesnika s CD30+ HL-om s povećanim rizikom relapsa ili progresije nakon autologne transplantacije matičnih krvotvornih stanica, ATKS; 2. Za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim ili refraktornim oblikom CD30+ HL-a: nakon transplantacije autolognih matičnih stanica (ATKS) ili nakon najmanje dva prethodna ciklusa liječenja kad ATKS ili kombinirana kemoterapija nisu terapijska opcija.; 3. Za liječenje odraslih bolesnika s relapsom ili refraktornim oblikom sistemskog anaplastičnog velikostaničnog limfoma (sALCL). Liječenje odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove na prijedlog specijalista internista hematologa. Liječenje se odobrava iz sredstava posebno skupih lijekova. Za indikaciju 1. odobrava se liječenje do najviše 16 ciklusa. Za indikacije 2. i 3. odobravaju se 4 ciklusa liječenja uz obaveznu procjenu učinka nakon četvrtog ciklusa terapije. U slučaju povoljnog učinka (kompletna remisija, parcijalna remisija ili stabilna bolest) odobrava se nastavak liječenja.

Dopisom nositelja odobrenja Takeda Pharma A/S (zastupan po ovlaštenom predstavniku Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.) iz ožujka 2018. vidljiva je zamolba za proširenjem indikacije za lijek brentuksimab vedotin - Adcetris, na osnovnoj listi lijekova Zavoda i Popisu posebno skupih lijekova, na konsolidacijsko liječenje sa sljedećom smjernicom za primjenu lijeka: Za liječenje odraslih bolesnika s CD30+ HL-om s povećanim rizikom relapsa ili progresije nakon autologne transplantacije matičnih krvotvornih stanica, ATKS. Dostavljeni su i dodatni literaturni podatci.

Temeljem zamolbe Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje zaprimljene putem pošte 4. travnja 2017. godine, (Predmet: Prijedlog za izmjenu i dopunu Liste lijekova, KLASA: 530-02/16-01/379, URBROJ: 338-01-12-17-02, od 29. ožujka 2017. g.), Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije pripremila je ovaj završni dokument navedene procjene te preuzima punu odgovornost za sadržaj i završni oblik. Napominjemo kako je ova procjena i završni dokument procjene zdravstvene tehnologije pripremljen tijekom uspostave procesa procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj, uz još uvijek nedostatan zakonski okvir, nedostatne ljudske kapacitete u Službi i nedostatna financijska sredstva. Ekonomske analize samo su dio HTA procjena. Primarne potpune ekonomske analize kao što su analiza troška i učinkovitosti (engl. CEA) ili analiza troška i probitaka (engl. CUA) nisu zakonski obvezne u RH, a ne mogu se niti provesti radi nepostojanja stručnjaka za iste. U RH zakonski je obvezna samo studija utjecaja na proračun Zavoda (engl. BIA), koja se inače provodi tek nakon prethodno učinjene primarne potpune ekonomske analize (CEA ili CUA).

Sukladno Hrvatskim smjernicama za procjenu zdravstvenih tehnologija, već objavljeni dokumenti procjene zdravstvenih tehnologija, kritički su procijenjeni i nadopunjeni rezultatima studija novijeg datuma (posljednji pregled Baza podataka, s posebnim osvrtom na kliničke smjernice učinjen je u lipnju 2018.): randomiziranih kontroliranih ispitivanja, opservacijskih istraživanja, ekonomskih analiza, uz prilagodbu na nacionalnu razinu.

U svrhu dobivanja službenih podataka potrebnih za navedenu procjenu u Republici Hrvatskoj podaci o lijeku preuzeti su iz EPAR-a, SmPC-a objavljenih na službenim web stranicama EMA-e, <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

2. Opis zdravstvene tehnologije: brentuksimab vedotin

Brentuksimab vedotin je konjugat protutijela i lijeka (ADC) kojim se antineoplastički lijek selektivno dostavlja u tumorske stanice s izraženim CD30 biljegom i dovodi do apoptoze tih stanica.

Zloćudne stanice klasičnog HL-a, sALCL-a i podtipova CTCL-a (uključujući MF i pcALCL) izražavaju CD30 kao antigen na svojoj površini neovisno o stadiju bolesti, liniji liječenja ili provedenoj transplantaciji. Zbog toga je biljeg CD30 pogodna meta za terapijske intervencije. Zbog svog mehanizma djelovanja usmjerenog na CD30, brentuksimab vedotin može nadjačati kemorezistenciju jer je CD30 dosljedno izražen u bolesnika koji su refraktorni na više različitih antineoplastičnih lijekova, bez obzira na prethodni transplantacijski status. Mehanizam djelovanja brentuksimab vedotina usmjeren na CD30, dosljedno izražavanje CD30 tijekom cijelog trajanja klasičnog HL-a, sALCL-a i CD30+ CTCL bolesti te terapijski rasponi i klinički dokazi zloćudnih bolesti s pozitivnim CD30 nakon višestrukih linija liječenja čine biološku osnovu za primjenu brentuksimab vedotina u bolesnika s relapsom ili refraktornim oblikom klasičnog HL-a, sALCL-a sa ili bez prethodnog ASCT-a i s CD30+ CTCL-om nakon najmanje jednoga prethodnog sistemskog liječenja.

Brentuksimab vedotin odobren je u sljedećim terapijskim indikacijama:

- Liječenje odraslih bolesnika s relapsom ili refraktornim oblikom CD30+ Hodgkinovog limfoma (HL):
 1. nakon transplantacije autolognih matičnih stanica (ASCT) ili
 2. nakon najmanje dva prethodna ciklusa liječenja kad ASCT ili kombinirana kemoterapija nije terapijska opcija.
- Liječenje odraslih bolesnika s CD30+ HL-om s povećanim rizikom od relapsa ili progresije nakon ASCT-a.
- Liječenje odraslih bolesnika s relapsom ili refraktornim oblikom sistemskog anaplastičnog velikostaničnog limfoma (sALCL).
- Liječenje odraslih bolesnika s CD30+ kožnim limfomom T-stanica (CTCL) nakon najmanje 1 prethodne sistemske terapije.

Budući je broj bolesnika s tim stanjima nizak, bolesti se smatraju „rijetkima“, a lijek je dobio status „lijeka za liječenje rijetkih bolesti“.

Preporučena doza iznosi 1,8 mg po kilogramu tjelesne težine i daje se 30-minutnom infuzijom svaka tri tjedna. Potreban je nadzor bolesnika tijekom i nakon infuzije zbog mogućnosti pojave određenih nuspojava, kao i pregled kompletne krvne slike prije primjene svake doze lijeka. Liječenje treba nastaviti najviše godinu dana (16 terapijskih ciklusa) ako se bolest ne pogorša ili ne nastupe ozbiljne nuspojave. Ukupno vrijeme čuvanja otopine od rekonstitucije do infuzije ne smije biti dulje od 24 sata. Lijek je namijenjen samo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

Razlozi uvjetnog odobrenja lijeka

Brentuksimab vedotin odobren je 25. listopada 2012. po shemi takozvanog 'uvjetnog odobrenja' (očekuju se dodatni podaci o ovom lijeku, osobito o dugoročnim učincima ovog lijeka, koji su potrebni da bi se potvrdio pozitivan omjer koristi i rizika). Nositelj odobrenja dovršit će klinička ispitivanja i dostaviti rezultate kliničkih ishoda, kao i neintervencijskog ispitivanja sigurnosti primjene nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS) koje je u tijeku, a koje se provodi u populaciji bolesnika s HL-om i sALCL-om (Ispitivanje MA25101) (31.12.2020. g.) te ispitivanje s jednim krakom u populaciji bolesnika sličnoj populaciji bolesnika sa sALCL ispitujući stopu odgovora, trajanje odgovora, brzinu (drugog) ASCT i podatke u podpopulacijama (što uključuje, ali nije nužno ograničeno na ALK status i dob) na temelju protokola dogovorenog s CHMP-om (ispitivanje C25006) (1 kvartal 2021. g.). Europska agencija za lijekove (EMA) barem jednom godišnje procjenjuje nove informacije o ovom lijeku te tekst Sažetka opisa svojstava lijeka ažurira prema potrebi.

U svojoj procjeni Odbor za lijekove za humanu uporabu (CHMP) EMA-e zaključio je da se, unatoč ograničenim podacima i ispitivanjima u kojima lijek brentuksimab vedotin nije uspoređen s kontrolnim liječenjem, smatra da je isti koristan za bolesnike s HL-om i sALCL-om čiji se tumor ponovo javio ili koji nisu odgovorili na liječenje. U tih bolesnika, koji općenito imaju loše ishode i za koje nema odgovarajućeg liječenja, lijek brentuksimab vedotin mogao bi dovesti do izlječenja ili im omogućiti da se podvrgnu potencijalno kurativnom liječenju. Davanje lijeka bolesnicima koji su bili podvrgnuti transplantaciji matičnih stanica i za koje se smatra da su izloženi riziku od napredovanja ili ponovne pojave raka imalo je jasne kliničke koristi. Agencija je napomenula da je ukupni sigurnosni profil lijeka prihvatljiv uzimajući u obzir ozbiljna stanja za čije se liječenje primjenjuje te je zaključila da koristi lijeka nadmašuju s njim povezane rizike uz preporuku njegovog odobrenja za primjenu u Europskoj uniji.

Sažetak podataka za brentuximab vedotin prema Europskoj agenciji za lijekove (engl. European Medicines Agency - EMA)*

Brentuksimab vedotin - ADCETRIS 50 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (Jedna bočica sadrži 50 mg brentuksimab vedotina)	
Aktivna tvar	Brentuksimab vedotin
Farmaceutski oblik	Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
Farmakoterapijska skupina	antineoplastički lijekovi; drugi antineoplastički lijekovi; monoklonska protutijela, ATK oznaka: L01XC12
Mehanizam djelovanja	Brentuksimab vedotin (ADCETRIS) je konjugat protutijela i lijeka kojeg čini

	<p>monoklonsko protutijelo protiv CD30 (rekombinantni kimerni imunoglobulin G1 [IgG1] proizvedeno tehnologijom rekombinantne DNK na stanicama jajnika kineskog hrčka), koje je kovalentno vezano za antimikrotubularnu tvar monometil auristatin E (MMAE).</p> <p>Neklinički podaci pokazuju da biološko djelovanje brentuksimab vedotina uključuje nekoliko koraka. Vezanjem ADC za CD30 na površini stanice započinje internalizacija ADC-CD30 kompleksa, koji se zatim prenosi u lizosomski odjeljak. Unutar stanice proteolitičkim cijepanjem se iz kompleksa oslobađa jedina definirana djelatna tvar, MMAE. Vezanje MMAE za tubulin narušava mrežu mikrotubula unutar stanice, izaziva zastoje staničnog ciklusa i dovodi do apoptoze tumorskih stanica koje izražavaju CD30.</p> <p>Nije isključeno da i druge funkcije protutijela pridonose ovom mehanizmu djelovanja.</p>				
<p>Terapijske indikacije</p>	<p>- Liječenje odraslih bolesnika s relapsom ili refraktornim oblikom CD30+ Hodgkinovog limfoma (HL):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. nakon transplantacije autolognih matičnih stanica (ASCT) ili 2. nakon najmanje dva prethodna ciklusa liječenja kad ASCT ili kombinirana kemoterapija nije terapijska opcija. <p>- Liječenje odraslih bolesnika s CD30+ HL-om s povećanim rizikom od relapsa ili progresije nakon ASCT-a.</p> <p>- Liječenje odraslih bolesnika s relapsom ili refraktornim oblikom sistemskog anaplastičnog velikostaničnog limfoma (sALCL).</p> <p>- Liječenje odraslih bolesnika s CD30+ kožnim limfomom T-stanica (CTCL) nakon najmanje 1 prethodne sistemske terapije.</p>				
<p>Doziranje i način primjene Doziranje</p> <p>Prilagodbe doze</p>	<p>Brentuksimab vedotin treba primjenjivati pod nadzorom liječnika s iskustvom u primjeni antitumorskih lijekova.</p> <p>Preporučena doza je 1,8 mg/kg primijenjena kao intravenska infuzija u trajanju od 30 minuta svaka 3 tjedna.</p> <p>Preporučena početna doza za ponovno liječenje bolesnika s relapsom ili refraktornim oblikom HL-a ili sALCL-a koji su prethodno postigli odgovor na liječenje lijekom ADCETRIS je 1,8 mg/kg primijenjena kao intravenska infuzija u trajanju od 30 minuta svaka 3 tjedna. Alternativno, liječenje se može započeti prethodno primijenjenom podnošljivom dozom.</p> <p>Bolesnici s relapsom ili refraktornim oblikom HL-a ili sALCL-a u kojih se postigne stabilizacija bolesti ili poboljšanje trebaju primiti najmanje 8 ciklusa do najviše 16 ciklusa (približno 1 godinu).</p> <p>U bolesnika s HL-om s povećanim rizikom od relapsa ili progresije nakon ASCT-a, liječenje lijekom ADCETRIS treba započeti nakon oporavka od ASCT-a temeljem kliničke procjene. Ti bolesnici trebaju primiti do 16 ciklusa.</p> <p>Bolesnici s CTCL-om trebaju primiti do 16 ciklusa.</p> <p>Neutropenija</p> <p>Ako se neutropenija razvije tijekom liječenja, treba odgoditi primjenu sljedeće doze.</p> <p>Preporuke za doziranje kod neutropenije:</p> <table border="1" data-bbox="488 1872 1398 2018"> <tr> <td data-bbox="488 1872 943 1984"> <p>Stupanj težine neutropenije (znakovi i simptomi) [skraćeni opis CTCAEa])</p> </td> <td data-bbox="943 1872 1398 1984"> <p>Prilagodba rasporeda doziranja</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="488 1984 943 2018"> <p>Stupanj 1 (<DGN - 1500/mm³</p> </td> <td data-bbox="943 1984 1398 2018"> <p>Nastavite s istom dozom prema istom</p> </td> </tr> </table>	<p>Stupanj težine neutropenije (znakovi i simptomi) [skraćeni opis CTCAEa])</p>	<p>Prilagodba rasporeda doziranja</p>	<p>Stupanj 1 (<DGN - 1500/mm³</p>	<p>Nastavite s istom dozom prema istom</p>
<p>Stupanj težine neutropenije (znakovi i simptomi) [skraćeni opis CTCAEa])</p>	<p>Prilagodba rasporeda doziranja</p>				
<p>Stupanj 1 (<DGN - 1500/mm³</p>	<p>Nastavite s istom dozom prema istom</p>				

	<p>< DGN – 1,5 x 10⁹/l) ili Stupanj 2 (<1500 - 1000/mm³ <1,5 – 1,0 x 10⁹/l)</p>	rasporedu
	<p>Stupanj 3 (<1000 - 500/mm³ <1,0 – 0,5 x 10⁹/l) ili Stupanj 4 (<500/mm³ <0,5 x 10⁹/l)</p>	<p>Nemojte primijeniti dozu sve dok se vrijednosti neutrofila ne vrate na stupanj toksičnosti ≤ 2 ili na početnu vrijednost, a potom nastavite liječenje istom dozom prema istom rasporedu. Kod bolesnika koji razviju neutropeniju 3. ili 4. stupnja razmotrite suportivno liječenje faktorom rasta za poticanje hematopoeze (G-CSF ili GM-CSF) u sljedećim ciklusima.</p>
	<p>a. Stupnjevanje na temelju verzije 3.0 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave (CTCAE) Nacionalnog instituta za rak (NCI); vidjeti neutrofil/granulociti; DGN= donja granica normale</p> <p>b. Bolesnici koji razviju stupanj 3 ili stupanj 4 limfopenije mogu nastaviti liječenje bez prekida</p>	
	<p>Periferna neuropatija</p> <p>Ako tijekom liječenja dođe do pogoršanja postojeće ili pojave novonastale periferne senzorne ili motoričke neuropatije, u nastavku su navedene preporuke za doziranje.</p> <p>Preporuke za doziranje kod pogoršanja postojeće ili novonastale periferne senzorne ili motoričke neuropatije</p>	
	Težina periferne senzorne ili motoričke neuropatije (znakovi i simptomi [skraćeni opis CTCAEa])	Prilagodba doze i rasporeda
	Stupanj 1 (parestezija i/ili gubitak refleksa, bez gubitka funkcije)	Nastaviti s istom dozom i rasporedom
	Stupanj 2 (smanjenje funkcionalnih sposobnosti, ali ne i aktivnosti u svakodnevnom životu) ili Stupanj 3 (smanjenje aktivnosti u svakodnevnom životu)	Odgoditi primjenu doze sve dok se toksičnost ne vrati na stupanj ≤1 ili početnu vrijednost, a onda ponovno započeti liječenje smanjenom dozom od 1,2 mg/kg svaka 3 tjedna
	Stupanj 4 (onesposobljavajuća senzorna neuropatija ili motorička neuropatija koja je opasna po život ili uzrokuje paralizu)	Prekinuti liječenje
	<p>a. Stupnjevanje na temelju verzije 3.0 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave (CTCAE) Nacionalnog instituta za rak (NCI); vidjeti neuropatija: motorička; neuropatija: senzorna i neuropatska bol.</p>	
Način primjene	<p>Preporučena doza lijeka daje se infuzijom u trajanju od 30 minuta.</p> <p>Brentuksimab vedotin ne smije se primijeniti kao brza intravenska infuzija ili u bolusu. Brentuksimab vedotin treba biti primijenjen kroz posebnu intravensku liniju i ne smije se miješati s drugim lijekovima.</p>	
Kontraindikacije	<p>Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari.</p> <p>Kombinirana primjena bleomicina i brentuksimab vedotina uzrokuje plućnu toksičnost.</p>	

Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija	<p>Interakcije s lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (inhibitori/induktori CYP3A4)</p> <p>Istodobna primjena brentuksimab vedotina s ketokonazolom, jakim inhibitorom CYP3A4 i P-gp, povećala je izloženost antimikrotubularnom lijeku MMAE za približno 73% i nije promijenila izloženost brentuksimab vedotinu u plazmi. Stoga, istodobna primjena brentuksimab vedotina s jakim inhibitorima CYP3A4 i P-gp može povećati incidenciju neutropenije.</p> <p>Istodobna primjena brentuksimab vedotina s rifampicinom, jakim induktorom CYP3A4, nije promijenila izloženost brentuksimab vedotinu u plazmi. Iako su farmakokinetički podaci ograničeni, čini se da istodobna primjena rifampicina smanjuje koncentraciju metabolita MMAE u plazmi koji se mogu testirati.</p> <p>Istodobna primjena midazolama, supstrata CYP3A4, s brentuksimab vedotinom nije promijenila metabolizam midazolama, stoga se ne očekuje da će brentuksimab vedotin promijeniti izloženost lijekovima koje metaboliziraju enzimi CYP3A4.</p>
Predoziranje	<p>Nema poznatog antidota za predoziranje brentuksimab vedotinom. U slučaju predoziranja, bolesnika je potrebno pažljivo nadzirati zbog nuspojava, osobito neutropenije, i potrebno je primijeniti potporno liječenje</p>

*na dan 26/02/2018

Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi	<p>Progresivna multifokalna leukoencefalopatija</p> <p>U bolesnika liječenih brentuksimab vedotinom može doći do reaktivacije virusa John Cunningham (JCV) i posljedične progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) s mogućim smrtnim ishodom. PML je zabilježen u bolesnika koji su liječeni brentuksimab vedotinom nakon što su prethodno primili više kemoterapijskih protokola. PML je rijetka demijelinizirajuća bolest središnjeg živčanog sustava koja nastaje zbog reaktivacije latentnog JCV i često ima smrtni ishod.</p> <p>Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog mogućih nastanka novih ili pogoršanja postojećih neuroloških, kognitivnih ili bihevioralnih znakova i simptoma koji mogu upućivati na PML. U slučaju sumnje na PML, potrebno je prekinuti liječenje brentuksimab vedotinom i započeti dijagnostičku obradu PML-a koja uključuje neurološki pregled, magnetsku rezonanciju mozga s gadolinijem, analizu cerebrospinalnog likvora na JCV DNK metodom lančane polimeraze (PCR) ili biopsiju mozga s dokazom JCV. Negativni JCV PCR ne isključuje PML. Ako se ne postavi druga dijagnoza, potrebno je daljnje praćenje i procjenjivanje bolesnika. Liječenje brentuksimab vedotinom treba trajno prekinuti ako se potvrdi dijagnoza PML. Liječnik treba obratiti posebnu pažnju na simptome koji mogu upućivati na PML, a koje bolesnik možda nije uočio (npr. kognitivni, neurološki ili psihijatrijski simptomi).</p> <p>Pankreatitis</p> <p>Akutni pankreatitis je uočen kod bolesnika liječenih brentuksimab vedotinom. Prijavljeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom.</p> <p>Bolesnike treba pozorno pratiti zbog moguće pojave ili pogoršanja bola u abdomenu, što može upućivati na akutni pankreatitis. Procjena bolesnika može uključivati fizički pregled, određivanje laboratorijske vrijednosti serumske amilaze i serumske lipaze, snimanje abdomena ultrazvukom i drugim odgovarajućim dijagnostičkim mjerama. U slučaju pojave suspektog akutnog pankreatitisa treba privremeno obustaviti primjenu brentuksimab vedotina. Ako se dijagnoza akutnog pankreatitisa potvrdi, primjenu brentuksimab vedotina treba prekinuti.</p>
--	--

	<p>Plućna toksičnost</p> <p>Slučajevi plućne toksičnosti, uključujući pneumonitis, intersticijsku plućnu bolest i akutni respiratorni distres sindrom (ARDS), neki sa smrtnim ishodom, bili su prijavljeni kod bolesnika koji su primali brentuksimab vedotin. Iako nije utvrđena uzročna povezanost s brentuksimab vedotinom, rizik od plućne toksičnosti ne može se isključiti. U slučaju pojave ili pogoršanja plućnih simptoma (npr. kašalj, dispneja), treba se provesti brza dijagnostička procjena i bolesnika treba liječiti na odgovarajući način. Razmotriti odgodu sljedeće primjene brentuksimab vedotina tijekom procjene i dok se simptomi ne poboljšaju.</p> <p>Ozbiljne infekcije i oportunističke infekcije</p> <p>U bolesnika liječenih brentuksimab vedotinom zabilježene su ozbiljne infekcije kao što su pneumonija, stafilokokna bakterijemija, sepsa/septički šok (uključujući smrtne ishode) i herpes zoster te oportunističke infekcije kao što su pneumonija uzrokovana s <i>Pneumocystis jiroveci</i> i oralna kandidijaza. Bolesnike treba pažljivo nadzirati tijekom liječenja zbog moguće pojave ozbiljnih i oportunističkih infekcija.</p> <p>Reakcije povezane s infuzijom</p> <p>Zabilježene su rane i kasne reakcije povezane s infuzijom, kao i anafilaktičke reakcije.</p> <p>Bolesnike treba pažljivo nadzirati tijekom i nakon infuzije. Ako dođe do pojave anafilaktičke reakcije, primjenu brentuksimab vedotina treba odmah i trajno prekinuti i primijeniti odgovarajuće medikamentozno liječenje. U slučaju pojave reakcija povezanih s infuzijom, infuziju treba prekinuti i uvesti odgovarajuće medikamentno liječenje. Infuzija se može ponovno započeti manjom brzinom nakon povlačenja simptoma. Bolesnicima koji su prethodno imali reakciju povezanu s infuzijom prije sljedećih infuzija treba dati premedikaciju. Premedikacija može uključivati paracetamol, antihistaminike i kortikosteroide.</p> <p>Reakcije povezane s infuzijom su češće i teže u bolesnika s protutijelima na brentuksimab vedotin</p> <p>Sindrom lize tumora</p> <p>Sindrom lize tumora (TLS) zabilježen je uz brentuksimab vedotin. Rizik od sindroma lize tumora prisutan je u bolesnika s brzorastućim tumorima i s velikom tumorskom masom. Ove bolesnike treba pažljivo nadzirati i liječiti sukladno dobroj kliničkoj praksi. Liječenje sindroma lize tumora može uključivati adekvatnu hidraciju, praćenje bubrežne funkcije, korekciju poremećaja elektrolita, terapiju hiperuricemije i druge suportivne mjere liječenja.</p> <p>Periferna neuropatija</p> <p>Liječenje brentuksimab vedotinom može uzrokovati perifernu neuropatiju, i senzornu i motoričku. Periferna neuropatija uzrokovana brentuksimab vedotinom obično je posljedica kumulativne izloženosti lijeku i u većini je slučajeva reverzibilna.</p> <p>Bolesnike treba nadzirati zbog simptoma neuropatije, kao što su hipoestezija, hiperestezija, parestezija, nelagoda, osjećaj žarenja, neuropatska bol ili slabost. U bolesnika s novonastalom perifernom neuropatijom ili pogoršanjem postojeće može biti potrebno odgoditi primjenu ili sniziti dozu brentuksimab vedotina ili prekinuti liječenje.</p> <p>Hematološke toksičnosti</p> <p>Uz brentuksimab vedotin mogu nastati anemija 3. stupnja ili 4. stupnja, trombocitopenija i dugotrajna (≥ 1 tjedna) neutropenija 3. stupnja ili 4. stupnja. Prije primjene svake doze potrebno je kontrolirati kompletnu krvnu sliku.</p>
--	--

	<p>Febrilna neutropenija Uz liječenje brentuksimab vedotinom zabilježena je febrilna neutropenija (vrućica nepoznatog porijekla bez klinički ili mikrobiološki dokazane infekcije s apsolutnim brojem neutrofila $<1,0 \times 10^9/l$, vrućicom $\geq 38,5^\circ C$; ref. CTCAE v3). Prije primjene svake doze lijeka potrebno je napraviti kompletnu krvnu sliku. Ako se razvije neutropenija, bolesnike treba pažljivo nadzirati i liječiti sukladno najboljoj kliničkoj praksi i postojećim smjernicama za liječenje febrilne neutropenije.</p> <p>Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza Uz brentuksimab vedotin zabilježeni su Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN). Prijavljeni su smrtni ishodi. Ako nastane SJS ili TEN, liječenje brentuksimab vedotinom treba prekinuti i primijeniti odgovarajuće liječenje.</p> <p>Gastrointestinalne komplikacije U bolesnika liječenih brentuksimab vedotinom zabilježene su gastrointestinalne komplikacije, uključujući intestinalnu opstrukciju, ileus, enterokolitis, neutropenijski kolitis, eroziju, ulkus, perforaciju i krvarenje, neke od njih sa smrtnim ishodom. U slučaju pojave novih ili pogoršanja gastrointestinalnih simptoma potrebne su žurna dijagnostička procjena i odgovarajuće liječenje.</p> <p>Hepatotoksičnost Uz brentuksimab vedotin prijavljena je hepatotoksičnost u obliku povišenja vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST). Bilo je i ozbiljnih slučajeva hepatotoksičnosti, uključujući smrtno ishode. Već postojeća bolest jetre, komorbiditeti i istodobno primijenjeni lijekovi također mogu povećati rizik. Prije početka liječenja potrebno je ispitati funkciju jetre i redovito je pratiti u bolesnika koji primaju brentuksimab vedotin. U bolesnika u kojih se pojave slučajevi hepatotoksičnosti može biti potrebno odgoditi primjenu doze, promijeniti dozu ili prekinuti primjenu brentuksimab vedotina.</p> <p>Hiperglikemija Hiperglikemija je zabilježena tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnika s povećanim indeksom tjelesne mase (BMI) s dijabetesom melitusom ili bez njega u anamnezi. Međutim, kod svakog bolesnika koji je imao epizodu hiperglikemije treba pažljivo pratiti glukozu u serumu. Ako je klinički indicirano, treba započeti liječenje dijabetesa melitusa.</p> <p>Oštećenje bubrega i jetre Postoji ograničeno iskustvo u bolesnika s oštećenjem bubrega i jetre. Dostupni podaci pokazuju da klirens MMAE može biti narušen kod teškog oštećenja bubrega, oštećenja jetre i niskih koncentracija albumina u serumu.</p> <p>Sadržaj natrija u pomoćnim tvarima Ovaj lijek sadrži najviše 2,1 mmol (ili 47 mg) natrija po dozi. To je potrebno uzeti u obzir kod bolesnika na dijeti s ograničenim unosom natrija. <i>Sadržaj natrija u pomoćnim tvarima</i> Ovaj lijek sadrži najviše 2,1 mmol (ili 47 mg) natrija po dozi. To je potrebno uzeti u obzir kod bolesnika na dijeti s ograničenim unosom natrija.</p>						
Nuspojave	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="485 1832 932 1872">Klasa organskog sustava</th> <th data-bbox="932 1832 1401 1872">Nuspojave</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="485 1872 932 1944">Infekcije i infestacije</td> <td data-bbox="932 1872 1401 1944"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="485 1944 932 2018">Vrlo često:</td> <td data-bbox="932 1944 1401 2018">Infekcija^a, infekcija gornjih dišnih puteva</td> </tr> </tbody> </table>	Klasa organskog sustava	Nuspojave	Infekcije i infestacije		Vrlo često:	Infekcija ^a , infekcija gornjih dišnih puteva
Klasa organskog sustava	Nuspojave						
Infekcije i infestacije							
Vrlo često:	Infekcija ^a , infekcija gornjih dišnih puteva						

Često:	Sepsa/septički šok, herpes zoster, pneumonija, herpes simplex
Manje često:	Oralna kandidijaza, pneumonija uzrokovana s Pneumocystis jiroveci, stafilokokna bakterijemija
Učestalost nepoznata:	Progresivna multifokalna leukoencefalopatija
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Poremećaji krvi i limfnog sustava
Vrlo često:	Neutropenija
Često:	Anemija, trombocitopenija
Učestalost nepoznata:	Febrilna neutropenija
Poremećaji imunološkog sustava	
Učestalost nepoznata:	Anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Često:	Hiperglikemija
Manje često:	Sindrom lize tumora
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često:	Periferna senzorna neuropatija, periferna motorna neuropatija
Često:	Omaglica, demijelinizirajuća polineuropatija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Vrlo često:	Kašalj, dispneja
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često:	Proljevanje, mučnina, povraćanje, konstipacija, bol u abdomenu
Manje često:	Akutni pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči	
Često:	Povišena vrijednost alanin aminotransferaze/aspartat aminotransferaze (ALT/AST)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često:	Alopecija, pruritus
Često:	Osip
Rijetko:	Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Vrlo često:	Mialgija, artralgija
Često:	Bol u leđima
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često:	Umor, zimica, pireksija, reakcije povezane s infuzijom
Pretrage	
Vrlo često:	Gubitak težine

	<p>a. Standardni izrazi navedeni u klasi organskih sustava „Infekcije i infestacije“ uključuju sepsu/septički šok, infekcije gornjih dišnih puteva, herpes zoster i pneumoniju.</p> <p>b. Standardni izrazi povezani s reakcijama povezanima s infuzijom bili su glavobolja, osip, bol u leđima, zimica, mučnina, dispneja, pruritus i kašalj.</p>
--	--

3. Bolest u kojoj se primjenjuje zdravstvena tehnologija

3.1. Relapsni ili refraktorni oblik CD30+ Hodgkinovog limfoma (r/r HL)

Hodgkinov limfom je tumor B limfocitnih stanica. Dijeli se u dvije velike skupine, nodularnu limfocitnu predominaciju (engl. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma, NLPHL) i klasični Hodgkinov limfom (engl. Classical HL, CHL). CHL čini oko 25% svih slučajeva limfoma. Incidencija Hodgkinovog limfoma (HL) u Europskoj uniji iznosi oko 2,3, a smrtnost oko 0,4 slučaja/100 000 godišnje. Najčešće su zahvaćene mlađe odrasle osobe u dobi od 20 do 40 godina; drugi vrh incidencije vidi se kod pojedinaca u dobi od 55 godina i više. Histološki, klasični HL (CHL), koji čini približno 95% svih slučajeva razlikuje se od nodularnog predominantno limfocitnog HL (NLPHL) koji predstavlja približno 5% svih HL slučajeva. Incidencija CHL je zadnjih desetljeća stabilna.

Nodularna skleroza je najčešća podvrsta CHL u razvijenim dijelovima svijeta i čini oko 60% svih slučajeva. Podtip miješane staničnosti čini oko 30% slučajeva CHL. Češće se javlja u starijih i više je proširena od nodularne skleroze. Na limfocitima bogat CHL otpada oko 5-8% slučajeva, dok je limfocitna deplecija najrjeđi oblik CHL, ali i najveći diferencijalno-dijagnostički problem prema anaplastičnom velikostaničnom limfomu (engl. Anaplastic Large Cell Lymphoma, ALCL).

Prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije i revidiranoj europsko-američkoj klasifikaciji limfoma, WHO/REAL classification (engl. World Health Organization (WHO)/Revised European-American Lymphoma (REAL) classification) i Ann Arbor klasifikaciji za Hodgkinove limfome modificiranoj prema Cotswold-u, postoje 4 podtipa klasičnog Hodgkinovog limfoma: Nodularna skleroza, engl. Nodular sclerosis CHL (NSCHL); Miješana staničnost, engl. Mixed cellularity CHL (MCCHL); Limfocitna deplecija, engl. Lymphocyte-depleted CHL (LDCHL); Limfocitima bogat klasični Hodgkinov limfom, engl. Lymphocyte-rich CHL (LRCHL).

Histološka podjela Hodgkinove bolesti prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji

TIP	MORFOLOGIJA	FENOTIP	INCIDENCIJA
Klasični			
Nodularna skleroza	Gusto vezivo** okružuje čvoriće Hodgkinovog tkiva	CD15+, CD30+, CD20 –	67%
Miješana staničnost	Umjeren broj Reed–Sternbergovih stanica s pleomorfnim infiltratom	CD15+, CD30+, CD20 –	25%
Limfocitna deplecija	Brojne Reed–Sternbergove stanice, difuzna fibroza	CD15+, CD30+, CD20 –	Rijetka

Limfocitima bogat klasični Hodgkinov limfom	Nešto Reed–Sternbergovih stanica, mnogo B limfocita, fina skleroza	CD15+, CD30+, CD20 –	3%
---	--	----------------------	----

Nodularna predominacija limfocita

Malo neoplastičnih, L & H stanica [†] , mnogo malih B limfocita, nodularna građa	CD15–, CD30–, CD20+, EMA+ ‡	3%
---	-----------------------------	----

**osebujna dvolomnost u polariziranom svjetlu; †limfocitno–histiocitna morfologija; ‡EMA= epitelni membranski antigen.

Predložena je i nova morfološka inačica, tzv. sincicijska varijanta CHL u koju bi spadali neki slučajevi nodularne skleroze i miješane celularnosti, ali zasada nije donesen konsenzus.

U razmatranju definiranih kliničkih čimbenika rizika utvrđivanje stadija provodi se prema Ann Arbor klasifikaciji. Prema Ann Arbor klasifikaciji limfomi se svrstavaju u stadije I-IV.

Stadiji Hodgkinove bolesti

Ann Arbor klasifikacija modificirana prema Cotswolds kriterijima	
Stadij I	Zahvaćenost limfnih čvorova samo jedne regije(I) ili lokalizirano zahvaćanje jednog organa koji nije limfatičan(I _E).
Stadij II	Zahvaćenost dvije ili više regija limfnih čvorova s iste strane dijafragme (II) ili lokalizirano zahvaćanje jednog nelimfatičnog organa sa ili bez zahvaćenosti limfnih čvorova s iste strane dijafragme (II _E) Broj zahvaćenih regija limfnih čvorova može se označiti u subscriptu, npr. II3.
Stadij III	Zahvaćenost regija limfnih čvorova s obje strane dijafragme (III), što može biti praćeno lokaliziranim zahvaćanjem nelimfatičnog organa (IIIE) ili slezene (IIIS) ili obojeg (IIIE+S)
Stadij IV	Diseminirana zahvaćenost jednog ili više nelimfatičnih organa, sa ili bez zahvaćenosti limfnih čvorova, ili izolirana zahvaćenost nelimfatičnog organa sa zahvaćanjem udaljenih (neregionalnih) limfnih čvorova
<i>Svakom se stadiju mogu dodati oznake:</i>	
A	Nema sistemskih simptoma
B	Neobjašnjiva temperatura >38°C; profuzno noćno znojenje; gubitak >10% tjelesne težine (unutar 6 mjeseci prije dijagnoze)
E	Ekstranodalno zahvaćanje dodano zahvaćenom limfnom čvoru
X	Masivna bolest (zahvaćenost >1/3 intratorakalnog promjera ili nodalna masa >10 cm)

Cilj određivanja proširenosti je identificirati lokalizaciju i veličinu limfnih čvorova zahvaćenih tumorom te zahvaćenost ekstranodalnih organa. Nakon određivanja stadija, bolesnici se dijele u tri kategorije (ograničeni, intermedijarni i uznapredovali stadij).

U nastavku se prikazuju definicije Europske organizacije za istraživanje i liječenje karcinoma/udruženja za istraživanje karcinoma i Njemačke skupine za istraživanje Hodgkinovog limfoma, engl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Lymphoma Study

Association and the German Hodgkin Study Group, za ograničeni, intermedijarni i uznapredovali stadij [II-III, A].

Definicija rizičnih skupina Hodgkinovog limfoma prema <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Lymphoma Study Association(EORTC/LYSA)</i> i <i>German Hodgkin Study Group</i>		
Skupina liječenja	EORTC/LYSA	GHSB
Lokalizirani stadij	CS I–II bez rizičnih faktora (supradijafragmalno)	CS I–II bez rizičnih faktora
Intermedijarni stadij	CS I–II s ≥ 1 rizičnim faktorom (supradijafragmalno)	CS I–II s ≥ 1 rizičnim faktorom CS IIB s rizičnim faktorima C/D, ali ne A/B
Uznapredovali stadij, proširena bolest	CS III–IV	CS IIB s rizičnim faktorima A/B, CS III/IV
Rizični faktori	(A) Velika tumorska masa u medijastinumu	(A) Velika tumorska masa u medijastinumu
	(B) Dob ≥ 50 godina	(B) Ekstranodalna bolest
	(C) Povišena sedimentacija	(C) Povišena sedimentacija
	(D) ≥ 4 nodalne regije	(D) ≥ 3 nodalne regije
Velika tumorska masa u medijastinumu: veća od 1/3 maksimalnog poprečnog promjera prsišta Povišena sedimentacija: >50 mm/h bez B simptoma, >30 mm/h s B simptomima. B simptomi: temperatura, noćno znojenje, neobjašnjivi gubitak ukupne tjelesne težine $> 10\%$ kroz 6 mjeseci.		
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; LYSA: Lymphoma Study Association; GHSB: German Hodgkin Study Group; CS: klinički stadij, engl. clinical stage		

Kako bi se identificirali bolesnici s povećanim rizikom za akutne i/ili dugotrajne komplikacije, prije početka liječenja trebali bi se provesti testovi srčane i plućne funkcije. Budući da kemoterapija i radioterapija mogu potencijalno trajno naštetiti plodnosti, prije liječenja se mladim bolesnicima oba spola mora ponuditi savjetovanje o reprodukciji. Bolest obično zahvaća supradijafragmalne limfne čvorove, većina bolesnika je u vrijeme dijagnoze u drugom stadiju. Najčešće su zahvaćeni vratni limfni čvorovi, potom medijastinum pa aksila i naposljetku retroperitonealni čvorovi. Zahvaćanje ostalih limfnih čvorova i ekstranodalnih organa osim pluća, slezene i koštane srži je rijetkost i treba pobuditi sumnju na infekciju HIV-om.

3.1.1. Liječenje CD30+ Hodgkinovog limfoma

Hodgkinov limfom podesean je za liječenje i 80% bolesnika postiže potpunu remisiju. Prognoza je lošija u bolesnika koji se prezentiraju s već uznapredovalom bolesti, kod kojih se javlja relaps u 30-40% bolesnika nakon inicijalnog liječenja ili neposredni neuspjeh liječenja.

Prema ESMO Clinical Practice Guidelines, za većinu bolesnika s refraktornim ili relapsnim HL nakon prve linije terapije, liječenje izbora sastoji se od visoke doze kemoterapije nakon koje slijedi autologna transplantacija matičnim stanicama, engl. Autologous stem cell therapy, ASCT. Spasonosna liječenja, kao što su dexametazon/visoka-doza Ara-C/cisplatina (DHAP), ifosfamid/gemcitabin/vinorelbin (IGEV) ili ifosfamid/karboplatina/etopozid(ICE), koriste se u svrhu smanjenja opterećenja tumorom i mobilizacije matičnih stanica (često u kombinaciji s G-CSF) prije visoke doze kemoterapije i ASCT-a. Ne postoji standardno liječenje za relapsnu ili primarno refraktornu bolest. Nakon spasonosnih kemoterapijskih režima poput DHAP/VIM/DHAP (Cisplatina 100 mg/m² na dan 1 kontinuiranom i.v. infuzijom plus citarabin 2 g/m² svakih 12 sati , 2 doze na dan 2, plus dexametazon 40 mg/dan na dane 1-4; VIM = etopozid 90 mg/m² na dane 1, 3, i 5 plus ifosfamid 1200 mg/m² i.v. na dane 1-5 plus metotreksat 30 mg/m² i.v. na dane 1 i 5) obično slijedi kemoterapija visokom dozom i transplantacija autolognih matičnih stanica. Bolesnici koji nisu izliječeni terapijom prve ili druge linije, uključujući transplantaciju matičnih stanica, imaju prosječni medijan preživljavanja manji od 3 godine.

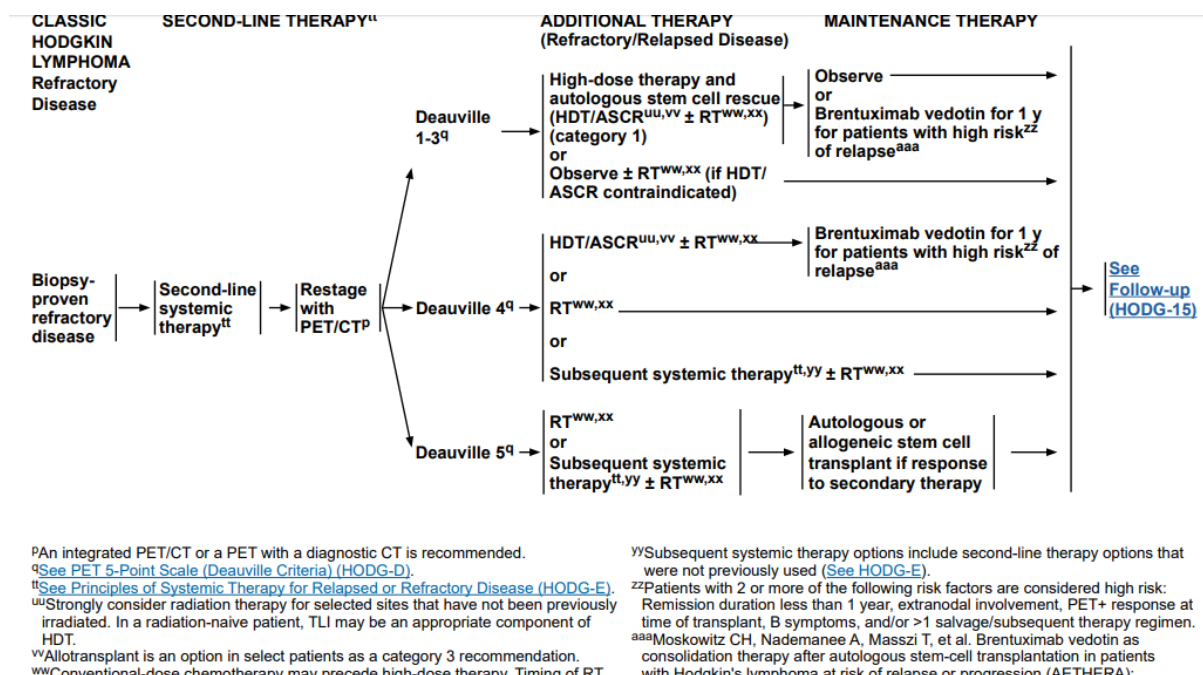
Detaljni podatci u nedavno objavljenim kliničkim smjernicama nalaze se u Dodatku I.

**KLINIČKE SMJERNICE ZA LIJEČENJE, mjesto brentuksimab vedotina u liječenju
RELAPSNIL I REFRAKTORNI OBLIK CD30+ HODGKINOVOG LIMFOMA (HL)**

Europske smjernice: European Society for Medical Oncology, ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, April 2018.

Bolesnici s relapsnim ili refraktornim Hodgkinovim limfomom		
Vrsta terapije ili pacijenata		Snaga dokaza
Liječenje izbora za većinu bolesnika s relapsnim ili refraktornim Hodgkinovim limfomom	Kemoterapija visokom dozom + ASCT (engl. Allogeneic stem cell transplantation, alogenična transplantacija matičnih stanica)	I, A
Visokorizični bolesnici	Sekvencijalna (engl. Tandem) ASCT	III, B
Spasonosne terapije	deksametazon/visoke doze Ara-C/cisplatina (DHAP); ifosfamid/gemcitabin/vinorelbin (IGEV) ili ifosfamid/karboplatina/etopozid (ICE) prije visokih doza kemoterapije i ASCT	II-III, A
Konsolidacijska terapija brentuksimab vedotinom	Nakon kemoterapije visokom dozom i ASCT	II, B

Američke smjernice: NCCN Smjernice, Inačica 3.2018., April 2018. Razina dokaza - Kategorija 2A



Hrvatske smjernice: KroHem. Preporuke za sustavno liječenje limfoma – V 3.1, svibanj 2018.

Klasični Hodgkinov limfom (cHL)

1. linija, stadij I-II

Bez nepovoljnih prognostičkih čimbenika: 2x ABVD + zračenje zahvaćenih regija 20 Gy.

S nepovoljnim prognostičkim čimbenicima: 4xABVD ili 2x eBEACOPPa + 2x ABVD + zračenje zahvaćenih regija 30 Gy.

1. linija, stadij III-IV

<60 g: 6x eBEACOPP (ev. 4 ako je PET nakon 2. negativan).

Alternativa: 6x ABVD uz interim PET nakon 2. Ako je pozitivan, dati 6x eBEACOPP.

Zračenje nakon kemoterapije: regije koje su u PR po PETu,

PET negativne regije, inicijalno velike tm mase, odgovor po CT kriterijima <PR,

inicijalno zahvaćene ektranodalne lokalizacije kod kojih je to moguće, pogotovo kost.

60-75 g: 6x ABVD

>75 g: 2x ABVD + 4x AVD

Kasnije linije, <65 g.

Intenzivna kemoterapija (DHAP, HDIM, ICE, miniBEAM).

Ako KR: ATKS.

Visokorizični bolesnik (st. IV + rani relaps ili refraktor): brentuksimab vedotin* do najviše 16 ciklusa

Ako PR: ATKS + zračenje regija koja nisu u KR

Ako regije, koje nisu u KR, nije moguće ozračiti:

ATKS pa brentuksimab vedotin* do najviše 16 ciklusa ili 2-4x brentuksimab vedotin pa ATKS pa nastaviti brentuksimab vedotinom do ukupno najviše 16 ciklusa.

Bez odgovora na ≥ 2 linije kemoterapije ili u relapsu nakon ATKS: brentuksimab vedotin + bendamustin.

Transplantabilni bolesnici u \geq PR: ATKS (ako ranije nisu) ili aloTKS.

Bez odgovora ili u brzom relapsu nakon brentuksimab vedotina: PD-1 blokatori nivolumab* ili pembrolizumab*.

*označava terapije koje većina centara u sadašnjim uvjetima financiranja ne može primjenjivati dok ne dođu na listu lijekova HZZOa.

3.2. Relapsni ili refraktorni oblik sistemskog anaplastičnog velikostaničnog limfoma (engl. Anaplastic large cell lymphoma, sALCL)

Anaplastični velikostanični limfom (ALCL) rijedak je, agresivni non-Hodgkin periferni limfom T-stanica, engl. Peripheral T-cell lymphoma, PTCL, koji se najčešće javlja u djece i mladih ljudi. Ubraja se u skupinu primarnog nodalnog PTCL. ALCL čini 2-8% svih limfoma T-stanica. CD30 je neizmjenjen eksprimiran na površini ALCL stanica. Dvije glavne vrste su sistemski, engl. Systemic, ALCL (sALCL) i primarni kožni ALCL. Prevalencija u Europskoj uniji ne prelazi 5 u 10.000 ljudi. U Velikoj Britaniji je u 2013. godini ne-Hodgkinov limfom dijagnosticiran u 11.392 ljudi. Od tog broja, oko 3% osoba ima sistemski anaplastični limfom velikih stanica. Rak najčešće javlja u djece i mladih. Češće je kod muškaraca nego li u žena.

Približno 40-65% osoba s anaplastični limfomom velikih stanica nakon početnog liječenja razvija povratnu bolest. Dvije trećine bolesnika razvija refraktornu bolest. Medijan ukupnog preživljavanja (Overall survival, OS) i preživljavanja bez progresije bolesti (Progression-free survival, PFS) iznose oko 3,0 mjeseca, odnosno 1,8 mjeseci, za pacijente s ALCL, što podupire značenje novih terapija i kliničkih ispitivanja za ovu skupinu bolesnika s lošom prognozom.

3.2.1. Liječenje sistemskog anaplastičnog velikostaničnog limfoma (sALCL)

Kemoterapija prema protokolu CHOP (ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin i prednizolon), sa ili bez etopozida, uobičajeno je prva linija terapije za osobe sa sistemskim anaplastičnim limfomom velikih stanica. Kod relapsa, osobe koje ispunjavaju uvjete za transplantaciju mogu se prije transplantacije liječiti drugom linijom kemoterapije. U ljudi koji imaju potpun ili djelomičan odgovor na terapiju može se dati konsolidacijska terapija visokom dozom nakon koje se nastavlja autologna transplantacija matičnih stanica, engl. Autologous stem cell transplantation, ASCT. Bolesnici koji ne ispunjavaju uvjete za transplantaciju mogu se liječiti protokolima druge linije kemoterapije ili

palijativnom radioterapijom, iako u ovoj kliničkoj postavci ne postoji standard liječenja.

Dvije trećine bolesnika razvija refraktornu bolest. Kemoterapija visokom dozom i autologna transplantacija matičnih stanica predstavlja standard liječenja za relapsnu bolesti ukoliko je osjetljiva na kemoterapiju (kemosenzitivnost). U r/r ALCL bolesnika koji ne ispunjavaju uvjete za transplantaciju, ili u onih kod kojih druga linija spasonosne terapije nije postigla uspjeh, ishod je povijesno loš. U odraslih osoba liječenje protokolima temeljenim na doksorubicinu dovodi do kompletnog odgovora s 70% i 60%-tnom 5-godišnjom stopom preživljavanja. Usporedba ABVD i MACOP-B (metotreksat, doksorubicin, ciklofosamid, vinkristin, bleomicin, prednizon) pokazala je usporedivu učinkovitost ova dva protokola. Približno polovica bolesnika doživjela je relaps u roku od dvije godine. Ne postoji konsenzus o liječenju relapsa ili refraktorne bolesti. Neki su bolesnici imali korist od kemoterapije visokom dozom i transplantacije autoloških matičnih stanica. Postoje izvještaji o reakciji presađka protiv ALCL učinka nakon transplantacije alogeničnih matičnih stanica.

Brentuksimab vedotin koristi se za liječenje odraslih sa sALCL, u slučaju relapsa ili izostanka odgovora na druga liječenja. Detaljni podaci objavljeni u kliničkim smjernicama nalaze se u Dodatku I.

Podaci Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo

Prema podacima Biltena br. 40 Registra za rak, HZJZ-a (2018.) (https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/03/Bilten_2015_rak_final.pdf), u 2015. bilo je 676 muškaraca i 589 žena oboljelih od leukemija i limfoma. U muškaraca su limfomi i leukemije činili 6% svih malignoma, kao i kod žena. U Registru za rak navedeni podaci se agregiraju zbrajanjem podataka za različite tipove leukemija i limfoma. U muškaraca je prema pokazateljima kvalitete podataka histološki verificirano 91% svih limfoma, a kod žena 92%.

4. Klinička učinkovitost i sigurnost (škodljivost, neželjeni događaji) i kvaliteta života

Korišteni su slijedeći izvori informacija: objavljeno Europsko izvješće o ocjeni dokumentacije (engl. European Public Assessment Report, EPAR), Micromedex Drugdex Database, UpToDate kao i objavljene publikacije pronađene pretraživanjem standardnih literaturnih baza podataka te web stranica HTA ustanova.

4.1.1. Klinička učinkovitost

Hodgkinov limfom (HL)

Bolesnici s HL-om s rizikom od relapsa ili progresije nakon ASCT-a (AETHERA RCT, SGN35-005)

Djelotvornost i sigurnost brentuksimab vedotina ocijenjene su u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom multicentričnom ispitivanju s 2 skupine bolesnika (ukupno 329 bolesnika) s HL-om s rizikom od relapsa ili progresije nakon ASCT-a. Bolesnici s poznatom cerebralnom/meningealnom bolesti, uključujući anamnezu PML-a, bili su isključeni iz ispitivanja. Od 329 bolesnika, njih 165 randomizirano je u skupinu liječenih brentuksimab vedotinom, a 164 u skupinu koja je primala placebo uz najbolju suportivnu terapiju. U ispitivanju su bolesnici trebali

primiti svoju prvu dozu nakon oporavka od ASCT-a (između 30-45 dana od ASCT-a). Bolesnici su liječeni s 1,8 mg/kg ispitivanog lijeka ili odgovarajućeg placeba intravenski tijekom 30 minuta svaka 3 tjedna u do 16 ciklusa. Kriterij za uključanje bolesnika bio je postojanje najmanje jednog od sljedećih rizičnih čimbenika: HL koji je refraktoran na prvu liniju liječenja; Relapsni ili progresivni HL koji se dogodio <12 mjeseci od završetka prve linije liječenja; Ekstranodularna zahvaćenost u vrijeme relapsa prije ASCT-a, uključujući ekstranodularno širenje nodularnih tvorbi u susjedne vitalne organe. Primarni ishod PFS-a je dosegnut i pokazala se razlika medijana PFS-a od 18,8 mjeseci u korist skupine koja je dobivala brentuksimab vedotin.

Rezultati djelotvornosti u bolesnika s HL-om s povećanim rizikom od relapsa ili progresije nakon ASCT-a, liječenih s 1,8 mg/kg brentuksimab vedotina svaka 3 tjedna

	Brentuksimab vedotin N = 165	Placebo N = 164	Stratificirani omjer rizika
	Medijan (IRF)		
Preživljenje bez progresije bolesti^a	42,9 mjeseci (95% CI [30,4; 42,9])	24,1 mjeseci (95% CI [11,5; -])	0,57 (95% CI [0,40; 0,81]) Stratificirani log-rang test p=0,001
	Medijan (ispitivači)		
	Nije postignut (95% CI [26,4; -])	15,8 mjeseci (95% CI [8,5; -])	0,5 (95% CI [0,36; 0,70]) ^b
	Broj smrtnih slučajeva (%)		
Ukupno Preživljenje (OS)	28 (17)	25 (15)	1,15 (95% CI [0,67; 1,97])

a. U vrijeme primarne analize medijan vremena praćenja za obje skupine bio je 30 mjeseci [raspon, 0 do 50].

b. Stratificirani log-rang test nije učinjen za PFS po ispivaču.

Ažurirana analiza provedena nakon 3 godine praćenja pokazala je održano poboljšanje PFS-a prema IRF-u (HR=0,58; 95% CI 0,41-0,81).

Medijan kliničkog ishoda - Ukupno preživljenje (OS) - nije dostignut, međuanalizom u vremenu 30 mjeseci (0-50) nije bilo statistički značajne razlike između skupina, HR 1.15 (95% CI 0.67-1.97).

Nisu zapažene razlike u kvaliteti života između skupine koja je primala liječenje i skupine koja je primala placebo. Analiza korištenja medicinskih resursa (engl. Medical resource utilization, MRU) pokazala je da je broj hospitalizacija i ambulantnih posjeta, kao i radnih dana/ostalih aktivnosti propuštenih od strane bolesnika i njegovatelja bio niži kod brentuksimab vedotina u usporedbi s placebo u bolesnika s HL-om s povećanim rizikom od relapsa.

Post-hoc analiza čimbenika rizika

Provedene su *post-hoc* analize kako bi se ocijenio utjecaj povećanog rizika (broja rizičnih čimbenika) na kliničku korist. Reprezentativni čimbenici rizika za te analize bili su: HL koji se pojavio nakon <12 mjeseci ili HL koji je bio refraktoran na prvu liniju terapije; Najbolji odgovor na posljednju terapiju spasa u obliku djelomične remisije ili stabilne bolesti prema nalazima CT i/ili PET snimanja; Ekstranodularna bolest u vrijeme relapsa prije ASCT-a; B simptomi u vrijeme relapsa prije ASCT-a; Dvije ili više prethodnih terapija spasa.

Rezultati *post-hoc* analiza ukazuju na povećanu kliničku korist u bolesnika s dva ili više rizičnih čimbenika, ali ne i razliku temeljenu na bilo kojem od pojedinačnih rizičnih čimbenika. U bolesnika s jednim rizičnim čimbenikom za relaps ili progresiju bolesti nije zapažena korist u smislu PFS-a ili OS-a.

Rezultati Gautama i sur. 2018., pokazali su da se broj bolesnika koje je potrebno liječiti brentuksimab vedotinom i najboljom potpornom skrbi da bi se spriječila jedna progresija bolesti ili smrtni ishod (engl. NNT) kreće od 4,08 do 7,79 bolesnika u ITT populaciji; 3,18-6,07 u populaciji s 2 ili više čimbenika rizika te 2,98-5,65 u populaciji s 3 ili više čimbenika rizika, tijekom 60 mjeseci. U različitim vremenima praćenja i ovisno o rizičnim čimbenicima, 3-8 bolesnika potrebno je liječiti s konsolidacijskom terapijom brentuksimab vedotinom kako bi se prevenirala progresija bolesti i smrtni ishod u usporedbi s placebom.

Bolesnici s relapsom ili refraktornim oblikom HL

Ispitivanje SG035-0003

Djelotvornost i sigurnost brentuksimab vedotina koji je primijenjen kao monoterapija procijenjene su u pivotalnom, otvorenom, multicentričnom ispitivanju s jednom skupinom od 102 bolesnika s relapsom ili refraktornim oblikom HL. Osamnaest (18) bolesnika (18%) primilo je 16 ciklusa brentuksimab vedotina, a medijan primljenih ciklusa bio je 9 (u rasponu od 1 do 16).

Odgovor na liječenje brentuksimab vedotinom procijenila je Skupina za neovisnu procjenu (IRF) pomoću revidiranih kriterija odgovora na terapiju. Terapijski odgovor procijenjen je prema spiralnom CT-u prsnog koša, vrata, abdomena i zdjelice, PET snimanju i kliničkim podacima.

Procjene odgovora napravljene su u 2., 4., 7., 10., 13. i 16. ciklusu te PET u 4. i 7. ciklusu. Stopa objektivnog odgovora (ORR) po procjeni IRF-a bila je 75% (76 od 102 bolesnika u grupi bolesnika predviđenih za liječenje, [ITT, intent-to-treat]), a smanjenje tumora bilo je postignuto u 94% bolesnika. Potpuna remisija (CR) postignuta je u 33% (34 od 102 bolesnika u grupi ITT). Medijan ukupnog preživljenja (OS) iznosio je 40,5 mjeseci (medijan trajanja motrenja (vrijeme proteklo do smrti ili zadnjeg kontakta) od prve doze bio je 35,1 mjesec (raspon 1,8 do 72,9+ mjeseci). Procijenjena stopa petogodišnjeg ukupnog preživljenja bila je 41% (95% CI [31%, 51%]). Procjene ispitivača bile su općenito sukladne neovisnoj procjeni snimki. Od liječenih bolesnika, 8 bolesnika s odgovorom nastavilo je liječenje do transplantacije alogenih matičnih stanica.

Eksplorativna analiza u pojedinog bolesnika pokazala je da je približno 64% bolesnika s HL liječenih brentuksimab vedotinom u sklopu kliničkog ispitivanja SG035-0003 imalo kliničku korist, koja se mjerila duljim preživljenjem bez progresije bolesti (PFS) u usporedbi sa zadnjom linijom terapije koju su prethodno primili. Od 35 bolesnika (33%) koji su imali B simptome na početku, u 27 bolesnika (77%) simptomi su se potpuno povukli nakon početka liječenja brentuksimab vedotinom, a medijan od početka liječenja iznosio je 0,7 mjeseci.

Podaci za bolesnike s HL koji nisu kandidati za transplantiranje matičnih stanica (SCT)

Ispitivanje C25007

Ispitivanje faze 4 s jednom skupinom provedeno je u bolesnika s relapsom ili refraktornim HL (n=60) koji su primili barem jednu prethodnu kemoterapiju, a u vrijeme početka liječenja brentuksimab vedotinom nisu smatrani kandidatima za transplanaciju matičnih stanica ili kemoterapiju s kombinacijom citostatika. Medijan broja ciklusa bio je 7 (u rasponu od 1 do 16 ciklusa). Bolesnici su liječeni s 1,8 mg/kg brentuksimab vedotina svaka 3 tjedna. Objektivna stopa odgovora po IRF-u u

populaciji ITT bila je 50% (95% CI, 37%; 63%). Najbolji ukupni odgovor CR prijavljen je u 7 bolesnika (12%); PR je prijavljen u 23 bolesnika (38%). Među tih 30 bolesnika, medijan vremena do odgovora, definiran kao vrijeme od prve doze do PR-a ili CR-a, ovisno koji je nastupio prije, bio je 6 tjedana (u rasponu od 5 do 39 tjedana). Medijan vremena do najboljeg ukupnog odgovora, definiran kao vrijeme od prve doze do kliničkog najboljeg odgovora CR-a ili PR-a, bio je 11 tjedana (u rasponu od 5 do 60 tjedana). Dvadeset osam bolesnika (47%) podvrgnuto je transplantaciji matičnih stanica nakon medijana od 7 ciklusa liječenja brentuksimab vedotinom (u rasponu od 4 do 16 ciklusa).

Trideset dva bolesnika (53%) kojima nisu kasnije transplantirane matične stanice također je primilo medijan od 7 ciklusa brentuksimab vedotina (u rasponu od 1 do 16 ciklusa). Od 60 bolesnika u ispitivanju, 49 bolesnika (82%) primilo je >1 prethodno liječenje zbog raka, a 11 bolesnika (18%) primilo je 1 prethodno liječenje zbog raka. Po IRF-u, objektivna stopa odgovora bila je 51% (95% CI [36%; 66%]) za bolesnike koji su primili >1 prethodno liječenje zbog raka, a 45% (95% CI [17%; 77%]) za bolesnike koji su primili 1 prethodno liječenje zbog raka. U bolesnika koji su primili >1 prethodno liječenje zbog raka najbolji ukupni odgovor CR prijavljen je za 6 bolesnika (12%); PR je prijavljen u 19 bolesnika (39%). Za bolesnike koji su primili 1 prethodno liječenje zbog raka CR je prijavljen u 1 bolesnika (9%), a PR je prijavljen u 4 bolesnika (36%). Od 49 bolesnika koji su primili >1 linije prethodnog liječenja, u 22 bolesnika (45%) su kasnije transplantirane matične stanice; od 11 bolesnika koji su primili 1 prethodno liječenje, u 6 bolesnika (55%) su kasnije transplantirane matične stanice.

Podaci su također bili prikupljeni od bolesnika (n=15) u fazi 1 ispitivanja povećanja doze i kliničke farmakologije te od bolesnika u NPP (n=26) s relapsom ili refraktornim HL kojima nisu transplantirane autologne matične stanice (ASCT), a koji su bili liječeni dozom od 1,8 mg/kg brentuksimab vedotina svaka 3 tjedna. Početne osobine bolesnika pokazale su da je više prethodnih kemoterapijskih protokola (medijan od 3 s rasponom od 1 do 7) bilo neuspješno prije prve primjene brentuksimab vedotina. Pedeset devet posto (59%) bolesnika imalo je bolest u uznapredovalom stadiju (stadij III ili IV) u vrijeme postavljanja dijagnoze.

Rezultati ovih ispitivanja faze 1 i iskustva iz NPP pokazali su da se u bolesnika s relapsom ili refraktornim HL bez prethodne ASCT mogu postići klinički značajni odgovori, kako je dokazano objektivnom stopom odgovora prema procjeni ispitivača od 54% i stopom potpune remisije od 22% nakon medijana od 5 primljenih ciklusa brentuksimab vedotina.

Sistemska anaplastični velikostanični limfom

Ispitivanje SG035-0004

Djelotvornost i sigurnost brentuksimab vedotina koji se primjenjivao kao monoterapija procijenjene su u otvorenom, multicentričnom ispitivanju s jednom skupinom od 58 bolesnika s relapsom ili refraktornim oblikom sALCL. Medijan vremena od početne dijagnoze sALCL do prve doze brentuksimab vedotina iznosio je 16,8 mjeseci. Deset (10) bolesnika (17%) primilo je 16 ciklusa brentuksimab vedotina. Medijan broja primljenih ciklusa bio je 7 (raspon od 1 do 16).

Odgovor na liječenje brentuksimab vedotinom procijenila je Skupina za neovisnu procjenu (IRF) pomoću revidiranih kriterija odgovora na terapiju. Terapijski odgovor procijenjen je prema spiralnom CT-u prsnog koša, vrata, abdomena i zdjelice, PET snimanju i kliničkim podacima.

Procjene odgovora napravljene su u 2., 4., 7., 10., 13. i 16. ciklusu te PET u 4. i 7. ciklusu. Stopa objektivnog odgovora (ORR) prema procjeni IRF-a bila je 86% (50 od 58 bolesnika u skupini bolesnika predviđenih za liječenje [ITT]). Potpuna remisija postignuta je u 59% (34 od 58 bolesnika u ITT skupini), a smanjenje tumora (bilo kojeg stupnja) u 97% bolesnika. Procijenjeno ukupno preživljenje

po isteku 5 godina iznosilo je 60% (95% CI, 47%-73%). Medijan trajanja motrenja (vrijeme proteklo do smrti ili zadnjeg kontakta) od prve doze bio je 71,4 mjeseci. Procjene ispitivača bile su općenito sukladne neovisnoj procjeni snimki. Od liječenih bolesnika, 9 bolesnika s odgovorom nastavilo je s liječenjem do transplantacije alogenih matičnih stanica, a 9 bolesnika s odgovorom nastavilo je s liječenjem do transplantacije autolognih matičnih stanica.

Eksplorativna analiza podataka kod pojedinog bolesnika pokazala je da je približno 69% bolesnika s sALCL liječenih brentuksimab vedotinom u sklopu kliničkog ispitivanja SG035-0004 imalo kliničku korist prema izmjerenom duljem preživljenju bez progresije bolesti (PFS) u usporedbi s njihovom zadnjom linijom terapije. Od 17 bolesnika (29%) koji su imali B simptome na početku, svi B simptomi potpuno su se povukli u 14 bolesnika (82%), a medijan od početka liječenja brentuksimab vedotinom iznosio je 0,7 mjeseci.

4.1.2. Sigurnost

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil lijeka temelji se na do danas dostupnim podacima iz kliničkih ispitivanja, projekta Programa imenovanih bolesnika (engl. Named Patient Program - NPP) i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalost nuspojava koje su opisane niže određena je na temelju podataka prikupljenih u kliničkim ispitivanjima.

U objedinjenim podacima o primjeni lijeka kao monoterapije u ispitivanjima HL-a, sALCL-a i CTCL-a (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 i C25007), najčešće nuspojave ($\geq 10\%$) bile su infekcije, periferna senzorna neuropatija, mučnina, umor, proljev, vrućica, infekcija gornjih dišnih puteva, neutropenija, osip, kašalj, povraćanje, artralgiya, periferna motorna neuropatija, reakcije povezane s infuzijom, pruritis, konstipacija, dispneja, gubitak težine, mialgija i bol u abdomenu.

Ozbiljne nuspojave lijeka javile su se u 12% bolesnika. Učestalost jedinstvenih ozbiljnih nuspojave lijeka bila je $\leq 1\%$. Nuspojave su dovele do prekida liječenja u 24% bolesnika koji su primali brentuksimab vedotin. Sigurnosni podaci u bolesnika ponovo liječenih lijekom (SGN35-006) odgovarali su onima opaženim u kombiniranim pivotalnim ispitivanjima faze 2, uz izuzetak periferne motorne neuropatije, koja je imala višu incidenciju (28% naspram 9% u pivotalnim ispitivanjima faze 2) i primarno je bila 2. stupnja. Također, bolesnici su imali višu incidenciju artralgiye, anemije 3. stupnja te bolova u leđima u usporedbi s bolesnicima u kombiniranim pivotalnim ispitivanjima faze 2. Sigurnosni podaci u bolesnika s relapsom ili refraktornim oblikom HL kojima nisu transplantirane autologne matične stanice i koji su bili liječeni preporučenom dozom od 1,8 mg/kg svaka tri tjedna u ispitivanju faze 4 s jednom skupinom (n=60), ispitivanju faze 1 povećanja doze i kliničke farmakologije (n=15 bolesnika) i u NPP (n=26 bolesnika) bili su sukladni sigurnosnom profilu u pivotalnim kliničkim ispitivanjima.

U kliničkim ispitivanjima bolesnici su periodički ispitivani na protutijela na brentuksimab vedotin osjetljivim elektrokemiluminiscentnim imunotestom. Viša incidencija reakcija povezanih s infuzijom opažena je u bolesnika sa stalno pozitivnim protutijelima na brentuksimab vedotin u odnosu na bolesnike u kojih su protutijela na brentuksimab vedotin bila prolazno pozitivna ili negativna.

Prisutnost protutijela na brentuksimab vedotin nije korelirala s klinički značajnim sniženjem razina brentuksimab vedotina u serumu i nije rezultirala smanjenjem djelotvornosti brentuksimab vedotina. Iako prisutnost protutijela na brentuksimab vedotin ne pretkazuje nužno nastanak reakcija povezanih s infuzijom, viša incidencija reakcija povezanih s infuzijom opažena je u bolesnika sa trajno pozitivnim

protutijelima na lijek u odnosu na bolesnike u kojih su protutijela na lijek bila prolazno pozitivna i one u kojih protutijela na lijek nikad nisu bila pozitivna.

4.1.3. Ostali podatci

European Public Assessment Reports (EPAR) – Proceduralni koraci i znanstvene informacije nakon odobrenja lijeka

Studija C25007 (Brentuximab vedotin u ispitanika s relapsnim ili refraktornim Hodgkinovim limfomom) je četvrta faza studije u jedne skupine bolesnika s relapsnim ili refraktornim Hodgkinovim limfomom (HL) (n = 60) koji su bili primili barem jedan prethodni kemoterapijski protokol i u vrijeme započinjanja liječenja s brentuksimab vedotinom nisu bili razmatrani kao kandidati za transplantaciju matičnih stanica (SCT) ili kemoterapiju s više lijekova. Medijan broja ciklusa bio je 7 (u rasponu od 1 do 16 ciklusa). Bolesnici su bili liječeni s 1,8 mg/kg brentuximab vedotina svaka 3 tjedna. Prema mjestu procjene, ukupna stopa odgovora (ORR) u ITT populaciji bila je 50% (95% CI [37%, 63%]). Najbolji ukupni odgovor potpune remisije, engl. Complete remission, CR bio je prijavljen za 7 bolesnika (12%) a djelomična remisija, engl. Partial remission, PR, za 23 bolesnika (38%). Od tih 30 bolesnika, medijan vremena odgovora, definiran kao vrijeme od prve doze do najranije PR ili CR, bilo je 6 tjedana (raspon, od 5 do 39 tjedana). Medijan vremena za najbolji ukupni odgovor, definiran kao vrijeme od prve doze do kliničkog najboljeg odgovora CR ili PR, bio je 11 tjedana (u rasponu od 5 do 60 tjedana). Dvadeset i osam bolesnika (47%) je dobilo SCT nakon medijana od 7 ciklusa (raspon, 4 do 16 ciklusa) liječenja brentuximab vedotinom. 32 pacijenta (53%) koji nisu primili naknadnu SCT također je primilo brentuksimab vedotin u medijanu od 7 ciklusa (raspon, od 1 do 16 ciklusa).

Od 60 bolesnika u istraživanju, 49 bolesnika (82%) je primilo >1 liječenja povezanog s karcinomom, a 11 bolesnika (18%) je primilo 1 prethodno liječenje povezano s rakom. Prema mjestu procjene, stopa objektivnog odgovora, engl. objective response rate, ORR je bila 51% (95% CI [36%, 66%]) za pacijente koji su bili primili > 1 prethodnu terapiju povezanu s rakom i 45% (95% CI [17%, 77%]) za pacijente koji su bili primili 1 prethodno liječenje povezano s rakom. Za pacijente koji su primili > 1 prethodni tretman povezan s karcinomom, najbolji ukupni odgovor, CR bio je zabilježen u 6 bolesnika (12%) a PR je bio zabilježen u 19 bolesnika (39%). Za pacijente koji su primili 1 prethodno liječenje povezano s rakom, CR je bio zabilježen u 1 pacijenta (9%) i PR je bio zabilježen u 4 pacijenta (36%). Od 49 bolesnika koji su primili > 1 linije prethodnog liječenja, 22 pacijenta (45%) je nastavno primilo SCT; od 11 bolesnika koji su primili 1 prethodno liječenje, 6 bolesnika (55%) je nastavno primilo SCT.

U studiji C25007 nisu identificirani novi sigurnosni problemi.

Informacija o preživljavanju bez progresije bolesti, engl. Progression-free survival, PFS i stope objektivnog odgovora (ORR) bili su ažurirani kako bi se dodali 5-godišnji podaci o ukupnom preživljavanju, overall survival, OS, bolesnika uključenih u **studiju SG035-0004**, faza 2 otvorene studije brentuksimaba vedotin u liječenju bolesnika s relapsnim ili refraktornim sistemskim anaplastičnim limfomom velikih stanica (sALCL). Ukupno preživljavanje u 5 godina je 60%, a medijan preživljavanja bez progresije bolesti je 14,6 mjeseci.

Retrospektivna istraživanja

Prema rezultatima Perrota i sur. 2016., velike retrospektivne studije na 240 bolesnika u francuskom programu za imenovane pacijente, na kohortama od 12 do 102 pacijenta brentuksimab vedotin je učinkovit i siguran u liječenju relapsnog/refraktornog Hodgkinovog limfoma. 240 bolesnika s

relapsnim/refraktornim Hodgkinovim limfomom bili su uključeni u Program imenovanih bolesnika (engl. Named Patient Program - NPP) između 2011. i 2013. godine. Svi bolesnici su imali histološki dokazan CD30 + Hodgkinov limfom; 74% je imalo refraktornu bolest ili rani relaps. Nakon medijana od 3 ciklusa kemoterapije, primjenjena je intravenska infuzija brentuximab vedotina (1,8 mg/kg svaka 3 tjedna). Primarni ishod bio je najbolji odgovor na terapiju.

Sekundarni ciljevi su bili odgovor na kraju liječenja, trajanje odgovora, podaci o preživljavanju i profil toksičnosti. Bolesnici su primili medijan od 6 ciklusa; u 68 bolesnika je nakon toga uslijedila konsolidacijska terapija. Nakon medijana od 4 ciklusa najbolji je odgovor opažen u 145 (60,4%) bolesnika: u 33,8% potpuni odgovor/nepotvrđeni potpuni odgovor, a u njih 26,7% parcijalni odgovor. Objektivni odgovori su zabilježeni kao smanjeni (39,3%) u 28 bolesnika starijih od 60 godina. Medijan trajanja odgovora bio je 8,4 mjeseca. S medijanom praćenja od 16,1 mjeseca, medijan preživljavanja bez progresije bolesti bilo je 6,8 mjeseci i to je bilo značajno duže za pacijente transplantirane nakon brentuximab vedotina (medijan od 18,8 mjeseci); medijan ukupnog preživljavanja nije postignut. Niti jedna smrt nije bila povezana s toksičnošću brentuximaba. Najčešće nuspojave bile su periferna senzorna neuropatija (29,3%) i hematološka toksičnost. Rezultati ove analize podupiru prethodno iskazanu učinkovitost brentuximab vedotina s kontroliranom toksičnošću. Zbog kratkotrajnih odgovora u većine bolesnika, treba razmotriti, što je brže moguće terapiju visokom dozom s transplantacijom matičnih stanica.

Retrospektivna studija Zagadailove i sur. 2017., na bolesnicima s r/r HL nakon ASCT liječenih brentuximab vedotinom (n=196) ili drugim kemoterapeutima (n=116) u 50 kliničkih ustanova UK i Njemačke pokazala je medijan PFS koji je bio je statistički značajno dulji (27.0 mjeseci vs. 13.4 mjeseci; $p < 0.0144$), a 12-mjesečni OS veći (78.1% vs. 65.9%; $p < 0.0129$) u bolesnika liječenih brentuximab vedotinom u usporedbi s bolesnicima liječenih kemoterapijom. Zabilježeni neželjeni događaji uključuju leukopeniju (12.8%) i perifernu neuropatiju (8.7%) kod bolesnika liječenih BV te leukopeniju (12.1%), anemiju (5.2%) i proljev (5.2%) kod bolesnika na kemoterapiji.

4.2. Studije u tijeku

Brojne kliničke studije s brentuximab vedotinom, primijenjenim kao monoterapija kao i u kombinacijama s drugim lijekovima su u tijeku (Dodatak II).

5. Klinički ishodi važni bolesnicima i njihovo iskustvo

Sa stajališta bolesnika koji su primili brentuximab vedotin, bolesnici navode pozitivno iskustvo i utjecaj na zdravlje i dobrobit, specifično na mogućnost rada i odlaska u školu, provedeno vrijeme s obitelji, sudjelovanje u različitim aktivnostima i putovanjima. Ukoliko njihov liječnik smatra da je navedeni lijek terapija izbora, isti bi uzeli ponovo. Nuspojave lijeka koje navode su umor, periferna neuropatija, mučnina i povraćanje, proljev, bol u mišićima ili zglobovima, opstipacija, svrbež.

6. Troškovi i ekonomske analize

6.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu

Ekonomske analize u zdravstvu (poglavito analiza troška i učinkovitosti, engl. *CEA, Cost-Effectiveness Analysis*, odnosno analiza troška i probitaka, engl. *CUA, Cost-Utility Analysis*), čine jednu od domena

procesa procjene zdravstvenih tehnologija te pridonose davanju nepristrane, stručne, objektivne i transparentne preporuke o opravdanosti primjene nove tehnologije ili zamjeni dosadašnje zdravstvene tehnologije u svrhu daljnjeg donošenja konačne objektivne odluke u zdravstvenoj politici. Njihov cilj je optimizirati troškovnu učinkovitost odnosno ostvariti najveću zdravstvenu korist po jedinici uloženi sredstava. Ekonomske analize važan su element procesa procjene zdravstvenih tehnologija u mnogim razvijenim zemljama već mnogo godina.

U Hrvatskoj ne postoji zakonska obveza izrade navedenih ekonomskih (analiza troška i učinkovitosti, engl. CEA ili analiza troška i probitaka, engl. CUA), već samo zakonska obveza izrade analize utjecaja na proračun, engl. Budget Impact Analysis, BIA.

S obzirom na njihovu važnost, i nepostojanje takvih smjernica u Hrvatskoj, u Hrvatskim smjernicama za procjenu zdravstvenih tehnologija nalaze se i smjernice za izradu CEA i CUA, nastale prilagodbom međunarodnih smjernica na nacionalnu razinu.

Preduvjet za izradu ekonomske evaluacije neke medicinske tehnologije jest postojanje detaljnog popisa troškova i koristi koji proizlaze iz određene medicinske tehnologije.

Troškovi koji se uzimaju u obzir u ekonomskim evaluacijama najčešće dijelimo na tri vrste: direktni medicinski troškovi, indirektni medicinski troškovi i indirektni troškovi gubitka produktivnosti (tj. troškovi vezani uz privremeni gubitak radne sposobnosti uzrokovani bolešću).

Analiza troška i učinkovitosti (engl. Cost-effectiveness analysis, CEA)

CEA se koristi kada želimo usporediti dvije ili više intervencija vezanih uz isti zdravstveni problem, ponajviše kada uspoređujemo intervenciju koja se trenutačno primjenjuje s intervencijom koja je nova i potencijalno učinkovitija. Pitanje na koje CEA odgovara jest da li je nova intervencija ujedno i troškovno učinkovitija.

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{\text{Ishod (učinak) intervencije 1} - \text{ishod intervencije 2}}$$

Omjer razlike između troškova i učinkovitosti dvije intervencije (ICER) može se usporediti s omjerima između drugih intervencija i tako rangirati intervencije prema njihovoj troškovnoj učinkovitosti. Troškovno je najučinkovitija intervencija ona s najnižim ICER-om.

Drugi, a ujedno i prihvaćeniji način evaluiranja rezultata CEA korisiti tzv. granicu isplativosti. U praktičnom smislu, ICER se uspoređuje s određenom granicom isplativosti i ako je niži od zadane granice, intervencija se može smatrati troškovno učinkovitom.

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{\text{Ishod intervencije 1} - \text{ishod intervencije 2}} < v$$

gdje v označava prag isplativosti. Najveći nedostatak CEA jest činjenica da se međusobno mogu usporediti samo intervencije s istim ili sličnim učinkom.

U Hrvatskoj ne postoji granica isplativosti (engl. ICER treshold).

Analiza troška i probitaka (engl. Cost-utility analysis, CUA)

U CUA, probitak zdravstvene intervencije izražava se pomoću jedinica probitaka. Učinak svih intervencija može se izraziti pomoću jedinica probitaka, što znači da se intervencije s vrlo različitim posljedicama mogu međusobno uspoređivati.

Jedinice su dakle zajednički, ne-monetarni, nazivnik svim zdravstvenim intervencijama, a najznačajniji oblik im je QALY (akronim punog naziva Quality-adjusted Life Year). QALY je mjera korisnosti ili vrijednosti određenog zdravstvenog stanja. Rezultat CUA jest:

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{QALY 1 - QALY 2} < v$$

6.2. Sažetak publikacija ekonomskih analiza

Objavljene studije troškovne učinkovitosti ukazuju na moguću troškovnu učinkovitost uz uvjet sniženja cijene lijeka sa strane proizvođača prema indikacijama.

Rezultati primarnih ekonomskih analiza naravno ovise o nacionalnim podacima. Kada se radi o skupim lijekovima, ukoliko je uspješno provedeno smanjenje cijene lijekova različitim mehanizmima ili ugovorima s proizvođačima pojedinih lijekova, lijekovi mogu postati troškovno učinkoviti, a prema granicama isplativosti određene države.

Primarna ekonomska analiza u Hrvatskoj nije učinjena iz objektivnih razloga, zbog čega nije moguće dati odgovor je li brentuksimab vedotin troškovno učinkovito liječenje u Hrvatskoj.

7. Legalni i etički aspekti

Zakon o zdravstvenoj zaštiti, s izmjenama i dopunama

Zakonom o zdravstvenoj zaštiti, člankom 3. svaka osoba ima pravo na zdravstvenu zaštitu i na mogućnost ostvarenja najviše moguće razine zdravlja, u skladu s odredbama navedenog Zakona i Zakona o obveznom zdravstvenom osiguranju. Člankom 11. zdravstvena zaštita stanovništva Republike Hrvatske provodi se na načelima sveobuhvatnosti, kontinuiranosti, dostupnosti i cjelovitog pristupa u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, a specijaliziranog pristupa u specijalističko-konzilijarnoj i bolničkoj zdravstvenoj zaštiti. Članakom 22. u ostvarivanju zdravstvene zaštite svaka osoba u skladu s

odredbama navedenog Zakona i propisima obveznoga zdravstvenog osiguranja ima pravo na jednakost u cjelokupnom postupku ostvarivanja zdravstvene zaštite, te zdravstvenu uslugu standardizirane kvalitete i jednakog sadržaja. Prilikom korištenja zdravstvene zaštite osoba ostvaruje i prava sukladno zakonu o zaštiti prava pacijenata.

Regulatorni okvir u Hrvatskoj omogućava sklapanje posebnog ugovora između podnositelja prijedloga (za stavljanje lijeka na liste lijekova HZZO-a i na popis posebno skupih lijekova) i HZZO-a kojim se uređuju odnosi financiranja za taj lijek.

8. Preporuke ustanova za procjenu zdravstvenih tehnologija i HTA (engl. Health Technology Assessment) publikacije

UpToDate, lipanj 2018.

Preporuke: Za odrasle bolesnike s visokim rizikom relapsa ili progresije bolesti nakon ASCT-a preporuča se liječenje brentuksimab vedotinom do progresije bolesti (Grade 2B).

CADTH, veljača 2018.

Procjena lijeka i pozitivne preporuke za bolesnike s visokim rizikom relapsa ili progresije bolesti nakon ASCT-a objavljene su u veljači 2018. g., uz uvjet da proizvođač snizi cijenu lijeka koja omogućava troškovnu učinkovitost na razini Kanade.

NICE 2017.

NICE je dao sljedeće preporuke: Brentuksimab vedotin se preporučuje kao opcija za liječenje CD30-pozitivnog Hodgkinovog limfoma kod odraslih, samo ako imaju relaps ili refraktornu bolest nakon autologne transplantacije matičnih stanica, a proizvođač omogućava lijek po cijeni dogovorenoj s National Health Service, NHS, u ugovoru o komercijalnom pristupu (engl. Commercial Access Agreement). Brentuksimab vedotin se preporučuje za korištenje unutar Fonda za lijekove protiv raka kao opcija za liječenje CD30-pozitivnog Hodgkinovog limfoma kod odraslih, samo ako imaju relaps ili refraktornu bolest nakon najmanje 2 prethodne terapije i nisu kandidati za autolognu transplantaciju matičnih stanica ili kemoterapiju s više lijekova i slijede se uvjeti ugovora, tzv. Managed Access Agreement (krovni termin koji se koristi kada se definira na etičkim principima temeljen pristup neodobrenim lijekovima za pacijente sa nezadovoljenim medicinskim potrebama).

Brentuksimab vedotin nije troškovno učinkovito liječenje za bolesnike s visokim rizikom relapsa ili progresije bolesti nakon ASCT.

Brentuksimab vedotin preporučuje se kao opcija za liječenje relapsnog ili refraktornog sistemskog anaplastičnog velikostaničnog limfoma velikih u odraslih samo ukoliko imaju ECOG status 0 ili 1; tvrtka daje lijek prema ugovoru o komercijalnom pristupu unutar NHS Engleska; pri određivanju ECOG statusa, zdravstveni profesionalci trebaju uzeti u obzir bilo koju fizičku, osjetilnu ili poteškoću u učenju ili komunikacijske poteškoće koje bi mogle utjecati na ECOG status i načiniti prilagodbe koje smatraju odgovarajućima. Brentuksimab vedotin ima odobrenje za stavljanje lijeka u promet za liječenje relapsnog ili refraktornog sistemskog anaplastičnog limfoma velikih stanica u odraslih osoba, ali je najvjerojatnije da će unutar NHS-a koristiti kao prva linija terapije spašavanja. U ovom je trenutku u shemi liječenja odgovarajući komparator kemoterapija. Dokazi iz glavnog kliničkog ispitivanja za brentuksimab vedotin pokazuju da je temeljem stopa odgovora klinički učinkovit.

Međutim, postoji nesigurnost o punom opsegu preživljavanja u liječenju s brentuksimab vedotinom. Najbolji dostupni dokazi proizlaze iz neizravne usporedbe brentuksimab vedotina i kemoterapije, iako još uvijek postoji nesigurnost o robusnosti rezultata zbog razlika u dobi, stupnju bolesti i ECOG statusu u usporedbi grupa. Očekivane procjene troškovne učinkovitosti su ispod 30 000 funti po kvaliteti života prilagođenoj godini života i to je bilo smatrano prihvatljivom upotrebom resursa NHS-a. Međutim, budući da su podaci o kliničkoj i troškovnoj učinkovitosti temeljeni na osobama s ECOG statusom 0 ili 1, brentuximab vedotin se preporučuje samo za ovu skupinu ljudi.

Health Canada 2016.

Dvije pivotalne studije (SG035-0003, otvoreno ispitivanje faze II, u jednoj skupini bolesnika s relapsnim ili refraktornim HL koji su bili podvrgnuti autolognoj transplantaciji matičnih stanica i SG035-0004, bolesnici s relapsnim ili refraktornim sALCL) ispunile su primarni ishod postizanjem visokog ORR (objektivna stopa odgovora definirana kao proporcija bolesnika koji su postigli kompletan odgovor, engl. Complete response (CR) ili parcijalan odgovor, engl. Partial response (PR)) u predmijevanim populacijama. Također pokazana je visoka stopa odgovora i u potpornoj studiji faze I (Studija SG035-0001). Trajanje odgovora bio je ključan sekundarni ishod učinkovitosti u obje pivotalne studije, a odgovori su se smatrali trajnima u obje populacije bolesnika, HL i sALCL. Druge mjere učinkovitosti koje su zajedničke za obje pivotalne studije uključuju PFS i OS; međutim, u nedostatku skupine usporedbe, ishode za vrijeme do događaja teško je tumačiti i ne mogu se izvući jasni zaključci. Potrebne su potvrdne studije kako bi se procijenila prava klinička korist lijeka. Sljedeće indikacije su bile odobrene temeljem obećavajućih stopa odgovora koji su pokazani u gore navedenim ispitivanjima: Liječenje bolesnika s HL nakon neuspjeha ASCT ili nakon neuspjeha najmanje dva prethodna kemoterapijska liječenja s više lijekova u bolesnika koji nisu kandidati za ASCT; Liječenje sALCL bolesnika nakon neuspjeha barem jednog prethodnog kemoterapijskog liječenja s više lijekova. Lijek ima supresijski učinak na imunološki sustav (smanjuje broj neutrofila, limfopenija); stoga, u ovom trenutku bi bilo pametno pretpostaviti da liječenje navedenim lijekom može povećati rizik progresivne multifokalne leukoencefalopatije u bolesnika s Hodginkovim limfomom.

9. Zaključak i preporuke

Sukladno literaturnim podacima preporuča se primjena brentuksimab vedotina za liječenje odraslih bolesnika s CD30+ HL-om koji imaju povećani rizik relapsa ili progresije nakon autologne transplantacije matičnih krvotvornih stanica, ATKS. Liječenje treba započeti nakon oporavka od ASCT-a temeljem kliničke procjene. Bolesnici trebaju primiti navedeni lijek do 16 ciklusa liječenja. Regulatorni okvir u Hrvatskoj omogućava sklapanje posebnog ugovora između podnositelja prijedloga (za stavljanje lijeka na liste lijekova HZZO-a i na popis posebno skupih lijekova) i HZZO-a kojim se uređuju odnosi financiranja za taj lijek.

Literaturni podatci podupiru liječenje bolesnika prema već prisutnim smjernicama HZZO-a za navedeni lijek.

10. Literatura

1. EMA. Summary of Product Characteristic Adcetris. 2018.
2. IBM Micromedex. Brentuximab vedotin. IBM Corporation 2018.
3. Scott LJ. Brentuximab Vedotin: A Review in CD30-Positive Hodgkin Lymphoma. *Drugs*. 2017;77:435-45.
4. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. Lymphoid malignancies. *Harrison's manual of medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2013. p. 414-28.
5. Gallagher CJ, Lister TA, Smith M. Malignant disease. In: Kumar P, Clark M, eds. *Clinical Medicine 2012 8th edition*. Edinburgh: Elsevir 2012:431-492.
6. MSD Priručnik dijagnostike i terapije [Internet]. PLACEBO d.o.o. 2014 [cited 02 11 2017]. Available from: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/hematologija-i-onkologija/limfomi/hodgkinov-limfom>.
7. Aurer I, Gašparov S, Kralik M, Balenović A, Huić D, Šantek F i sur. Dijagnostika i liječenje limfoma – konsenzus. *Liječ Vjesn*. 2013;135:63-76.
8. HZJZ. Registar za rak RH. Incidencija raka u Hrvatskoj 2015. Bilten br. 40, Zagreb 2018. https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/03/Bilten_2015_rak_final.pdf
9. Eichenauer DA et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 0 (Supplement 0): iv1–iv11, 2018.
10. NCCN Guidelines. Hodgkin lymphoma. Version 3.2018. April 16, 2018.
11. KroHem. Preporuke za sustavno liječenje limfoma – V 3.1, svibanj 2018.
12. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, et al. AETHERA Study Group. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385:1853-62.
13. Gautam A et al. Brentuximab vedotin consolidation post-autologous stem cell transplant in Hodgkin lymphoma patients at risk of residual disease: number needed to treat, *Leukemia & Lymphoma*. 2018;59:1:69-76.
14. Ramsey SD et al. Quality of life results from a phase 3 study of brentuximab vedotin consolidation following autologous haematopoietic stem cell transplant for persons with Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2016;175(5):860-867.
15. Adcetris Procedural steps taken and scientific information after the authorisation [Internet]. 2017 [cited 20 07 2017]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/002455/WC500141572.pdf.
16. Perrot A MH, Bouabdallah R, Quittet P, Sarkozy C, Bernard M, Stamatoullas A, et al. Lymphoma Study Association (LYSA). Impact of post-brentuximab vedotin consolidation on relapsed/refractory CD30+ Hodgkin

lymphomas: a large retrospective study on 240 patients enrolled in the French Named-Patient Program. 2016 updated 2016 Apr. 2016 Jan 14. <http://www.haematologica.org/content/101/4/466.full.pdf+html>

17. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012 Jun 20;30(18):2183-9.

18. Forero-Torres A, Fanale M, Advani R, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Kennedy DA, et al. Brentuximab vedotin in transplant-naive patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: analysis of two phase I studies. *Oncologist* 2012;17(8):1073- 80.

19. Gibb A, Jones C, Bloor A, Kulkarni S, Illidge T, Linton K, et al. Brentuximab vedotin in refractory CD30+ lymphomas: a bridge to allogeneic transplantation in approximately one quarter of patients treated on a Named Patient Programme at a single UK center. *Haematologica* 2013 Apr;98(4):611-4.

20. Zagadailov EA et al. Realworld effectiveness of brentuximab vedotin versus physicians' choice chemotherapy in patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma following autologous stem cell transplantation in the United Kingdom and Germany, *Leukemia & Lymphoma*, 2017;59(6):1413-19.

21. Adcetris Procedural steps taken and scientific information after the authorisation [Internet]. 2017 [cited 20 07 2017]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/002455/WC500141572.pdf.

22. Hui L et al. Cost-effectiveness analysis of consolidation with brentuximab vedotin for high-risk Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation. *Cancer*. 2017;123(19):3763-3771.

23. Moskowitz C, Chao NJ, Rosmarin g. Hematopoietic cell transplantation in classical Hodgkin lymphoma. *UpToDate*. May 2018.

24. Pan-Canadian Oncology Drug Review. Final recommendation for brentuximab vedotin (Adcetris) for Hodgkin lymphoma (HL) (post-ASCT consolidation). February 2018.

25. NICE. Brentuximab-vedotin-for-treating-cd30positive-hodgkin-lymphoma Technology appraisal guidance TA 446. 2017.

26. NICE. Brentuximab vedotin for treating relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma [ID512] Committee Papers. 2016.

Dodatak I Kliničke smjernice

Prema **Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), verzija 1.2017.** (ožujak, 2017) bolesnici s klasičnim Hodgkinovim limfomom se nakon inicijalne dijagnoze i pretraga mogu podijeliti u sljedeće skupine:

Stadij I-II bez nepovoljnih čimbenika

Stadij III-IV uznapredovali stadij

Bolesnici u stadiju I-II se dalje klasificiraju u podgrupe ovisno o prisutnosti ili odsutnosti nepovoljnih čimbenika prema NCCN:

Stadij I-II nepovoljan s tzv. „non-bulky disease“

Stadij I-II nepovoljan s tzv. „bulky disease“, stanje u kojem se opterećenje tumorom smatra velikim - medijastinalna masa u toraksu zauzima više od jedne trećine intratorakalnog promjera ili pojedinačni čvor 7-10 cm u promjeru. Može utjecati na korist od liječenja, premda nema apsolutne mjere i ovi bolesnici mogu dobro odgovoriti na liječenje

Osim postojanja medijastinalne mase u toraksu, ostali nepovoljni čimbenici su: više od 3 nodalne lezije, sedimentacija eritrocita >50 i prisutnost B simptoma (neobjašnjiv gubitak >10% tjelesne težine, vrućica, profuzno noćno znojenje).

Kriteriji za interpretaciju interim PET-a (Deauville kriteriji)

Grafična vrijednost za pozitivan nalaz \geq stupanj 4

1. Nema nakupljanja
2. Nakupljanje manjeg ili jednakog intenziteta kao u vaskulaturi medijastinuma
3. Nakupljanje jačeg intenziteta od medijastinalnog, ali manjeg ili jednakog nego u jetri
4. Nakupljanje na bilo kojoj lokalizaciji je umjereno jače od nakupljanja u jetri
5. Nakupljanje na bilo kojoj lokalizaciji i/ili novim lokalizacijama bolesti je značajno jače od nakupljanja u jetri.

Liječenje klasičnog Hodgkinovog limfoma prema NCCN smjernicama

- Najčešće varijante kemoterapije koje se koriste u ustanovama članicama NCCN-a uključuju ABVD (doxorubicin, bleomicin, vinblastin i dakarbazin) i Stanford V (doxorubicin, vinblastin, mekloretamin, etopozid, vinkristin, bleomicin i prednizon).
- Ne preporučuje se rutinska upotrebu čimbenika rasta s ABVD.
- Leukopenija nije čimbenik kašnjenja liječenja ili smanjenja intenziteta doza (osim za eskalirani BEACOPP).

NCCN preporuke

Stadij I-II (nepovoljan s tzv. „non-bulky disease“)
ABVD x 2 ciklusa + ISRT → ponovna procjena stadija pomoću PET:
→ ponovna procjena stadija pomoću PET:
Deauville 1-2 → 2 dodatna ciklusa ABVD (ukupno 4) + ISRT ili 4 ciklusa AVD (ukupno 6) sa ili bez ISRT
Deauville 3 do 4 → 2 dodatna ciklusa ABVD (ukupno 4) ili 2 ciklusa eskalirajućeg BEACOPP
Deauville 5 → ABVD x 2 ciklusa → biopsija negativna biopsija → 4 ciklusa AVD (ukupno 6) pozitivna biopsija → dalje liječenje kao refraktorna bolest
B simptomi
Stanford V kroz 12 tjedana (3 ciklusa) + ISRT (30–36 Gy)
→ ponovna procjena stadija pomoću PET:
Deauville 1 do 4 → ISRT na inicijalna mjesta >5 cm (unutar 2-3 tjedna nakon zavšetka kemoterapije)
Deauville 5 → biopsija <u>negativna</u> biopsija: ISRT <u>pozitivna</u> biopsija: daljnje liječenje kao refraktorna bolest
Bolesnici s povećanom SE ili >3 mjesta(nodularne lezije)
Stanford V – 8 tjedana → ponovna procjena stadija + ISRT(30 Gy)
ABVD (adriamicin, bleomicin, vinblastin, dakarbazin) ISRT, involved-site radiotherapy – radioterapija zahvaćenog mjesta BEACOPPesc, bleomycin, etoposide, adriamicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone escalated dose regimen - bleomicin, etopozide, adriamicin, ciklofosamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon, režim eskalirane doze Stanford V (doxorubicin, vinblastin, mekloretamine, etopozid, vinkristin, bleomicin, prednizon) RT, radiotherapy - radioterapija IFRT, involved-field RT – radioterapija zahvaćenog područja
Stadij I-II (nepovoljan s tzv. „bulky disease“ ili adenopatijom >10 cm sa ili bez B simptoma)
ABVD (2 ciklusa)+ISRT
→ ponovna procjena stadija pomoću PET:
Deauville 1 do 3 → 2 dodatna ciklusa ABVD (4 ciklusa) +ISRT ili 4 ciklusa AVD (ukupno 6) sa ili bez ISRT
Deauville 4 → 2 dodatna ciklusa ABVD (ukupno 4 ciklusa) +ISRT ili eskalirajući BEACOPP(2 ciklusa)+ISRT(30 Gy)
Deauville 5 → biopsija <u>negativna</u> - 2 dodatna ciklusa ABVD (4 ciklusa) +ISRT ili eskalirajući BEACOPP(2 ciklusa)+ISRT <u>pozitivna</u> - daljnje liječenje kao refraktorna bolest
ABVD (2ciklusa) + eskalirajući BEACOPP(2 ciklusa)+ISRT ili
Stanford V 12 tjedana+ISRT(30–36 Gy) ili
eskalirajući BEACOPP(2 ciklusa)+ ABVD (2ciklusa) + ISRT (za pacijente <60 godina) → ponovna procjena stadija pomoću PET: Deauville 1 do 4 → ISRT Deauville 5 → biopsija <u>negativna</u> : ISRT <u>pozitivna</u> : liječenje kao refraktorna bolest

<p>Stadij III-IV (uznapredovali stadij)</p> <p>ABVD (2 ciklusa)+ISRT</p> <p>→ ponovna procjena stadija pomoću PET: Deauville 1 do 3 → 2 dodatna ciklusa ABVD (4 ciklusa) +ISRT ili 4 ciklusa AVD (ukupno 6) sa ili bez ISRT</p> <p>Deauville 4→ 2 dodatna ciklusa ABVD (ukupno 4 ciklusa) +ISRT ili eskalirajući BEACOPP(2 ciklusa)+ISRT(30 Gy)</p> <p>Deauville 5→ biopsija <u>negativna</u> - 2 dodatna ciklusa ABVD (4 ciklusa) +ISRT ili eskalirajući BEACOPP(2 ciklusa)+ISRT <u>pozitivna</u> - daljnje liječenje kao refraktorna bolest</p>
<p>ABVD (2ciklusa) + eskalirajući BEACOPP(2 ciklusa)+ISRT ili</p>
<p>Stanford V 12 tjedana+ISRT(30–36 Gy) ili</p>
<p>eskalirajući BEACOPP(2 ciklusa)+ ABVD (2ciklusa) + ISRT (za pacijente <60 godina)</p> <p>→ ponovna procjena stadija pomoću PET: Deauville 1 do 4 →ISRT Deauville 5→ biopsija <u>negativna</u>: ISRT <u>pozitivna</u>: liječenje kao refraktorna bolest</p>

ESMO

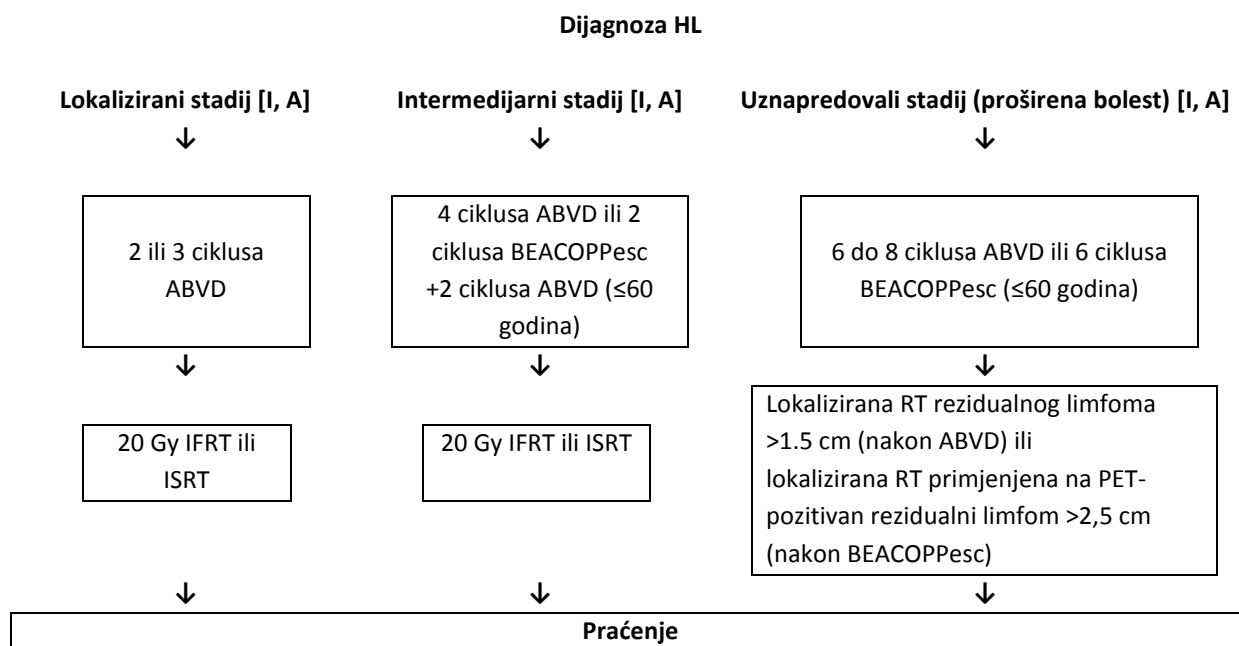
Lokalizirani stadij HL - standardnim liječenjem se smatra primjena dva ili tri ciklusa adriamicina /bleomicina/vinblastina/dakarbazina(ABVD), praćenih radioterapijom zahvaćenog područja, engl. involved-field RT, IFRT, 20 Gy [I, A]. Time se postiže izliječenje u 95% bolesnika dok je petogodišnje preživljanje oko 98%.

Intermedijarni stadij HL - standardnim liječenjem se smatra primjena četiri ciklusa ABVD popraćena s 30 Gy IFRT [I, A]. U bolesnika ≤60 godina, koji su pogodni za intenzivniju terapiju, primjenjuju se dva ciklusa BEACOPP eskalirajućeg protokola, engl. BEACOPPescalated, koji se sastoji od bleomicina, etopozida, adriamicina, ciklofosfamida, vinkristina, prokarbazina i prednizona u eskalirajućoj dozi, nakon čega slijede dva ciklusa ABVD i 30 Gy IFRT. Nakon medijana praćenja od 43 mjeseca, vrijeme do pojave za HL specifičnih događaja (uključujući progresivnu bolest, izostanak kompletnog odgovora nakon primarne terapije, relaps ili smrt), engl. Freedom from treatment, FFTF, s ovim protokolom je bilo superiornije u odnosu na protokol s četiri ciklusa ABDV[I, B-C].

Uznapredovali stadij HL – uobičajeno se liječi samo kemoterapijom. Dodatna radioterapija se ograničava na pacijente s rezidualnom bolešću nakon kemoterapije. Bolesnici ≤60 godina liječe se sa šest do osam ciklusa ABVD, nakon čega slijedi lokalizirana radioterapija (RT) rezidualnog limfoma većeg od 1,5 cm, odnosno šest ciklusa eskalirajućeg BEACOPP praćenih lokaliziranom RT kod PET-pozitivnog rezidualnog limfoma većeg od 2,5 cm [I, A]. Nekoliko je studija koje su nasumično uspoređivale ABVD i eskalirajući BEACOPP pokazale bolju kontrolu tumora s eskalirajućim BEACOPP. Nedavna je mrežna meta-analiza na 9993 bolesnika također pokazala značajno bolje ukupno preživljenje, overall survival, OS s eskalirajućim BEACOPP u usporedbi s ABVD. Prednost u preživljavanju je bila 10% kroz 5 godina. Međutim, s obzirom na relevantnu akutnu toksičnost

eskalirajućeg BEACOPP, odgovarajući nadzor i suportivnao liječenje trebaju biti dostupni kod korištenja ovog protokola. U bolesnika starijih od 60 godina, taj protokol se ne bi se trebao primjeniti jer je u ovoj dobnoj skupni zapažena povećana stopa smrtnosti povezana s liječenjem [II, A]. Stoga ABVD predstavlja standardno liječenje za starije pacijente s HL koji su u dovoljno dobroj kondiciji za liječenje kemoterapijom s više lijekova.

Liječenje HL prema proširenosti bolesti - stadijima dijagnoze



ABVD (adriamicin, bleomicin, vinblastin, dakarbazin)

RT, radiotherapy - radioterapija

IFRT, involved-field RT – radioterapija zahvaćenog područja

BEACOPPesc, bleomycin, etoposide, adriamicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone escalated dose regimen - bleomicin, etopozid, adriamicin, ciklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon, režim eskalirane doze

ISRT, involved-site radiotherapy – radioterapija zahvaćenog mjesta

ABVD protokol - adriamicin, bleomicin, vinblastin, dakarbazin

Adriamicin	25 mg/m ²	i.v.	Dan 1 + 15
Bleomicin	10 mg/m ²	i.v.	Dan 1 + 15
Vinblastin	6 mg/m ²	i.v.	Dan 1 + 15
Dakarbazin	375 mg/m ²	i.v.	Dan 1 + 15

Ponovni ciklus: 29. dan

BEACOPP eskalirani protokol - bleomicin/etopozid/adriamicin/ciklofosfamid/vinkristin/prokarbazin/prednizon u eskalirajućoj dozi			
Bleomicin	10 mg/m ²	i.v.	Dan 8
Etopozid	200 mg/m ²	i.v.	Dan 1 -3
Adriamicin	35 mg/m ²	i.v.	Dan 1
Ciklofosfamid	1250 mg/m ²	i.v.	Dan 1
Vinkristin	1.4 mg/m ² (maksimum: 2 mg)	i.v.	Dan 8
Prokarbazin	100 mg/m ²	i.v.	Dan 1 -7
Prednizon	40 mg/m ²	p.o.	Dan 1 -14
G-CSF		s.c.	8. dan
Ponovni ciklus: 22. dan			
G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor - čimbenik stimulacije granulocitnih kolonija			

Relapsna/refraktorna Hodgkinova bolest (r/r HD)

Za većinu bolesnika s refraktornim ili relapsnim HL, liječenje izbora se sastoji od kemoterapije visokom dozom koju slijedi autologna transplantacija matičnih stanica, engl. autologous stem cell transplantation, ASCT [II, A]. Visokorizični bolesnici mogu imati koristi od sekvencijalne, engl. tandem, ASCT (unutar 6 mjeseci se pripreve 2 autologna transplantata)[III, B]. Spasonosne terapije kao što su deksametazon/visoke doze Ara-C/cisplatina (DHAP); ifosfamid/gemcitabin/vinorelbin (IGEV) ili ifosfamid/karboplatina/etopozid (ICE) primjenjuju se kako bi se smanjilo opterećenje tumorom, engl. tumour burden i mobilizirale matične stanice prije visokih doza kemoterapije i ASCT [II-III, A]. Podgrupa bolesnika niskog rizika koji su doživjeli relaps nakon primarne terapije s dva ciklusa kemoterapije praćena s RT može biti uspješno spašena drugom, intenzivnijom konvencionalnom kemoterapijom kao što je eskalirani BEACOPP[IV, B-C]. Kod nekih bolesnika s lokaliziranim kasnim recidivom čini se dovoljnom samo spašavajuća RT [IV, B-C].

Upotreba konjugata protutijelo-lijek, brentuximab vedotina, predstavlja opciju u bolesnika koji nisu odgovorili na ASCT. Nakon pivotalne studije II faze koja uključuje 102 bolesnika s relapsom HL nakon ASCT pokazana je ukupna stopa odgovora, engl. Overall response rate, ORR, od 75% s brentukimab vedotinom, lijekom nedavno odobrenim za liječenje takvih bolesnika [III, B]. Alternativno, bolesnici mogu biti uključeni u klinička ispitivanja za procjenu novih lijekova.

Alogenična transplantacija matičnih stanica kondicioniranjem smanjenog intenziteta, engl. Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation, RIC-aSCT može se razmotriti kod mladih bolesnika osjetljivih na kemoterapeutike koji su u dobrom općem stanju a koji su doživjeli relaps nakon kemoterapije visokom dozom i ASCT [III, C]. Međutim, RIC-aSCT nije standardni pristup u HL i kada god je to moguće trebao bi se provoditi u okviru kliničkih ispitivanja. U pacijenta s višestrukim relapsima koji nemaju drugih mogućnosti liječenja, prihvatljive stope remisije, zadovoljavajuća kvaliteta života i produljeno preživljavanje, mogu se postići palijativnom kemoterapijom s jednim lijekom - gemcitabinom ili bendamustinom i/ili regionalnom RT. Budući da je brentuximab vedotin također odobren za liječenje HL bolesnika s recidivom bolesti nakon najmanje dvije linije liječenja koji

nisu kandidati za kemoterapiju visokim dozama i ASCT u nastavku, njegova se upotreba također može razmotriti u ovoj skupini bolesnika.

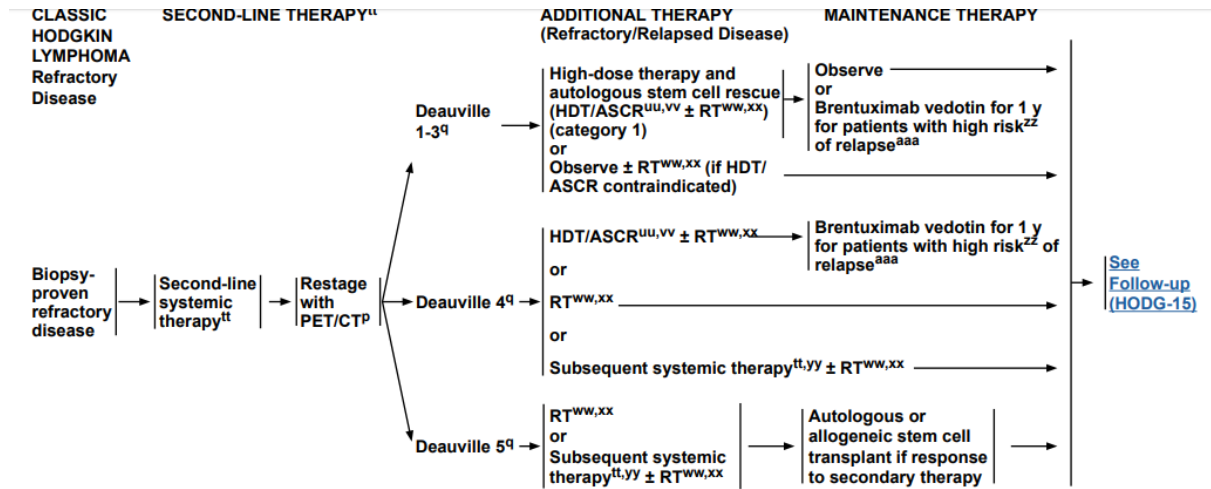
Europske smjernice

European Society for Medical Oncology, ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2017 and April 2018.

Bolesnici s relapsnim ili refraktornim Hodgkinovim limfomom		
Vrsta terapije ili pacijenata		Snaga dokaza
Liječenje izbora za većinu bolesnika s relapsnim ili refraktornim Hodgkinovim limfomom	Kemoterapija visokom dozom + ASCT (engl. allogeneic stem cell transplantation, alogenična transplantacija matičnih stanica)	I, A
Visokorizični bolesnici	Sekvencijalna (engl. tandem) ASCT	III, B
Spasonosne terapije	deksametazon/visoke doze Ara-C/cisplatina (DHAP); ifosfamid/gemcitabin/vinorelbin (IGEV) ili ifosfamid/karboplatina/etopozid (ICE) prije visokih doza kemoterapije i ASCT	II-III, A
Konsolidacijska terapija brentuksimab vedotinom	Nakon kemoterapije visokom dozom i ASCT	II, B
Bolesnici niskog rizika koji su doživjeli relaps nakon primarne terapije s dva ciklusa kemoterapije praćena s RT	Eskalirani BEACOPP - bleomicin/etopozid/adriamicin/ciklofosfamid/vinkristin/prokarbazin/prednizon u eskalirajućoj dozi	IV, B-C
Lokalizirani kasni recidiv	Samo spašavajuća RT(radioterapija)	IV, B-C
Bolesnici koji nisu odgovorili na ASCT	Brentuksimab vedotin	III, B
Mladi bolesnici osjetljivi na kemoterapeutike koji su u dobrom općem stanju a koji su doživjeli relaps nakon kemoterapije visokom dozom i ASCT	Samo u okviru kliničkih ispitivanja: Alogenična transplantacija matičnih stanica kondicioniranjem smanjenog intenziteta, engl. Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation, RIC-aSCT	III, C
Bolesnici s višestrukim relapsima koji nemaju drugih mogućnosti liječenja	Palijativna kemoterapija jednim lijekom - gemcitabin ili bendamustin i/ili regionalna RT Brentuksimab vedotin	

Američke smjernice

NCCN Smjernice, Inačica 3.2018., April 2018. Razina dokaza - Kategorija 2A



^pAn integrated PET/CT or a PET with a diagnostic CT is recommended.

^qSee PET 5-Point Scale (Deauville Criteria) (HODG-D).

^{tt}See Principles of Systemic Therapy for Relapsed or Refractory Disease (HODG-E).

^{uu}Strongly consider radiation therapy for selected sites that have not been previously irradiated. In a radiation-naïve patient, TLI may be an appropriate component of HDT.

^{vv}Allotransplant is an option in select patients as a category 3 recommendation.

^{ww}Conventional-dose chemotherapy may precede high-dose therapy. Timing of RT

^{yy}Subsequent systemic therapy options include second-line therapy options that were not previously used (See HODG-E).

^{zz}Patients with 2 or more of the following risk factors are considered high risk: Remission duration less than 1 year, extranodal involvement, PET+ response at time of transplant, B symptoms, and/or >1 salvage/subsequent therapy regimen.

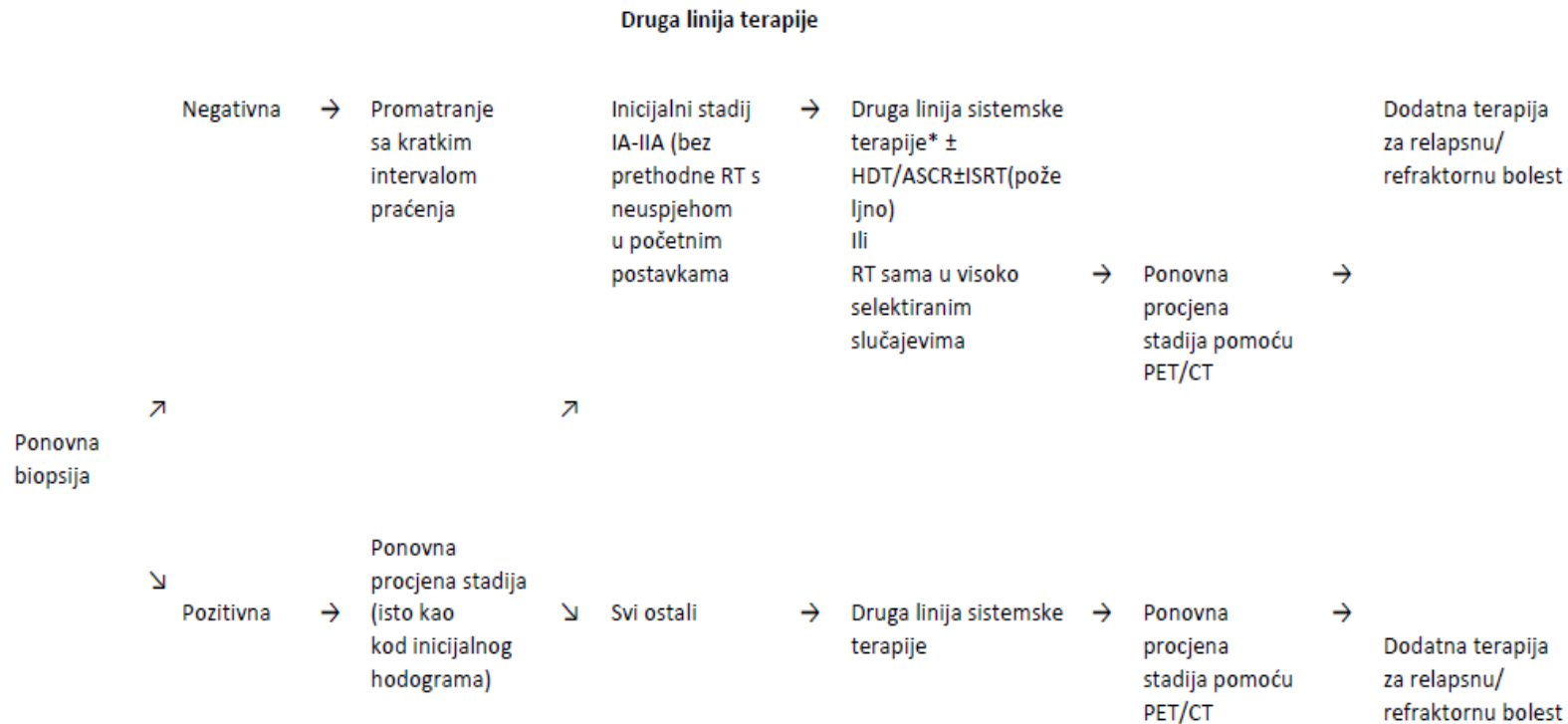
^{aaa}Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA):

Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), inačica 1.2017. - Ožujak 2017.

Refraktorna bolest		Dodatna terapija* (nema podataka koji podupiru ishod s nekim od ponuđenih liječenja. Preporučuje se individualni pristup) (Refraktorna/relapsna bolest)		TERAPIJA ODRŽAVANJA	
Biopsijom dokazana refraktorna bolest	→ Druga linija sistemske terapije	→ Ponovna procjena stadija pomoću PET/CT	↗ Deauville 1-3	→ Terapija visokom dozom (high dose therapy, HDT) i spasonosna terapija autolognim matičnim stanicama (autologous stem cell rescue) ± radioterapija (RT) <i>Razina dokaza 1</i> Ili Opservacija ± Radioterapija (ukoliko su HDT i ASCR kontraindicirane)	→ Opservacija → ili razmotriti brentuximab vedotin kroz 1 godinu
			→ Deauville 4	→ HDT/ASCR ± RT ili RT ili Dodatna sistemska terapija ± RT	→ Ozbiljno razmotriti brentuximab vedotin kroz 1 godinu
			↘ Deauville 5	→ RT ili Dodatna sistemska terapija ± RT	→

ABVD (adriamicin, bleomicin, vinblastin, dakarbazin); ISRT, involved-site radiotherapy - radioterapija zahvaćenog mjesta; BEACOPPesc, bleomycin, etoposide, adriamicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone escalated dose regimen - bleomicin, etoposide, adriamicin, ciklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon, režim eskalirane doze; Stanford V (doxorubicin, vinblastin, meklorektamine, etoposid, vinkristin, bleomicin, prednizon); RT, radiotherapy – radioterapija; IFRT, involved-field RT - radioterapija zahvaćenog područja ***Dodatna terapija (samo za CHL):** Bendamustin; Everolimus; Lenalidomid; Nivolumab (za pacijente prethodno liječene brentuksimab vedotinom); Pembrolizumab (za pacijente prethodno liječene brentuksimab vedotinom) **Praćenje**** Kompletan odgovor treba dokumentirati, uključujući reverziju PET nalaza u "negativan" unutar 3 mjeseca nakon završetka terapije.; Preporučuje se da pacijentu dobije sažetak liječenja po završetku terapije, uključujući podatke o radijacijskoj terapiji, organima koji su izloženi riziku i kumulativnoj dozi antraciklina.; Preporučuje se praćenje onkologa, osobito tijekom prvih 5 godina nakon liječenja radi otkrivanja ponovne pojave bolesti, a zatim godišnje praćenje zbog rizika od kasnih komplikacija, uključujući druge karcinome i kardiovaskularnu bolest. Kasni relaps ili transformacija u velikostanični limfom može se pojaviti u NLPHL; Učestalost i tipovi testova mogu varirati ovisno o kliničkim okolnostima: dobi i stadiju kod dijagnoze, društvenim navikama, načinu liječenja itd. Postoji malo podataka koji podupiru konkretne preporuke; To predstavlja raspon prakse u institucijama članicama NCCN-a.

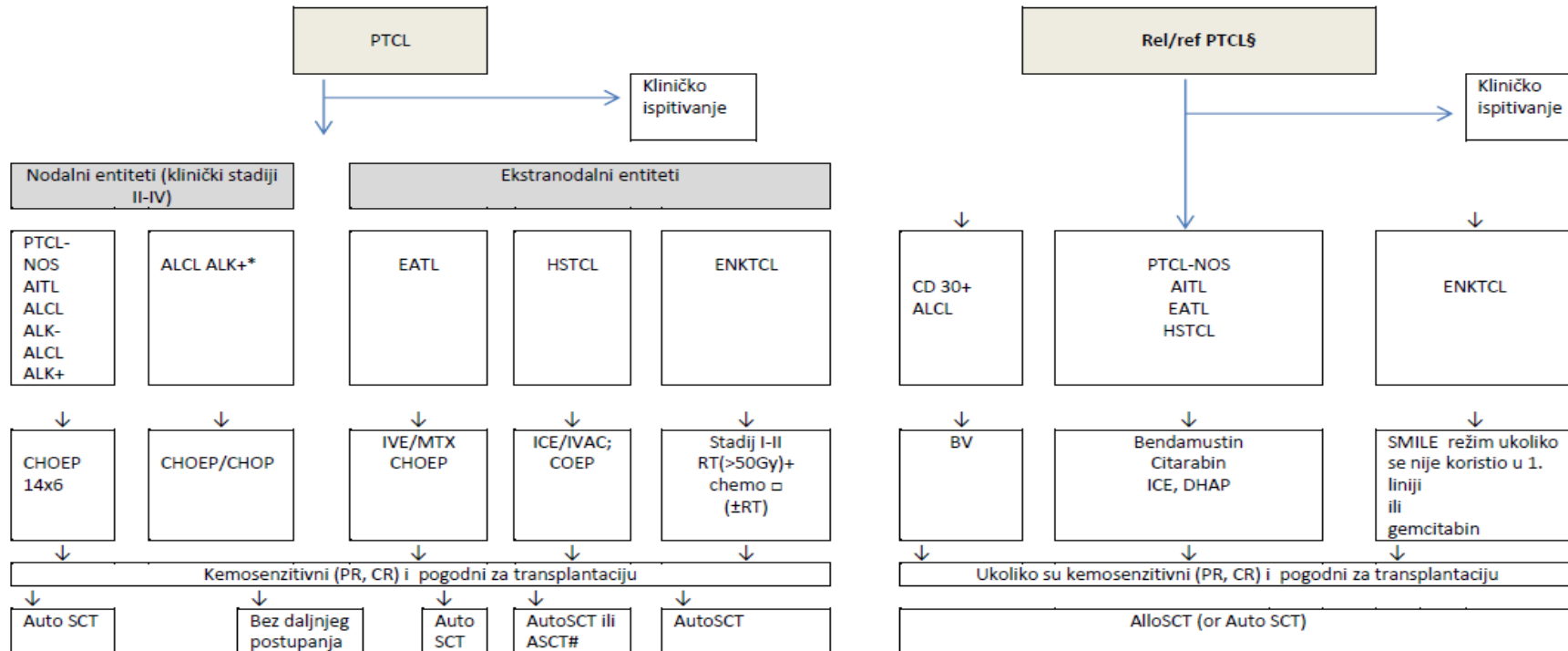
Suspektni relaps

***Druga linija terapije ili slijedeće terapijske opcije:**

- Brentuximab vedotin (samo za CHL)
- C-MOPP (ciklofosamid, vinkristine, prokarbazin, prednizon) (razina 2B)
- DHAP (dexametazon, cisplatina, visoka doza citarabina)
- ESHAP (etopozid, metilprednizolon, visoka doza citarabina i cisplatina)
- GCD (gemcitabin, karboplatina, dexametazon)
- GVD (gemcitabin, vinorelbin, liposomalni doxorubicin)
- ICE (ifosfamid, karboplatina, etopozid)
- IGEV (ifosfamid, gemcitabin, vinorelbin)
- MINE (etoposid, ifosfamid, mesna, mitoxantron)
- Mini-BEAM (karmustine, citarabin, etopozid, melfalan)

RELAPSN I LI REFRAKTORNI OBLIK SISTEMSKOG ANAPLASTIČNOG VELIKOSTANIČNOG LIMFOMA (ENGL. ANAPLASTIC LARGE CELL LYMPHOMA, ALCL)

ESMO



Integrirani algoritam liječenja (prema, faktoru rizika, stadiju i histološkom podtipu): (A) prva linija liječenja (B) relapsna/refraktorna bolest (A) § Stadij 1: skraćena kemoterapijska shema (npr. 3 ciklusa) praćena RT sa svrhom liječenja / ALCL ALK+* s visokorizičnim profilom (npr. IPI >2): treba razmotriti konsolidacijsku autoSCT, dok autoSCT u niskorizičnih pacijenta nije preporučena, # ukoliko je dostupan donor. / □ SMILE or AspaMetDex. (B) Pralatreksat i romidepsin: FDA ali ne i EMA odobren. PTCL, periferni T - stanični limfom, engl. peripheral T-cell lymphomas; PTCL-NOS, PTCL-nije drugačije specificiran, engl. not otherwise specified; AITL, angioimunoblastični, engl. angioimmunoblastic T-cell lymphoma; ALCL ALK+, anaplastični velikostanični kinaza pozitivan, engl. anaplastic large-cell lymphoma anaplastic lymphoma kinase positive; ALCL ALK-, ALCL anaplastični velikostanični kinaza engl. anaplastic lymphoma kinase negative; EATL, povezan s enteropatijom, engl. enteropathy-associated T-cell lymphoma; HSTCL, hepatosplenični, engl. hepatosplenic T-cell lymphoma; ENKTCL, ekstranodalni limfom stanica prirodnih ubojica, engl. extranodal natural killer/T-cell lymphoma; CHOEP, ciklofosamid, hidroksidaunorubicin, vinkristin, etopozid, prednizon, engl. cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, vincristine, etoposide, prednisone; CHOP, ciklofosamid, hidroksidaunorubicin, vinkristin, prednizon, engl. cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, vincristine, prednisone; IVE/MTX, ifosfamid, vinkristin, etopozid/metotreksat, engl. ifosfamide, vincristine, etoposide/methotrexate; ICE, ifosfamid, etopozid, karboplatina, engl. ifosfamide, etoposide, and carboplatin; IVAC, ifosfamid, citarabin, etopozid, engl. ifosfamide, cytarabine, etoposide; PR, parcijalno odgovor, engl. partial response; CR, kompletan odgovor, engl. complete response; alloSCT, alogenična transplantacija matičnih koštanih, engl. stanica allogeneic stem-cell transplantation; autoSCT, autologna, engl. autologous stem-cell transplantation; rel/ref, relapsno, refraktorno, engl. relapsed/refractory; BV, brentuximab vedotin; DHAP, deksametazon, visoka doza citarabina, cisplatina, engl. dexamethasone, high-dose cytarabine, cisplatin; SMILE, deksametazon, metotreksat, ifosfamid, L-asparaginaza, etopozid, engl. dexamethasone, methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, etoposide; CS, klinički stadij, engl. clinical stage; RT, radioterapija, engl. radiotherapy.

Hrvatske smjernice

KroHem. Preporuke za sustavno liječenje limfoma – V 3.1, svibanj 2018.

Klasični Hodgkinov limfom (cHL)

1. linija, stadij I-II

Bez nepovoljnih prognostičkih čimbenika: 2x ABVD + zračenje zahvaćenih regija 20 Gy.

S nepovoljnim prognostičkim čimbenicima: 4xABVD ili 2x eBEACOPPa + 2x ABVD + zračenje zahvaćenih regija 30 Gy.

1. linija, stadij III-IV

<60 g: 6x eBEACOPP (ev. 4 ako je PET nakon 2. negativan).

Alternativa: 6x ABVD uz interim PET nakon 2. Ako je pozitivan, dati 6x eBEACOPP.

Zračenje nakon kemoterapije: regije koje su u PR po PETu,

PET negativne regije, inicijalno velike tm mase, odgovor po CT kriterijima <PR,

inicijalno zahvaćene ekstranodalne lokalizacije kod kojih je to moguće, pogotovo kost.

60-75 g: 6x ABVD

>75 g: 2x ABVD + 4x AVD

Kasnije linije, <65 g.

Intenzivna kemoterapija (DHAP, HDIM, ICE, miniBEAM).

Ako KR: ATKS.

Visokorizični bolesnik (st. IV + rani relaps ili refraktoran): brentuksimab vedotin* do najviše 16 ciklusa

Ako PR: ATKS + zračenje regija koja nisu u KR

Ako regije, koje nisu u KR, nije moguće ozračiti:

ATKS pa brentuksimab vedotin* do najviše 16 ciklusa ili 2-4x brentuksimab vedotin pa ATKS pa nastaviti brentuksimab vedotinom do ukupno najviše 16 ciklusa.

Bez odgovora na ≥ 2 linije kemoterapije ili u relapsu nakon ATKS: brentuksimab vedotin + bendamustin.

Transplantabilni bolesnici u $\geq PR$: ATKS (ako ranije nisu) ili aloTKS.

Bez odgovora ili u brzom relapsu nakon brentuksimab vedotina: PD-1 blokatori nivolumab* ili pembrolizumab*.

*označava terapije koje većina centara u sadašnjim uvjetima financiranja ne može primjenjivati dok ne dođu na listu lijekova HZZOa.

Dodatak II Kliničke studije u tijeku ili završene

Kliničke studije

NCT ID	Naziv istraživanja	Sponzor	Broj ispitanika	Ustroj istraživanja	Početak	Planirani završetak
CD30-pozitivan Hodgkinov limfom						
Kliničke studije u tijeku koje više ne regrutiraju sudionike iz javno dostupnog registra Clinical Trials.gov, na dan 07.09.2017.						
NCT02166463	Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Children and Young Adults With Stage IIB or Stage IIIB-IVB Hodgkin Lymphoma	National Cancer Institute (NCI)	300	Interventional, randomized Phase 3 Study	March 16, 2015	November 30, 2019
NCT02684292	Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Brentuximab Vedotin in Participants With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (MK-3475-204/KEYNOTE-204)	Merck Sharp & Dohme Corp.	300	Interventional, Phase III, Randomized, Open-label	May 23, 2016	December 19, 2019
NCT02292979	Brentuximab Vedotin Associated With Chemotherapy in Untreated Patients With Hodgkin Lymphoma. (BREACH)	The Lymphoma Academic Research Organization	170	Randomized Phase II	March 2015	August, 2022
NCT02594163	Study of Rituximab and Bendamustine With or Without Brentuximab Vedotin for CD30 Positive Diffuse Large B-cell Lymphoma	Seattle Genetics, Inc.	110	Randomized, Open Label, Phase 2 Study	October 2015	March 2020
NCT01777152	ECHOLON-2: A Comparison of Brentuximab Vedotin and CHP With Standard-of-care CHOP in the Treatment of Patients With CD30-positive Mature T-cell Lymphomas (ECHOLON-2)	Seattle Genetics, Inc.	452	Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study	January 2013	December 2019
NCT01100502	A Phase 3 Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients at High Risk of Residual Hodgkin Lymphoma Following Stem Cell Transplant (The AETHERA Trial)	Seattle Genetics, Inc	329	Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study	April 2010	April 2020

Istraživanja koja se odnose na indikaciju korištenja lijeka u **relapsnom ili refraktornom** stadiju su označena **sivom bojom**.

Kliničke studije u tijeku koje regrutiraju sudionike iz javno dostupnog registra Clinical Trials.gov, na dan 07.09.2017.

NCT ID	Naziv istraživanja	Sponzor	Broj ispitanika	Ustroj istraživanja	Početak	Planirani završetak

CD30-positivan Hodgkinov limfom						
NCT02227433	A Phase II Study of Brentuximab Vedotin (BV) in the Treatment of Elderly Hodgkin Lymphoma (HL) Patients at First Relapse or With Primary Refractory Disease. (FIL BVHD01)	Fondazione Italiana Linfomi ONLUS	20	Single-arm, open-label, multicenter, clinical trial	September 2014	April 2018
NCT02298283	Brentuximab Vedotin as Consolidation Treatment in Patients With Stage I/II HL and PET Positivity After 2 Cycles of ABVD (BRAPP2)	The Lymphoma Academic Research Organization	40	Interventional, Single Group Assignment, Open Label, Phase 2	April 2015	February 2021
NCT02588651	A Phase II Study of Single Agent Brentuximab Vedotin in Relapsed/Refractory CD30 Low (<10%) Mature T Cell Lymphoma (TCL)	Deepa Jagadeesh, Case Comprehensive Cancer Center	31	Interventional Single Group Assignment, Open Label	June 2016	June 2020
NCT02505269	Brentuximab Vedotin Plus AD in Non-bulky Limited Stage Hodgkin Lymphoma	Massachusetts General Hospital	34	Interventional Single Group Assignment, Open Label	August 2015	December 2022
NCT01868451	Brentuximab Vedotin Combined With AVD Chemotherapy in Patients With Newly Diagnosed Early Stage, Unfavorable Risk Hodgkin Lymphoma	Memorial Sloan Kettering Cancer Center	117	Interventional, Parallel Assignment, Open Label	May 2013	May 2018
NCT01900496	Study of Rituximab and Brentuximab Vedotin for Relapsed Classical Hodgkin Lymphoma	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center	25	Interventional, Early Phase 1	April 2014	June 2019
NCT02191930	Brentuximab Vedotin or B-CAP in the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Classical Hodgkin Lymphoma (B-CAP)	University of Cologne	70	Interventional	September 2015	October 2018
NCT02388490	Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory EBV-and CD30-positive Lymphomas (Bretuximab)	Seoul National University Hospital	25	Interventional	August 2015	October 2018
NCT03013933	Brentuximab Vedotin, Cyclosporine, and Verapamil in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma	City of Hope Medical Center	34	Interventional	May 3, 2017	March 2019

NCT02686346	Brentuximab Vedotin in Refractory/Relapsed Hodgkin Lymphoma Treated by ICE (BV-ICE)	The Lymphoma Academic Research Organisation	55	Interventional	March 2016	December 2020
NCT01771107	Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage II-IV HIV-Associated Hodgkin Lymphoma	National Cancer Institute (NCI)	70	Interventional	March 7, 2013	June 12, 2018
NCT02744612	Ibrutinib and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma	City of Hope Medical Center	39	Interventional	June 20, 2016	June, 2018
NCT02227199	Brentuximab Vedotin, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma (BV-ICE)	University of Washington	30	Interventional	October 10, 2014	September 15, 2018
NCT02166463	Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Children and Young Adults With Stage IIB or Stage IIIB-IVB Hodgkin Lymphoma	National Cancer Institute (NCI)	300	Interventional, randomized Phase 3 Study	March 16, 2015	November 30, 2019
NCT03113500	Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Patients With CD30-Positive Peripheral T-cell Lymphoma	City of Hope Medical Center	44	Interventional	December 2017	May 2019
NCT01896999	Brentuximab Vedotin and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma	National Cancer Institute (NCI)	189	Interventional	January 24, 2014	June 30, 2018
NCT01716806	A Study of Brentuximab Vedotin in Adults Age 60 and Above With Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma (HL)	Seattle Genetics, Inc.	100	Interventional	October 2012	May 2018
NCT02572167	A Study of Brentuximab Vedotin Combined With Nivolumab for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma	Seattle Genetics, Inc	92	Interventional	October 2015	November 2017
NCT02758717	Nivolumab and Brentuximab Vedotin in Treating Older Patients With Untreated Hodgkin Lymphoma	Academic and Community Cancer Research United	74	Interventional	May 2016	May 2024
NCT02298257	A Pilot Trial of AVD and Brentuximab Vedotin (SGN-35) in the Treatment of Stage III-IV HIV-associated Hodgkin Lymphoma (AMC-085)	The Lymphoma Academic Research	20	Interventional	June 2015	June 2018

		ch Organi sation				
NCT03057795	Nivolumab and Brentuximab Vedotin After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory High-Risk Classical Hodgkin Lymphoma	City of Hope Medical Center	65	Interventional	May 3, 2017	April 2019
NCT02979522	A Study of Brentuximab Vedotin + Adriamycin, Vinblastine, and Dacarbazine in Pediatric Participants With Advanced Stage Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma	Millenium Pharmaceuticals, Inc	55	Interventional	July 20, 2017	February 28, 2020
NCT02497131	Study on the Role of Brentuximab Vedotin as Single Agent in the Treatment of Relapsed/Refractory CD30+ PTCL Patients	Fondazione Italiana Linfomi ONLUS	25	Interventional	September 2015	July 2020
NCT02684292	Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Brentuximab Vedotin in Participants With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (MK-3475-204/KEYNOTE-204)	Merck Sharp & Dohme Corp.	300	Interventional, Phase III, Randomized, Open-label	May 23, 2016	December 19, 2019
NCT02280993	Phase I/II Feasibility Study Combining Brentuximab Vedotin With Second Line Salvage Chemotherapy (DHAP) in Hodgkin Lymphoma Patients	Marjolien Spiering, Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA)	72	Interventional	May 2014	May 2020
NCT03138499	A Study of Nivolumab Plus Brentuximab Vedotin Versus Brentuximab Vedotin Alone in Patients With Advanced Stage Classical Hodgkin Lymphoma, Who Are Relapsed/ Refractory or Who Are Not Eligible for Autologous Stem Cell Transplant, (CheckMate 812)	Bristol-Myers Squibb	340	Interventional	May 16, 2017	July 27, 2023
NCT02927769	A Study of Nivolumab + Brentuximab Vedotin in Children, Adolescents, and Young Adults With Classic Hodgkin Lymphoma (cHL) After Failure of First Line Therapy, Followed by Brentuximab Vedotin + Bendamustine for Participants With a Suboptimal Response (CheckMate 744)	Bristol-Myers Squibb	80	Interventional	March 27, 2017	March 27, 2022
NCT01920932	Adcetris (Brentuximab Vedotin), Combination Chemotherapy, and Radiation Therapy in Treating	St. Jude Childre	77	Interventional	August 12, 2013	April 30, 2025

	Younger Patients With Stage IIB, IIIB and IV Hodgkin Lymphoma	n's Research Hospital				
NCT02467946	Hodgkin Lymphoma Treatment With Adcetris and Levact in the Old Patient (HALO)	Centre Antoine Lacassagne	60	Interventional	July 2015	December 2021
NCT02499627	A Phase II Study With Bendamustine Plus Brentuximab Vedotin in Hodgkin's Lymphoma and CD30+ Peripheral T-cell Lymphoma in First Salvage Setting: the BBV Regimen (FIL-BBV)	Fondazione Italiana Linfomi ONLUS	65	Interventional	October 2015	April 2020
NCT02098512	Immunotherapy Following Reduced Intensity Conditioning and Allogeneic Stem Cell Transplant for Poor Risk CD30+ Hodgkin Lymphoma Patients	New York Medical College	20	Interventional	March 2014	December 2018
NCT02398240	Brentuximab for Newly Diagnosed Hodgkin Disease	Mitchell Cairo, New York Medical College	40	Interventional	May 2015	June 2019

ALCL

NCT02462538	Brentuximab Vedotin and Imatinib in Patients With Relapsed or Refractory ALK+ ALCL	Arbeitsgemeinschaft TumortheraPIe	10	Interventional	May 2015	June 2021
-------------	--	-----------------------------------	----	----------------	----------	-----------

Kliničke studije u tijeku koje više ne regrutiraju sudionike iz javno dostupnog registra Clinical Trials.gov, na dan 07.09.2017.

NCT ID	Naziv istraživanja	Sponzor	Broj ispitanika	Ustroj istraživanja	Početak	Planirani završetak
CD30-pozitivan Hodgkinov limfom						
NCT02567851	A Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Hodgkin Lymphoma Unsuitable for Chemotherapy Due to Age, Frailty or Co-morbidity (BREVITY)	University of Birmingham	38	Interventional	February 2014	February 2018
NCT01508312	Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Transplant Eligible Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma	Memorial Sloan Kettering Cancer Center	46	Interventional	January 5, 2012	September, 2017
NCT02429375	Mocetinostat (MGCD0103) Plus Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma	Memorial Sloan Kettering	7	Interventional	April 2015	April 2018

		ng Cancer Center				
NCT01657331	Brentuximab Vedotin and Bendamustine for the Treatment of Hodgkin Lymphoma and Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) (SGN+Benda)	Owen A. O'Connor	71	Interventional	July 2012	April 2019
NCT01703949	Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory CD30+ Lymphoma	University of Washington	8	Interventional	March 20, 2013	January 15, 2021
NCT02292979	Brentuximab Vedotin Associated With Chemotherapy in Untreated Patients With Hodgkin Lymphoma. (BREACH)	The Lymphoma Academic Research Organization	170	Randomized Phase II	March 2015	August, 2022
NCT01780662	Brentuximab Vedotin and Gemcitabine Hydrochloride in Treating Younger Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma	National Cancer Institute (NCI)	72	Interventional	January 31, 2013	March 1, 2018
NCT02254239	Everolimus and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma	Mayo Clinic	26	Interventional	February 4, 2016	September 30, 2020
NCT02243436	Brentuximab Vedotin in Pre-transplant Induction and Consolidation for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma	Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea	67	Interventional	November 2014	August, 2018
NCT02939014	Brentuximab Vedotin in Chinese Participants With Relapsed/Refractory CD30-Positive Hodgkin Lymphoma (HL) or Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma (sALCL)	Takeda	39	Interventional	November 30, 2016	April 30, 2020
NCT02164006	Novel PI3K Delta Inhibitor TGR-1202, in Combination With Brentuximab Vedotin for Hodgkin's Lymphoma Patients	TG Therapeutics, Inc.	14	Interventional	June 2014	November 2017
NCT02594163	Study of Rituximab and Bendamustine With or Without Brentuximab Vedotin for CD30 Positive Diffuse Large B-cell Lymphoma	Seattle Genetics, Inc.	110	Randomized, Open Label, Phase 2 Study	October 2015	March 2020
NCT02244021	A Pilot Phase II Study With BRENTUXIMAB VEDOTIN as Pre-ASCT Induction Therapy in Relapsed/Refractory Hodgkin's Lymphoma Patients Non Responding to IGEV Salvage Treatment	Fondazione Italiana Linfomi ONLUS	13	Interventional	December 2014	March 2017

NCT01994850	A Phase I/II Study Of Brentuximab Vedotin In Combination With Multi-Agent Chemotherapy As Front-Line Treatment In Patients With CD30 Positive Primary Mediastinal Large B-Cell, Diffuse Large B-Cell, And Grey Zone Lymphomas	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania	32	Interventional	November 2013	July 2017
NCT01578967	Induction Chemo w/ABVD Followed by Brentuximab Vedotin Consolidation in Newly Diagnosed, Non-Bulky Stage I/II Hodgkin Lymphoma	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center	41	Interventional	April 2012	August 10, 2021
NCT01777152	ECHELON-2: A Comparison of Brentuximab Vedotin and CHP With Standard-of-care CHOP in the Treatment of Patients With CD30-positive Mature T-cell Lymphomas (ECHELON-2)	Seattle Genetics, Inc.	452	Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study	January 2013	December 2019
NCT01476410	Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Older Patients With Previously Untreated Stage II-IV Hodgkin Lymphoma	Northwestern University	48	Interventional	November 2011	May 2018
NCT01100502	A Phase 3 Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients at High Risk of Residual Hodgkin Lymphoma Following Stem Cell Transplant (The AETHERA Trial)	Seattle Genetics, Inc	329	Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study	April 2010	April 2020
ALCL						
NCT01909934	Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma	Millenium Pharmaceuticals, Inc.	45	Interventional	October 1, 2013	April 23, 2020
NCT01352520	SGN-35 in CD30-positive Lymphoproliferative Disorders (ALCL), Mycosis Fungoides (MF), and Extensive Lymphomatoid Papulosis (LyP)	M.D. Anderson Cancer Center	84	Interventional	June 2011	June 2019
Kliničke studije u tijeku iz javno dostupnog registra WHO International Clinical Trials Registry Platform, na dan 07.09.2017.						
JPRN-JMA-IIA00229	Phase I clinical study of brentuximab vedotin(SGN-35) involving children with recurrent or refractory CD30-positive Hodgkin's lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma (physician-led clinical study)	National Hospital Organization Nagoya Medical Center Keizo Horibe Center for	9	Single-group, non-controlled, non-blind, multicenter study. Type of control:NONE. Randomized: NO. Blinding: OPEN LABEL. Purpose:SAFETY,PHARMACOKINETICS.	01/03/2016	6/2019

		Clinical Trials, Japan Medica l Associa tion				
--	--	--	--	--	--	--

