



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

Odpowiedź na pismo
nr OT.423.1.26.2023.2.AM

Warszawa, 2023

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

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

Spis treści

Spis treści.....	3
Uwaga 1.	4
Uwaga 2.	6
Uwaga 3.	12
Uwaga 4.	19
Uwaga 5.	25
Uwaga 6.	28
Uwaga 7.	29
Uwaga 8.	31
Uwaga 9.	32
Uwaga 10.	36
Uwaga 11.	37
Uwaga 12.	40
Uwaga 13.	41
Uwaga 14.	45
Uwaga 15.	46
Uwaga 16.	47
Uwaga 17.	48
Uwaga 18.	49
Uwaga 19.	52
Uwaga 20.	53
Uwaga 21.	55
Uwaga 22.	63
Bibliografia	65

Uwaga 1.

- „Jako komparatory wnioskodawca wskazał schemat ABVD (bleomycyna, doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna). Biorąc pod uwagę aktualne wytyczne kliniczne zarówno polskie, jak i międzynarodowe oraz zakres substancji refundowanych w Polsce, wśród komparatorów należy uwzględnić również schemat BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, dakarbazyna/prokarbazyna, prednizon). Rekomendowany jest on przez wytyczne PTOK 2020 oraz ESMO 2018 z taką samą siłą zaleceń (IA), jak ABVD, z zawężeniem do chorych <60 r.ż. W wytycznych podkreślono ponadto, że schemat BEACOPP pozwala na lepszą kontrolę choroby niż ABVD, jednak wiąże się z większą toksycznością. We wszystkich odnalezionych wytycznych przy rekomendacji dla wnioskowanego schematu również zwrócono uwagę na jego zwiększoną toksyczność. Warto podkreślić, że zgodnie z ChPL Adcetris nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania wnioskowanego schematu u pacjentów w podeszłym wieku, którzy ukończyli 65 lat, na co zwrócono uwagę również w odnalezionych wytycznych NCCN 2023, zaznaczając, że należy stosować go ostrożnie u pacjentów w wieku >60 lat.

Przy wyborze komparatora powołano się na wyniki badania Wróbel 2019, jednak badanie to zostało przeprowadzone w populacji pacjentów w wieku >50 lat. Niski odsetek (8%) pacjentów stosujących schemat BEACOPP może wynikać z zastrzeżeń co do stosowania tego schematu w grupie pacjentów w wieku podeszłym.

Biorąc pod uwagę powyższe niespełnione są również zapisy:

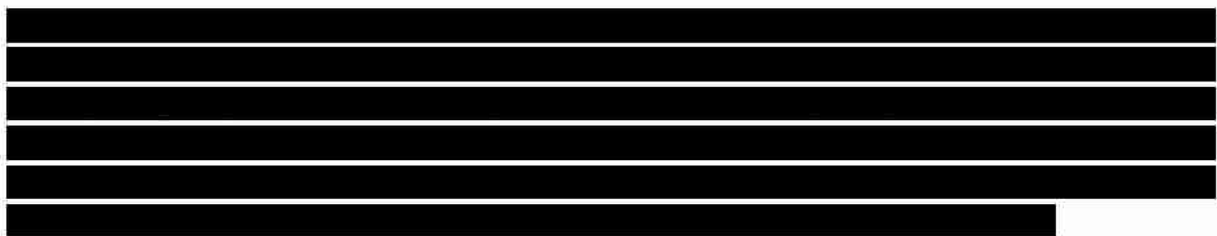
- § 4 ust. 1-3 Rozporządzenia,
- § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia,
- § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.

Wyjaśnienie: Proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoekonomicznych tak, aby odpowiadały aktualnym zapisom projektu programu lekowego i zachowywały spójność w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności oraz bezpieczeństwa, populacji i komparatorów.”

- „AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W APD nie przedstawiono opisu schematu BEACOPP.”

Odpowiedź:



W APD w rozdziale 4.1 uzasadniono wybór komparatora biorąc pod uwagę schemat BEACOPP. W analizie wspomniano, iż poza ograniczeniem wieku do <60 lat, leczenie schematem BEACOPP wymaga obecności IPS (międzynarodowy wynik prognostyczny) na poziomie ≥ 4

(IPS). Zwrócono także uwagę na większą toksycznością hematologiczną, ryzyko wtórnych zespołów mielodysplastycznych/ostrych białaczek oraz bezpłodność związaną z leczeniem schematem eBEACOPP, opisywaną w polskich wytycznych PTOK z 2020 roku. U osób młodych, które kwalifikują się do leczenia BEACOPP, z uwagi na chęć posiadania potomstwa zastosowanie tego schematu może nie być odpowiednie.

W ramach przeglądu literatury zidentyfikowano dane, które wskazały na toksyczność schematu BEACOPP i brak danych, które wykazałyby dłuższe przeżycie całkowite związane ze stosowaniem schematu BEACOPP w porównaniu do ABVD (Engert 2009, Viviani 2011). W odnalezionej literaturze również zwrócono uwagę na niekorzystny wpływ na płodność związany ze stosowaniem schematu BEACOPP, a także zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów wtórnych (Engert 2009, Viviani 2011).

Uwaga 2.

„Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Nie uwzględniono wytycznych klinicznych Relecom 2020, Hitz 2022, Neelapu 2020, Pan London 2020, analizy ekonomicznej Fiorentino 2023 oraz publikacji Evens 2018, Evens 2022, uwzględniających tylko podgrupę osób starszych.”

Odpowiedź:

W ramach przeprowadzonego przeglądu analiz ekonomicznych nie zakwalifikowano publikacji Fiorentino 2023. Publikacja ta nie spełniała kryteriów włączenia do przeglądu, tj. została opublikowana w jęz. włoskim (kryteria włączenia uwzględniały języki polski i angielski) oraz nie zawierała oszacowania wyników zdrowotnych oraz inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów (ICUR) dla porównywanych technologii, a jedynie zawierała porównanie kosztów leczenia w drugiej i kolejnej linii chłoniaka Hodgkina po uprzednim leczeniu brentuksymabem w zaledwie trzyletnim horyzoncie czasowym analizy (Fiorentino 2023).

Rekomendowane interwencje we wskazanych wytycznych klinicznych: Relecom 2020, Hitz 2022, Neelapu 2020 i Pan London 2020, dotyczące I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w zaawansowanym stadium zestawiono w Tab. 1. Brentuksymab vedotin uwzględniono w 3 spośród 4 wskazanych wytycznych klinicznych: Relecom 2020, Hitz 2022, Neelapu 2020. W wytycznych Neelapu 2020 brentuksymab vedotin w skojarzeniu z chemioterapią wskazano jako preferowaną, obok schematu ABVD, opcję leczenia pierwszego rzutu chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania. W wytycznych Hitz 2022, sporządzonych na podstawie rekomendacji przedstawicieli 13 szwajcarskich ośrodków, wskazano, że niektórzy eksperci alternatywnie leczyli starszą grupę wiekową za pomocą schematu brentuksymab vedotin w skojarzeniu z AVD przez łącznie sześć cykli (alternatywa dla schematów zawierających bleomycynę). W wytycznych Relecom 2020 wskazano, że schemat BV+AVD należy traktować jako alternatywę leczenia w warunkach maksymalnych zasobów. We wszystkich wymienionych wytycznych klinicznych w I linii leczenia pacjentów z cHL w IV stopniu zaawansowania rekomendowane są dwa schematy: ABVD i BEACOPPesc, przy czym schematu BEACOPP nie należy podawać pacjentom >60 r.ż. oraz wskazuje się na bezpłodność związaną ze stosowaniem tego schematu.

Tab. 1. Rekomendowane interwencje w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania wg wytycznych praktyki klinicznej (uzupełnienie).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Relecon 2020	<p><u>Leczenie zaawansowanego klasycznego chłoniaka Hodgkina</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Schemat chemioterapii ABVD (6-8 cykli) stanowi standard leczenia zaawansowanego cHL. - Schemat BEACOPPesc (4-6 cykli) można rozważyć jako alternatywę, która wiąże się z potencjalną korzyścią w zakresie kontroli guza w porównaniu z ABVD kosztem zwiększonej krótko- i długoterminowej toksyczności.

	<ul style="list-style-type: none"> - Chemioterapia BEACOPPesc nie jest zalecana u pacjentów powyżej 60. roku życia ze względu na nadmierną toksyczność obserwowaną w tej populacji chorych. - Aby zastosować schemat BEACOPPesc, konieczne jest rozległe doświadczenie i odpowiednie zasoby opieki zdrowotnej, dlatego klasyfikuje się to jako opcję, którą należy rozważyć w ramach rozszerzonych zasobów dla zaawansowanego cHL. - Brentuksymab vedotin w skojarzeniu z chemioterapią AVD wykazał wzrost o 4,9 punktu procentowego (HR = 0,77, p = 0,04) w zakresie dwuletniego zmodyfikowanego PFS w porównaniu z ABVD, kosztem zwiększonej toksyczności, przy niepełnych (na tamten moment) danych dot. całkowitego czasu przeżycia. Schemat BV+AVD należy traktować jako alternatywę leczenia w warunkach maksymalnych zasobów. - Jeśli dostępne jest badanie PET-CT, zaleca się wykonanie tego badania po dwóch cyklach chemioterapii pierwszego rzutu, co umożliwi uzyskanie zwalidowanych informacji prognostycznych. - Wyniki szeregu prospektywnych randomizowanych badań, w których oceniano intensyfikację leczenia, z eskalacją chemioterapii BEACOPP lub chemioterapią w dużych dawkach, po której następował autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ASCT), u pacjentów leczonych wcześniej dwoma cyklami chemioterapii ABVD, u których uzyskano dodatni wynik pośredniego badania PET-CT, wykazały wyższy PFS w porównaniu z danymi historycznymi. Wymienione strategie leczenia są istotne wyłącznie dla 15% pacjentów z zaawansowanym cHL, którzy mają pozytywny wynik PET-CT. Konieczna jest dłuższa obserwacja tych wyników, zanim będzie można je rozważyć w celu uzyskania formalnych zaleceń dotyczących leczenia. Strategie deeskalacji leczenia u pacjentów z ujemnym wynikiem ePET również wykazały korzystne wyniki w zakresie toksyczności i bezpieczeństwa. - Bleomycynę można pominąć u pacjentów ePET-ujemnych po dwóch cyklach chemioterapii ABVD, zmniejszając w ten sposób częstość toksyczności płucnej związanej z leczeniem, bez znaczącego wpływu na wynik leczenia. - Pacjenci leczeni w I linii dwoma cyklami eskalowanej chemioterapii BEACOPP, u których uzyskano ujemny wynik badania PET, mogą być bezpiecznie leczeni łącznie tylko czterema cyklami eskalowanej chemioterapii BEACOPP lub czterema dodatkowymi cyklami ABVD bez wpływu na wynik leczenia. Takie podejścia do leczenia należy brać pod uwagę wyłącznie w warunkach maksymalnych zasobów. - Radioterapia ma ograniczone i poddawane szeregom dyskusji wskazania w zaawansowanym cHL. - Dodatkową radioterapię, jeśli jest dostępna, można rozważyć w kontekście początkowej choroby resztkowej po pełnym cyklu chemioterapii. Radioterapię można jednak bezpiecznie pominąć u pacjentów z PET-ujemną chorobą resztkową <2,5 cm leczonych za pomocą schematu chemioterapii BEACOPPesc. Stosunkowo niewielka wartość dodana radioterapii we wskazaniach zaawansowanego cHL ogranicza jej znaczenie do warunków ograniczonych zasobów.
<p>Hitz 2022 (Szwajcaria)</p>	<p><u>I linia leczenia zaawansowanego HL (rekomendacje przedstawicieli 13 szwajcarskich ośrodków)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Najczęściej zalecanym schematem leczenia był BEACOPPesc z deeskalacją cykli chemioterapii u pacjentów z ujemnym wynikiem PET. - Alternatywny schemat pierwszego rzutu z ABVD, choć z większym odsetkiem zachowania płodności, był postrzegany jako mniej korzystne leczenie w odniesieniu do BEACOPPesc. Algorytm ten opracowany przez szwajcarskich ekspertów ds. chłoniaków różni się od przekrojowego badania internetowego przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii, w którym niepłodność stanowiła ważniejszy aspekt niż przeżycie wolne od progresji choroby, biorąc pod uwagę młode kobiety o nieznanym preferencjach dotyczących płodności.

	<ul style="list-style-type: none"> - Deeskalacja z BEACOPPesc do ABVD została zaproponowana przez niektórych ekspertów, ponieważ płodność po dwóch cyklach BEACOPPesc może zostać zachowana. - Bleomycyna, jako chemioterapia toksyczna dla płuc, wiąże się ze śmiertelnością związaną z leczeniem wynoszącą 9% u pacjentów w wieku powyżej 60 lat i powoduje zmiany w płucach u 43% pacjentów. Pominięcie bleomycyny po dwóch cyklach ABVD na podstawie ujemnego wyniku PET jest lepiej tolerowane, przy zachowaniu skuteczności. W wyniku tego niektórzy eksperci alternatywnie leczyli starszą grupę wiekową za pomocą schematu brentuksymab vedotin w skojarzeniu z AVD przez łącznie sześć cykli. - BrECADD to drugi alternatywny schemat wybrany przez niektórych ekspertów w celu zmniejszenia ostrej i długoterminowej toksyczności BEACOPPesc zawierającej bleomycynę. - Metody leczenia oparte na anty-PD-1 nie są jeszcze rozważane jako schematy pierwszego rzutu. - Eksperci w obecnej analizie decyzyjnej zaproponowali prednizon, winblastynę, adriblastynę, gemcytabinę (PVAG) lub cyklofosfamid, adriblastynę, winkrystynę, prednizon (CHOP) [29] dla tych pacjentów, którzy nie są odpowiednimi kandydatami do leczenia bleomycyną oraz schemat chlorambucyl, winblastyna, prokarbazyna i prednizolon (ChlVPP) u pacjentów z ciężkimi chorobami współistniejącymi.
<p>Neelapu 2020 (USA)</p>	<p><u>I linia leczenia chłoniaka Hodgkina w III/IV stadium zaawansowania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - W przypadku terapii pierwszego rzutu cHL w stadium III-IV zaawansowania panel ekspertów nie osiągnął konsensusu co do jednego preferowanego schematu leczenia. Opcje leczenia obejmują schematy: ABVD i BV-AVD.
<p>Pan London 2020 (Wlk. Bryt.)</p>	<p><u>Leczenie zaawansowanego chłoniaka Hodgkina</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Większość pacjentów z cHL w zaawansowanym stadium jest leczona 2 cyklami ABVD, po których następuje badanie PET. - Jeśli wynik badania PET jest ujemny (punktacja w skali Deauville 1-3), zaleca się deeskalację chemioterapii do AVD (tj. pominięcie bleomycyny) w kolejnych 4 cyklach chemioterapii. - W przypadku pacjentów obciążanymi czynnikami ryzyka takimi jak <i>bulky disease</i> należy rozważyć konsolidację RT indywidualnie dla każdego przypadku, jeśli uzyskano całkowitą remisję metaboliczną. Większość pacjentów bez <i>bulky disease</i> na początku badania, u których wynik badania PET jest ujemny, nie będzie wymagać RT. - Należy zauważyć, że ujemna wartość predykcyjna PET nie wynosi 100%, a w badaniu RATHL u 15% pacjentów z ujemnym tymczasowym badaniem PET nastąpiła progresja choroby w ciągu 3 lat. - Jeśli wynik badania PET jest dodatni (wynik w skali Deauville 4-5), należy rozważyć intensyfikację do BEACOPP14 lub escBEACOPP przez 4 cykle, z kolejnym badaniem PET po 2 cyklach, aby upewnić się, że nastąpiła odpowiedź na leczenie. - U pacjentów leczonych BEACOPP z wynikiem PET równym 5 w skali Deauville należy rozważyć schematy ratunkowe u tych pacjentów (zamiast intensyfikacji do BEACOPP). - Uznaje się, że schemat BEACOPPesc może być skuteczniejszą terapią pierwszego rzutu, ale nie jest jasne, kto odnosi korzyści z tego bardziej intensywnego schematu o wyższej toksyczności i kosztach niż ABVD - pacjentów leczonych tą metodą należy w pełni ocenić pod względem ryzyka i korzyści. Największe korzyści z tego podejścia mogą odnieść pacjenci z dużym obciążeniem chorobą, w tym <i>bulky disease</i>, które wymagałyby rozległej RT. - W przypadku stosowania schematu BEACOPPesc, należy postępować zgodnie z podejściem HD18 z badaniem PET po 2 cyklach i ograniczeniem leczenia do łącznie 4 cykli, jeśli tymczasowe badanie PET jest ujemne (wynik w skali Deauville 1-3).

- Należy rozważyć zastosowanie dakarbazyny zamiast prokarbazyny, np. w schemacie EscBEACOPDac.
--

Do analizy klinicznej nie włączono publikacji Evens 2018, ponieważ przedstawione w ramach publikacji badanie nie spełniało kryteriów kwalifikacji. Wskazane badanie miało na celu ocenę sekwencyjnego (nie skojarzonego) podawania brentuksymabu vedotin przed i po chemioterapii doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (AVD). Sposób podawania i dawkowania schematu brentuksymab vedotin z chemioterapią, wskazany w publikacji Evens 2018, nie jest zgodny z zapisami ChPL dla produktu Adcetris®, a tym samym również z kryteriami kwalifikacji badań do analizy. We wskazanym badaniu leczenie brentuksymabem vedotin podzielono na trzy fazy: pierwsza faza wiodąca polegała na podaniu brentuksymabu vedotin jako pojedynczej interwencji (tj. w monoterapii, co nie jest zgodne z wnioskowanym wskazaniem) w dwóch dawkach 1,8 mg/kg raz na 3 tygodnie (zaleca dawka w ChPL wynosi 1,2 mg/kg), druga faza obejmowała podanie chemioterapii AVD przez sześć cykli, z kolei trzecia faza stanowiła konsolidację brentuksymabu vedotin podawanego raz na 3 tygodnie 3 (łącznie 4 dawki). Ponadto, wskazane badanie II fazy obejmowało pacjentów w wieku ≥ 60 lat w różnych stadiach zaawansowania chłoniaka Hodgkina tj. kwalifikowano pacjentów zarówno w II, III jak i IV stadium choroby. We wskazanym badaniu opisanym w publikacji Evens 2018 nie przedstawiono oddzielnych wyników dla subpopulacji pacjentów w IV stadium zaawansowania HL. Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem oraz wskazaniem rejestracyjnym w EMA analizą objęto pacjentów w IV stadium zaawansowania choroby. Wyjątek stanowiła ocena bezpieczeństwa przeprowadzona w rozszerzonej populacji (III i IV stadium) z uwagi na chęć wiarygodniejszej oceny profilu bezpieczeństwa pod względem możliwości zidentyfikowania rzadkich działań niepożądanych. Przedstawione wyżej odstępstwa od wskazania rejestracyjnego brentuksymabu vedotin w EMA, a tym samym wskazania refundacyjnego, uniemożliwiają włączenie wskazanej publikacji Evans 2018 do analizy.

We wskazanej publikacji Evens 2022, przedstawiono wyniki wcześniej określonych (ang. *pre-specified*) analiz oraz analiz *post hoc* do randomizowanego badania klinicznego ECHELON-1, włączonego do analizy klinicznej. Analiza obejmuje podgrupę 186 pacjentów z badania ECHELON-1 w wieku powyżej 60. roku życia (13,9% populacji ITT badania ECHELON-1). W publikacji przedstawiono wyniki zmodyfikowanego przeżycia wolnego od progresji choroby (mPFS) według niezależnego ośrodka kontrolnego (NKO), a także wyniki analiz eksploracyjnych, obejmujących PFS według oceny badacza oraz bezpieczeństwo. Zgodnie z analizą kliniczną, w której w ramach analizy skuteczności przedstawiono wyniki z badania ECHELON-1 wyłącznie dla podgrupy pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w IV stadium zaawansowania (zgodnie z wnioskowanym wskazaniem), w niniejszym uzupełnieniu wyniki dla subpopulacji pacjentów ≥ 60 r.ż. przedstawiono również wyłącznie dla pacjentów w IV stadium zaawansowania choroby.

Porównanie skuteczności leczenia A+AVD ze schematem ABVD w subpopulacji pacjentów w wieku ≥ 60 r.ż. w IV stadium zaawansowania HL w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby nie wykazało statystycznie istotnej różnicy między analizowanymi terapiami. Analiza całej populacji (niezależnie od wieku) badania ECHELON-1 w IV stadium zaawansowania wskazała na znamienne wyższą skuteczność schematu A+AVD w porównaniu z ABVD w zakresie ocenianego PFS. Zwrócić należy jednak uwagę na liczebność subpopulacji

pacjentów w wieku ≥ 60 r.ż., która jest 7-krotnie mniejsza od całej analizowanej populacji. Wyniki przedstawiono w Tab. 2.

Wyniki bezpieczeństwa terapii A+AVD w porównaniu ze schematem ABVD w subpopulacji pacjentów w wieku ≥ 60 r.ż. przedstawiono dla pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonego leczenia. Wyniki bezpieczeństwa zostały przedstawione dla populacji badania ECHELON-1 z chłoniakiem Hodgkina w III i IV stadium zaawansowania, zgodnie z wynikami przedstawionymi w analizie klinicznej (brak jest dostępnych danych bezpieczeństwa dla subpopulacji pacjentów w wieku ≥ 60 r.ż. w IV stadium zaawansowania HL). Porównanie bezpieczeństwa obu analizowanych terapii w populacjach w wieku ≥ 60 r.ż. i < 60 r.ż. wskazało na wyższe odsetki pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia w starszej grupie chorych. W obu grupach wiekowych odnotowano niższe odsetki pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych związanych z płucami w grupie A+AVD w porównaniu do ABVD. Odsetek pacjentów z neutropenią ≥ 3 . stopnia był wyższy w grupie leczonych A+AVD w odniesieniu do ABVD w starszej subpopulacji chorych (70% vs. 59%). Gorączka neutropeniczna dowolnego stopnia odnotowywana była częściej w grupie A+AVD w porównaniu z ABVD zarówno w starszej (37% vs. 17%) jak i młodszej (17% vs/ 6%) subpopulacji. Zastosowanie profilaktyki ze wspomaganie czynnikiem wzrostu (G-CSF) w grupie A+AVD, wiązało się z mniejszą częstością występowania neutropenii (40% w porównaniu z 78% bez profilaktyki pierwotnej) i gorączki neutropenicznej (30% z vs. 38% bez pierwotnej profilaktyki) u starszych pacjentów. Neuropatia obwodowa jakiegokolwiek stopnia odnotowywana była częściej u pacjentów leczonych A+AVD w porównaniu z ABVD zarówno u starszych (65% vs. 43%) jak i młodszych (67% vs. 43%) pacjentów. Wyniki przedstawiono w Tab. 3.

Tab. 2. Skuteczność leczenia A+AVD w porównaniu z ABVD w populacji pacjentów w wieku ≥ 60 r.ż. w IV stadium zaawansowania HL na podstawie wyników badania ECHELON-1: analiza subpopulacji.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	A+AVD % (95%CI)	ABVD % (95%CI)	Porównanie, HR (95% CI), p-value
Populacja w IV stadium zaawansowania choroby				
mPFS wg NKO*	2 lata	82,0 (77,8; 85,5) N=51	75,3 (70,6; 79,3) N=67	HR=0,711 (0,529; 0,956) p=0,023
PFS wg badacza**	5 lat	b.d.	b.d.	HR=0,731 (0,545; 0,980) p=0,035
Subpopulacja ≥ 60 r.ż. w IV stadium zaawansowania choroby				
mPFS wg NKO*	2 lata	71,3 (56,3-81,9) N=425	66,1 (51,8-77,1) N=421	b.d.
PFS wg badacza**	2 lata	74,1 (59,6-84,1) N=425	62,7 (49,5-73,5) N=421	HR=0,722 (95% CI: 0,39; 1,33), p=0,291
PFS wg badacza**	5 lat	65,1 (49,9-76,8) N=425	57,0 (43,5-68,5) N=421	b.d.

mPFS - zmodyfikowane przeżycie wolne od progresji choroby, NKO - Niezależny Ośrodek kontrolny, OS - przeżycie ogólne

* zdefiniowany jako czas od randomizacji do progresji choroby, zgonu lub uzyskania niepełnej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu

** zdefiniowany jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu

Tab. 3. Bezpieczeństwo leczenia A+AVD w porównaniu z ABVD w populacji pacjentów w wieku ≥ 60 r.ż., < 60 r.ż. oraz w całej populacji na podstawie wyników badania ECHELON-1: analiza subpopulacji.

Zdarzenie niepożądane	Pacjenci w wieku ≥ 60 r.ż. (n=181)		Pacjenci w wieku < 60 r.ż. (n=1140)		Cała populacja	
	A+AVD (n=83)	ABVD (n=98)	A+AVD (n=579)	ABVD (n=561)	A+AVD (n=662)	ABVD (n=659)
AE ≥ 3 . stopnia, n (%)	73 (88)	78 (80)	476 (82)	356 (63)	549 (83)	434 (66)
Zgon w trakcie badania, n (%)	3 (4)	5 (5)	6 (1)	8 (1)	9 (1)	13 (2)
Neutropenia ≥ 3 . stopnia, n (%)	58 (70)	58 (59)	372 (64)	259 (46)	430 (65)	317 (48)
Gorączka neutropeniczna dowolnego stopnia, n (%)	31 (37)	17 (17)	97 (17)	35 (6)	128 (19)	52 (8)
AE związane z płucami dowolnego stopnia, n (%)	2 (2)	13 (13)	10 (2)	31 (6)	12 (2)	44 (7)
Neuropatia obwodowa jakiegokolwiek stopnia, n (%)	54 (65)	42 (43)	389 (67)	244 (43)	442 (67)	286 (43)

* odnotowany ciągu 30 dni od ostatniej dawki leczenia pierwszego rzutu

Uwaga 3.

- „Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Ponadto w ramach analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet wykorzystano nieaktualne dane kosztowe z komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres styczeń-listopad 2022 r. oraz raportu refundacyjnego za okres styczeń-listopad 2022 r. Należy podkreślić, iż przed datą złożenia wniosku dostępne były już opublikowane dane DGL za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2023 r. Proszę o uwzględnienie w analizach najbardziej aktualnych, dostępnych danych DGL, tj. danych za okres styczeń 2018 r. - kwiecień 2023 r. Ponadto nie uwzględniono aktualnego na dzień złożenia wniosku zarządzenie NFZ nr 31/2023/DGL z 13 lutego 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.”

- „AE nie zawiera prawidłowo przeprowadzonej analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Ponadto w analizie należy wziąć pod uwagę obniżkę wartości użyteczności związanej z występowaniem zdarzeń niepożądanych.”

- „AE nie zawiera prawidłowo przeprowadzonej analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Zgodnie z AE (str. 18) oraz z Obwieszczeniem MZ z 20.06.2023 r. winblastyna nie jest objęta refundacją, (...). Wnioskodawca przyjął, że koszty stosowania winblastyny ponosi NFZ, jednakże, biorąc pod uwagę powyższe prawdopodobnym jest, że koszty zakupu leku pokrywane są przez świadczeniodawcę. Proszę o nieuwzględnienie powyższego kosztu w perspektywie NFZ lub szczegółowe wyjaśnienie przyjętego założenia.”

Odpowiedź:

Analizy zostały zaktualizowane o dane z nowego obwieszczenia MZ (aktualnego na dzień 1 lipca 2023 r.), dane z komunikatu DGL o średnim koszcie rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2023 r., dane z raportu refundacyjnego za okres styczeń - kwiecień 2023 r. oraz o aktualne zarządzenie NFZ nr 82/2023/DGL z 26 maja 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Ponadto do oszacowania kosztów w kolejnej linii leczenia wykorzystano dane refundacyjne za 2022 r. oraz dane z Uchwały NFZ (Uchwała Nr 8/2023/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r.) o liczbie wykorzystanych jednostek w ramach PL B.77.

W ramach zaktualizowania wyników analizy uwzględniono również uwagę analityków dotyczącą uwzględnienia obniżki wartości użyteczności związanej z występowaniem zdarzeń niepożądanych oraz uwagę dotyczącą nieuwzględniania w ramach kosztów NFZ kosztu nierefundowanej winblastyny.

Zaktualizowane wyniki scenariusza podstawowego przedstawiono w poniższych tabelach (■■■■, ■■■■, ■■■■). W ■■■■, ■■■■, ■■■■ przedstawiono zaktualizowane wyniki analizy wrażliwości. Aktualizacja wyników nie zmieniła końcowych wniosków analizy.

[Redacted text block]

I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted header text]

[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Uwaga 4.

„Analiza kliniczna nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych (§ 4 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).”

Wyjaśnienie: Wnioskodawca nie włączył do analizy klinicznej żadnego badania dotyczącego efektywności praktycznej brentuksymabu we wnioskowanym wskazaniu. W ramach zdefiniowanych kryteriów PICO wykluczano badania kliniczne jednoramienne, badania obserwacyjne niekontrolowane, opisy przypadków oraz serii przypadków. Przegląd systematyczny należy uzupełnić o dane dot. efektywności praktycznej, w tym opisy pojedynczych lub serii przypadków, w przypadku braku badań RWE.”

Odpowiedź:

W wyniku przeprowadzonego w dniu 04.07.2023r. ponownego przeglądu systematycznego badań pierwotnych brentuksymabu vedotin w skojarzeniu z chemioterapią AVD (doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) w leczeniu chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania nie zidentyfikowano badań RWE spełniających ściśle określone kryteria włączenia do analizy. Nie odnaleziono żadnych badań RWE obejmujących pacjentów leczonych brentuksymabem vedotin w skojarzeniu z chemioterapią z powodu HL wyłącznie w IV stadium zaawansowania choroby lub badań, w których wyniki dla populacji w IV stadium zaawansowania HL były przedstawione oddzielnie.

Niemniej jednak zdecydowano się przedstawić wyniki prospektywnego badania obserwacyjnego Jona 2021, które obejmowało 84 pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina, występującym zarówno w stadium pierwotnym jak i zaawansowanym (stadia od I do IV zaawansowania choroby). Większość pacjentów w badaniu Jona 2021 leczona była schematem ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna). Terapię brentuksymabem vedotin z skojarzeniem z chemioterapią przyjmowało 12 pacjentów (14,3% populacji). Celem badania była prospektywna ocena wpływu radioterapii klatki piersiowej, dawkowania i drogi podania bleomycyny oraz innych czynników na czynności płuc w leczeniu pacjentów z HL. Charakterystyka pacjentów uwzględniająca stopnie zaawansowania choroby (wczesne stadia vs. zaawansowane stadia) przedstawiona została ze względu na przyjmowanie bleomycyny tj. domięśniowo, dożylnie i brak bleomycyny w schemacie leczenia. W grupie bez bleomycyny pacjenci leczeni byli w większości schematem brentuksymab vedotin + AVD (12 pacjentów), a 1 pacjent leczony był schematem EVD (epirubicyna, winblastyna, dakarbazyna). W grupie pacjentów leczonych chemioterapią bez bleomycyny zaawansowane stadium HL dotyczyło 10 (76,9%) pacjentów. Wyniki badania wskazały, że pacjenci, którzy nie otrzymywali bleomycyny a stosowali schemat BV+AVD doświadczyli istotnego zmniejszenia klirensu DTPA (kwas dietylenotriaminopentaoctowy) w porównaniu z wartością wyjściową. Szczegóły badania przedstawiono w Tab. 10.

Ponadto w toku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 1 serię 3 przypadków oraz 7 pojedynczych opisów przypadków pacjentów leczonych w I linii schematem BV+AVD z powodu zaawansowanego chłoniaka Hodgkina. Studium przypadków Ichikawa 2020 obejmowało 3 pacjentki z chłoniakiem Hodgkina związanym ze stosowaniem metotreksatu z powodu chorób autoimmunologicznych. Stosowanie schematu BV+AVD spowodowało uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie u wszystkich 3 pacjentek. U dwóch pacjentek rozwinęła się neuropatia obwodowa, która spowodowała konieczność

zmniejszenia dawki BV. U wszystkich trzech pacjentek wystąpiła toksyczność hematologiczna wymagająca zmniejszenia dawki; jednakże nie udokumentowano żadnych poważnych działań niepożądanych, w tym infekcji lub powikłań płucnych. W większości opisów pojedynczych przypadków chłoniak Hodgkina był diagnozowany jako kolejna jednostka chorobowa. W jednym przypadku, opisanym w publikacji Quintas 2023, zwrócono uwagę na rzadki przypadek nowo rozpoznanej cukrzycy miesiąc po rozpoczęciu terapii BV+AVD, który wskazuje na konieczność uważnego monitorowania stężenia glukozy we krwi podczas rozpoczynania terapii BV, zwłaszcza u osób z czynnikami ryzyka, takimi jak otyłość, stan przedcukrzycowy lub cukrzyca. Wyniki prezentowanych serii przypadków i studium pojedynczych przypadków przedstawiono w Tab. 10.

Tab. 10. Zestawienie odnalezionych badań obserwacyjnych, serii przypadków i opisy pojedynczych przypadków dotyczących I linii leczenia pacjentów z chłoniakiem Hodgkina schematem brentuksymab vedotin + AVD.

Publikacja	Rodzaj badania	Interwencja	Populacja	Liczba pacjentów	Stadium zaawansowania HL	Opis przypadku/-ów/cel badania	Wyniki/wnioski
Jona 2021	prospektywne, obserwacyjne	ABVD, A+AVD, inne schematy	Pacjenci z klasycznym chłoniakiem Hodgkina, występującym zarówno w stadium pierwotnym jak i zaawansowanym.	84, w tym 12 leczonych A+AVD	I-IV	Celem badania była prospektywna ocena wpływu radioterapii klatki piersiowej, dawkowania i drogi podania bleomycyny oraz innych czynników na czynności płuc w leczeniu pacjentów z HL.	Wyniki badania wskazały, że pacjenci, którzy nie otrzymywali bleomycyny a stosowali schemat BV+AVD doświadczyli istotnego zmniejszenia klirensu DTPA (kwas dietylenotriaminopentaoctowy) w porównaniu z wartością wyjściową.
Ichikawa 2020	studium przypadków	A+AVD	3 przypadki pacjentów z HL związanym ze stosowaniem metotreksatu (MTX) z powodu chorób autoimmunologicznych (u 2 pacjentów reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), u jednego pacjenta zespół nakładania z toczniem rumieniowatym układowym i zapaleniem skórno-mięśniowym).	3	IIIB (2 pacjentów) / IVA (1 pacjent)	Leczono trzy przypadki pacjentek z MTX-CHL stosujących schemat A+AVD. Wszystkie pacjentki otrzymywały MTX przez ponad 15 lat.	Schemat BV+AVD spowodował całkowitą odpowiedź u wszystkich 3 pacjentek. U dwóch pacjentek rozwinęła się neuropatia obwodowa, która spowodowała konieczność zmniejszenia dawki BV. U wszystkich trzech pacjentek wystąpiła toksyczność hematologiczna wymagająca zmniejszenia dawki; jednakże nie udokumentowano żadnych poważnych działań niepożądanych, w tym infekcji lub powikłań płucnych. Reumatoidalne zapalenie stawów było dobrze kontrolowane bez dodatkowych leków immunosupresyjnych. Schemat A + AVD jest obiecującą chemioterapią dla MTX-CHL o korzystnych profilach skuteczności i tolerowanej toksyczności.

Fujii 2021	studium przypadku	A+AVD	43-letni mężczyzna z COVID-19, leczony z powodu HL	1	IVB	Pacjent z gorączką, w przypadku której zdiagnozowano u niego COVID-19, a następnie rozpoczęto odpowiednią terapię przeciwwirusową fawipirawirem i cyklezonidem oraz później, po kolejnych nawrotach gorączki - remdesivirem. Pacjent leczony był również pod kątem HL schematem BV+AVD.	Po leczeniu przeciwwirusowym pacjenci z COVID-19 z nowotworami hematologicznymi mogą mieć przedłużoną aktywną infekcję z upośledzonym eliminowaniem wirusa. W zależności od choroby podstawowej i chorób współistniejących przestrzeganie obecnych kryteriów wypisu ze szpitala może nie być odpowiednie dla niektórych populacji pacjentów.
He 2014	studium przypadku	A+AVD	19-letni mężczyzna z chłoniakiem Hodgkina (wcześniej niepoprawnie zdiagnozowany chorobą Stilla u dorosłych)	1	b.d.	Pacjent wcześniej leczony sterydami oraz immunomodulatorami w kierunku choroby Stilla (przed postawieniem poprawnej diagnozy), przy czym w wyniku leczenia objawy nasilały się i zanikały, ale nigdy w pełni nie ustąpiły. Pacjent zmagал się z objawami grypopodobnymi i bólami stawów rąk. Ostatecznie u pacjenta zdiagnozowano chłoniaka Hodgkina.	Po ukończeniu 6 cykli leczenia schematem BV+AVD osiągnięto szybkie ustąpienie objawów, z którym zmagал się pacjent.
Hoshi 2021	studium przypadku	A+AVD	72-letni mężczyzna (Japończyk) ze zmianami w płucach (śródmiaższowe zapalenie płuc związane z paleniem), następnie zdiagnozowany pod	1	b.d.	Pacjent, u którego przez 3 lata obserwowano obustronnie gromadzenie się nacieków i guzów w płucach. Diagnoza przez dłuższy czas nie była jednoznaczna. Ostatecznie zdiagnozowano u niego HL. Pacjent otrzymał leczenie brentuksymabem vedotin w skojarzeniu z chemioterapią	Wyniki leczenia schematem BV+AVD wskazały, że po zastosowaniu chemioterapii zmiana w płucach wykazała znaczną regresję.

			kątem chłoniaka Hodgkina			dokсорubicyną, winblastyną i dakarbazyną.	
Knox 2019	studium przypadku	A+AVD	63-letni mężczyzna z sarkoidozą, limfohistiocytozą hemofagocytarną (HLH), wirusem Epsteina-Barr i chłoniakiem Hodgkina	1	określono jako „zaawansowany HL”	Pacjent z uogólnionym osłabieniem, zmęczeniem i utratą masy ciała o 22 kg w 4 miesiące po rozpoznaniu sarkoidozy w biopsji węzła chłonnego śródpiersia, z minimalną poprawą objawów podczas leczenia prednizonem i metotreksatem. Następnie pacjent został zdiagnozowany po kątem HLH, wirusa Epsteina-Barr i HL.	Pacjent przyjął 6 cykli leczenia BV+AVD. Wyniki wskazały, że pacjent jest w całkowitej remisji na podstawie badania PET oraz powtórnej biopsji szpiku kostnego.
Perez 2023	studium przypadku	A+AVD	35-letni mężczyzna z HIV/AIDS w wywiadzie, z dobrze kontrolowaną chorobą za pomocą terapii antyretrowirusowej (ART) z atypową prezentacją HL	1	IVB	Pacjent przybył na oddział ratunkowy z krwawieniem z odbytu, niezamierzoną utratą wagi i gorączką. Tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy wykazała obwodową masę rozciągającą się od środkowej części odbytnicy do odbytu, z rozległą miejscową limfadenopatią. Raport patologiczny wykazał chłoniaka EBV-dodatniego z cechami klasycznego chłoniaka Hodgkina (cHL).	Pacjent rozpoczął leczenie BV+AVD. Wyniki wskazały na znaczne zmniejszenie się objętości guza. Chory dobrze zniósł chemioterapię, bez istotnych powikłań.
Quintas 2023	studium przypadku	A+AVD	41-letnia kobieta z klasycznym HL ze stwardnieniem guzkowym, ze stanem przedcukrzycowym i otyłością	1	określono jako „zaawansowany HL”	Przypadek rzadkiej prezentacji nowo rozpoznanej cukrzycy miesiąc po rozpoczęciu terapii BV+AVD u pacjentki z chłoniakiem Hodgkina.	Przedstawiony przypadek wskazuje na konieczność uważnego monitorowania stężenia glukozy we krwi podczas rozpoczynania terapii BV, zwłaszcza u osób z czynnikami ryzyka, takimi jak otyłość, stan przedcukrzycowy lub cukrzyca.

Sekiguchi 2020	studium przypadku	A+AVD	53-letnia kobieta z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) leczona metotreksatem (MTX) z nową diagnozą klasycznego chłoniaka Hodgkina ze stwardnieniem guzkowym (CHL-NS)	1	IVB	Przypadek pacjentki leczonej MTX z powodu RZS, u której wystąpił kaszel, a tomografia komputerowa klatki piersiowej wykazała nieprawidłowości. Biopsja płuca wykazała rozpoznanie CHL-NS. U pacjentki stwierdzono „chłoniaka Hodgkina związanego z MTX (MTX HL).	Pacjentka przyjęta 6 cykli leczenia BV+AVD. Wyniki wskazały, iż uzyskano całkowitą odpowiedź metaboliczną i RZS weszło w stan remisji. Jest to czwarty zgłoszony przypadek leczenia BV+AVD dla MTX-HL.
----------------	-------------------	-------	--	---	-----	--	--

A+AVD - brentuksymab vedotin + doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna, BV - brentuksymab vedotin

Uwaga 5.

„Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia wykaz wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Nie przedstawiono definicji punktów końcowych ocenionych w zakresie odpowiedzi na leczenie tj. obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), całkowitej odpowiedzi (CR).”

Odpowiedź:

Odpowiedź na leczenie w badaniu ECHELON-1 oceniano za pomocą kryteriów odpowiedzi dla chłoniaka złośliwego (ang. *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma*) (Cheson 2007).

Uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR), według kryteriów odpowiedzi dla chłoniaka złośliwego przedstawionych w publikacji Cheson 2007, odpowiada następującym kryteriom:

1. Całkowity zanik wszystkich wykrywalnych objawów klinicznych choroby i objawów związanych z chorobą, jeśli występowały przed terapią.
2. A) W przypadku typowego chłoniaka FDG-avid: u pacjentów bez badania PET przed rozpoczęciem leczenia lub gdy wynik badania PET był dodatni przed rozpoczęciem terapii, dopuszczalna jest masa resztkowa dowolnej wielkości po leczeniu, o ile wynik badania PET jest ujemny.
B) W przypadku chłoniaka ze zmienną skłonnością do FDG/nieznana awidność FDG: u pacjentów bez badania PET przed rozpoczęciem leczeniem lub jeśli wynik badania PET był ujemny przed rozpoczęciem leczenia, wszystkie węzły chłonne i masy węzłów chłonnych muszą ulec regresji w CT do prawidłowej wielkości ($\leq 1,5$ cm w ich największym przekroju poprzecznym dla węzłów $>1,5$ cm przed terapią). Wcześniej zajęte węzły chłonne, które przed leczeniem miały od 1,1 do 1,5 cm w osi długiej i ponad 1,0 cm w osi krótkiej, po leczeniu muszą zmniejszyć się do $\leq 1,0$ cm w osi krótkiej.
3. Śledziona i/lub wątroba, jeśli przed terapią zostały uznane za powiększone na podstawie badania przedmiotowego lub tomografii komputerowej, nie powinny być wyczuwalne w badaniu przedmiotowym i powinny być uznane za prawidłowe w badaniach obrazowych, a guzki związane z chłoniakiem powinny zniknąć. Jednak określenie zajęcia śledziona nie zawsze jest wiarygodne, ponieważ śledziona uważana za prawidłową wielkość może nadal zawierać chłoniaka, podczas gdy powiększona śledziona może odzwierciedlać różnice w anatomii, objętości krwi, użyciu hematopoetycznych czynników wzrostu lub z racji przyczyn innych niż chłoniak.
4. Jeśli szpik kostny był zajęty przez chłoniaka przed leczeniem, naciek musi zniknąć podczas powtórnej biopsji szpiku kostnego. Próbką biopsyjną, na podstawie której dokonuje się tego oznaczenia, musi być odpowiednia (z celem ≥ 20 mm jednostronnego rdzenia). Jeśli próbka jest nieokreślona na podstawie morfologii, powinna być ujemna w badaniu immunohistochemicznym. Próbka, która jest ujemna

w badaniu immunohistochemicznym, ale wykazuje niewielką populację klonalnych limfocytów w cytometrii przepływowej, będzie uważana za CR do czasu udostępnienia danych wykazujących wyraźną różnicę w wyniku leczenia pacjenta.

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) stanowi sumę całkowitej (CR) oraz częściowej (PR) odpowiedzi na leczenie. W związku z powyższym definicję PR przedstawiono poniżej.

Uzyskanie częściowej odpowiedzi na leczenie (PR), według kryteriów odpowiedzi dla chłoniaka złośliwego przedstawionych w publikacji Cheson 2007, odpowiada następującym kryteriom:

1. Co najmniej 50%-owy spadek sumy iloczynu średnic (SPD) maksymalnie sześciu największych dominujących węzłów lub mas węzłowych. Węzły lub masy te powinny być wybrane zgodnie z poniższymi kryteriami: powinny być wyraźnie mierzalne w co najmniej dwóch prostopadłych wymiarach; jeśli to możliwe, powinny pochodzić z różnych części ciała; i powinny obejmować śródpiersiowe i zaotrzewnowe obszary chorobowe, o ile te miejsca są zaangażowane.
2. Nie należy obserwować zwiększenia wielkości innych węzłów chłonnych, wątroby lub śledziony.
3. Guzki śledziony i wątroby muszą cofać się o $\geq 50\%$ w SPD lub, w przypadku pojedynczych guzków, w największym przekroju poprzecznym.
4. Z wyjątkiem guzków śledziony i wątroby, zajęcie innych narządów jest zwykle możliwe do oceny i nie powinna występować żadna choroba mierzalna.
5. Ocena szpiku kostnego nie ma znaczenia dla określenia PR, jeśli próbka była pozytywna przed leczeniem. Jeśli jednak wynik jest dodatni, należy określić typ komórek (np. chłoniak wielkokomórkowy lub małe nowotworowe komórki typu B). Pacjenci, którzy osiągnęli CR według powyższych kryteriów, ale z trwałym zajęciem morfologicznego szpiku kostnego, zostaną uznani za pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie. Jeśli szpik kostny był zajęty przed terapią i uzyskano kliniczną odpowiedź na leczenie (CR), ale bez oceny szpiku kostnego po leczeniu, pacjentów należy uznać za pacjentów z częściową odpowiedzią (PR).
6. Nie należy obserwować nowych ognisk choroby.
7. Typowy chłoniak FDG-avid: w przypadku pacjentów bez badania PET przed leczeniem lub jeśli wynik badania PET było pozytywny przed rozpoczęciem terapii, badanie PET wykonane po leczeniu powinno być pozytywne w co najmniej jednym wcześniej zajętych miejscu.
8. Chłoniaki z różną awidnością FDG/nieznana awidność FDG: w przypadku pacjentów bez badania PET przed leczeniem lub jeśli wynik badania PET przed leczeniem był ujemny, należy zastosować kryteria CT.

U pacjentów z chłoniakiem grudkowym lub chłoniakiem z komórek płaszczka badanie PET jest wskazane tylko w przypadku jednego lub co najwyżej dwóch resztkowych mas, które uległy regresji o ponad 50% w CT; jest mało prawdopodobne, aby osoby z więcej niż dwiema resztkowymi zmianami były ujemne w badaniu PET i należy je uznać za osoby z częściową odpowiedzią na leczenie.

Podsumowanie definicji odpowiedzi na leczenie wg kryteriów odpowiedzi dla chłoniaka złośliwego przedstawionych w publikacji Cheson 2007 zestawiono w Tab. 11.

Tab. 11. Definicje odpowiedzi na leczenie (Cheson 2007).

Odpowiedź na leczenie	Definicja	Masy węzłowe	Śledziona, Wątroba	Szpik Kostny
CR	Ustąpienie jakichkolwiek śladów choroby	(a) FDG-avid lub PET-dodatni przed terapią: masa resztkowa dowolnej dozwolonej wielkości, jeśli badanie PET jest ujemne; (b) Zmiennie FDG-avid lub PET-ujemny: regresja do prawidłowego rozmiaru w CT	Nie wyczuwalne, guzki zniknęły	Naciek usunięty podczas powtórnej biopsji; jeśli nie można określić na podstawie morfologii, immunohistochemia powinna być ujemna
PR	Regresja choroby mierzalnej i brak nowych zajętych chorobowo miejsc	≥50%-owy spadek SPD do 6 największych dominujących mas; brak wzrostu wielkości innych węzłów (a) FDG-avid lub PET-dodatni przed terapią; jeden lub więcej PET w wyniku pozytywnym w uprzednio zajętych miejsc (b) Zmiennie FDG-avid lub PET-ujemny; regresja w CT	≥50%-owe zmniejszenie SPD guzków (dla pojedynczego guzka w największej średnicy poprzecznej); brak wzrostu wielkości wątroby lub śledziony	Nieistotne, jeśli wynik dodatni przed terapią; należy określić typ komórki

Uwaga 6.

„Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie bezpieczeństwa nie przedstawiono danych dot. występowania u pacjentów w badaniu ECHELON-1 neuropatii obwodowej co najmniej 3. stopnia. Dane przedstawione zostały bez podziału na stopień, natomiast w AE uwzględniono jedynie częstość występowania AEs ≥ 3 stopnia, w tym neuropatii obwodowej.

Odpowiedź:

W analizie klinicznej w zakresie oceny bezpieczeństwa przedstawiono dane dotyczące występowania neuropatii obwodowej bez podziału na stopień nasilenia. Poniżej, na podstawie informacji zawartych w tekście głównej publikacji badania (Connor 2018), przedstawiono wyniki dotyczące występowania neuropatii obwodowej co najmniej 3. stopnia.

Zgodnie z danymi badania ECHELON-1 leczenie A+AVD wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia neuropatii obwodowej ogółem (RR=1,54; 95%CI: 1,39; 1,70; $p < 0,001$), w tym neuropatii obwodowej ≥ 3 . stopnia (RR=6,33; 95%CI: 3,39; 11,85; $p < 0,001$). Wyniki przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Porównanie bezpieczeństwa A+AVD z ABVD w badaniu ECHELON-1: neuropatia obwodowa.

Zdarzenie niepożądane	A+AVD			ABVD			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Neuropatia obwodowa ogółem	442	662	66,8	286	659	43,4	1,54 (1,39; 1,70) $p < 0,001$	0,23 (0,18; 0,29) $p < 0,001$	4,28 NNT (3,50; 5,51) NNT
Neuropatia obwodowa ≥ 3 . stopnia	70	662	10,6	11	659	1,7	6,33 (3,39; 11,85) $p < 0,001$	0,09 (0,06; 0,11) $p < 0,001$	11,23 NNT (8,74; 15,71) NNT

Uwaga 7.

- „Opis metodyki włączonego do przeglądu badania nie uwzględnia charakterystyki grupy osób badanych (§4 ust. 3 pkt 5 lit. d Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach charakterystyki pacjentów włączonych do badania ECHELON-1 nie podano informacji dot. wieku pacjentów oraz średniej masy i powierzchni ciała z subpopulacji w IV stopniu zaawansowania, której dotyczy wniosek.”

- „Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).”

Wyjaśnienie: Nie przedstawiono również danych z badania ECHELON-1 dotyczących kolejnych terapii zastosowanych u pacjentów po progresji, rodzaju leczenia wspomagającego oraz stosowanego leczenia czynnikami wzrostu w poszczególnych ramionach, dane te zostały jednak wykorzystane w AE, bez podania źródła umożliwiającego ich weryfikację.

Ponadto wyniki analizy klinicznej należy uzupełnić w zakresie danych dot. jakości życia pacjentów ocenionej we włączonym badaniu, odpowiadające uwzględnionym danym w analizie ekonomicznej tj. danym opartym na analizie wyników kwestionariusza oceny HRQoL EQ-5D-3L zebranych w badaniu ECHELON-1.”

- „Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przyjął założenia, które nie zostały w sposób wystarczający uzasadnione: uwzględniono średnią intensywność dawki oraz średnią liczbę cykli z badania ECHELON-1. Dane te nie są jednak przedstawione w AKL, brak jest również źródła umożliwiającego weryfikację tych danych. Należy zauważyć, że prawidłowe podejście dot. średniej liczby cykli, powinno uwzględniać założenia projektu PL.

Odpowiedź:

Zdecydowano się uwzględnić kilka opisanych powyżej uwag analityków Agencji w ramach jednej odpowiedzi na minimalne wymagania. Wszystkie opisane powyżej uwagi odnoszą się do braku uwzględnienia w analizie klinicznej danych z badania ECHELON-1, z których korzystano w ramach przeprowadzonej analizy ekonomicznej. Dane, na które powołano się w analizie ekonomicznej pochodzą z modelu ekonomicznego, który z kolei bazuje na wynikach badania ECHELON-1 pochodzących od pojedynczych pacjentów. Wartości użyteczności uwzględnione w modelu zostały oszacowane właśnie na podstawie dostępu do danych pojedynczych pacjentów. Część danych z badania (np. kolejne linie terapii, rodzaj leczenia wspomagającego, szczegóły dotyczące subpopulacji w IV stadium zaawansowania) były dostępne dla autorów modelu, ale z uwagi na objętość danych nie są dostępne w zakresie danych opublikowanych, które mogłyby być odnaleziono w ramach przeglądu systematycznego badań klinicznych, który to z kolei jest przedmiotem analizy klinicznej. Szczegółowe dane z badania ECHELON-1 zostały udostępnione przez Wnioskodawcę wyłącznie na potrzeby tworzenia modelu ekonomicznego, ale nie zostały umieszczone

w domenie publicznej. Dane w modelu zostały pozyskane z badania ECHELON-1 w celu jak najlepszego odzwierciedlenia kosztów i efektów zdrowotnych tej subpopulacji.

Uwaga 8.

„Przeгляд systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).”

Wyjaśnienie: Ponadto w analizie klinicznej nie przedstawiono wyników dla punktów końcowych tj. PFS, OS w postaci mediany dla 6-letniego okresu obserwacji.

Odpowiedź:

Dane dla punktów końcowych takich jak PFS i OS dla 6-letniego okresu obserwacji zaczerpnięto z publikacji Ansell 2022 do badania ECHELON-1. W publikacji przedstawiono wyniki analizy pośredniej z datą odcięcia danych na 1 czerwca 2021 rok. Nie opublikowano jak dotąd wyników finalnej analizy z badania ECHELON-1.

Wartość mediany czasu przeżycia oznacza taki czas obserwacji, do którego u połowy obserwowanych pacjentów w danej grupie wystąpił punkt końcowy, a połowa pacjentów żyje nadal, wolna od tego samego punktu końcowego. Wyniki dla 6-letniego okresu obserwacji wskazały na odsetek zgonów w grupie A+AVD i ABVD odpowiednio na poziomie 5,2% i 10,2%. Z racji tego, że w badaniu ECHELON zgony odnotowane w ciągu 6 lat obserwacji dotyczyły znacznie mniejszej niż połowa liczby pacjentów w danej grupie badanej wyznaczenie wartości mediany czasu przeżycia ogólnego (OS) nie jest możliwe (mediana OS nie została osiągnięta). Podobnie jest w przypadku wyznaczenia mediany przeżycia wolnego od progresji choroby - wyniki dla 6-letniego okresu obserwacji wskazały, że zgon lub progresję choroby odnotowano u 18,6% i 24,5% pacjentów odpowiednio w grupie A+AVD i ABVD. Z związku z tym, że odsetki te, nie przekraczają 50% w danej grupie badanej, niemożliwe jest wyznaczenie mediany PFS (mediana PFS nie została osiągnięta).

Uwaga 9.

„AE nie zawiera prawidłowo przeprowadzonej analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Podczas wyboru modelu dla ekstrapolacji krzywej czasu przeżycia po progresji nie zastosowano kryteriów: Akaike (AIC) i Bayesowskiego kryterium informacyjnego (BIC), należy uzupełnić analizę w tym zakresie. Nie przedstawiono również graficznego przebiegu krzywych uwzględniających testowane rozkłady dla PFS i OS. Nie uzasadniono także wystarczająco wyboru modelu wykładniczego dla krzywej KM dla ekstrapolacji czasu przeżycia po progresji.”

Odpowiedź:

W modelu ekonomicznym, gdy pacjenci wejdą w stan zdrowia „po progresji”, można zastosować dwie metody oszacowania dla nich kosztów i wyników zdrowotnych. W pierwszej z nich (metodzie przejścia prawdopodobieństwa, ang. *transition probabilities*, wybrana w sc. podstawowym), gdy pacjenci wejdą w stan zdrowia „po progresji” istnieje prawdopodobieństwo pozostania w tym stanie zdrowia lub przejścia do stanu „zgon”. Zakłada się, że prawdopodobieństwo zgonu jest stałe, aby było zgodne z założeniem o braku pamięci w modelu Markova. Przyjmując to założenie, wybrano model wykładniczy, jako ten uwzględniający stałe prawdopodobieństwo w czasie.

Drugi sposób oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych pacjentów wchodzących w stan „po progresji” zakłada, że zamiast jawnego modelowania przechodzenia pacjentów do stanu „zgon” zostaną im przypisane zdyskontowane koszty i oczekiwane QALY (metoda *fixed pay-off*). Oszacowanie tego zostanie przeprowadzone przez estymację pola pod krzywą PPS z badania ECHELON-1. Podejście to umożliwi uwzględnienie zależności czasowej przy jednoczesnym uniknięciu konieczności śledzenia pacjenta z użyciem stanów tunelowych. Wyniki dopasowania (AIC i BIC) rozkładów do krzywej PPS z badania ECHELON-1 dla subpopulacji w IV stadium zaawansowania pokazano w Tab. 13. Ustalono, że najlepiej dopasowany będzie rozkład Gompertza i log-normalny. Przebiegi dopasowanych rozkładów pokazano na Ryc. 1 i Ryc. 2. Przetestowano te dwa warianty w ramach scenariuszy analizy wrażliwości. Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości wykorzystano też dwa dopasowane rozkłady dla metody przejścia prawdopodobieństwa. Wyniki dodatkowych czterech scenariuszy analizy wrażliwości przedstawiono w [REDACTED] i [REDACTED]. Wyniki różnią się od sc. podstawowego w zakresie +/- 20%.

Ponizej uzupełniono również graficzne przebiegi krzywych dla testowanych rozkładów dopasowania dla PFS i OS w ramach sc. analizy wrażliwości (Ryc. 3). W sc. podstawowym natomiast wykorzystano przebiegi KM z badania ECHELON-1 pokazane na Ryc. 2 na str. 14 analizy ekonomicznej.

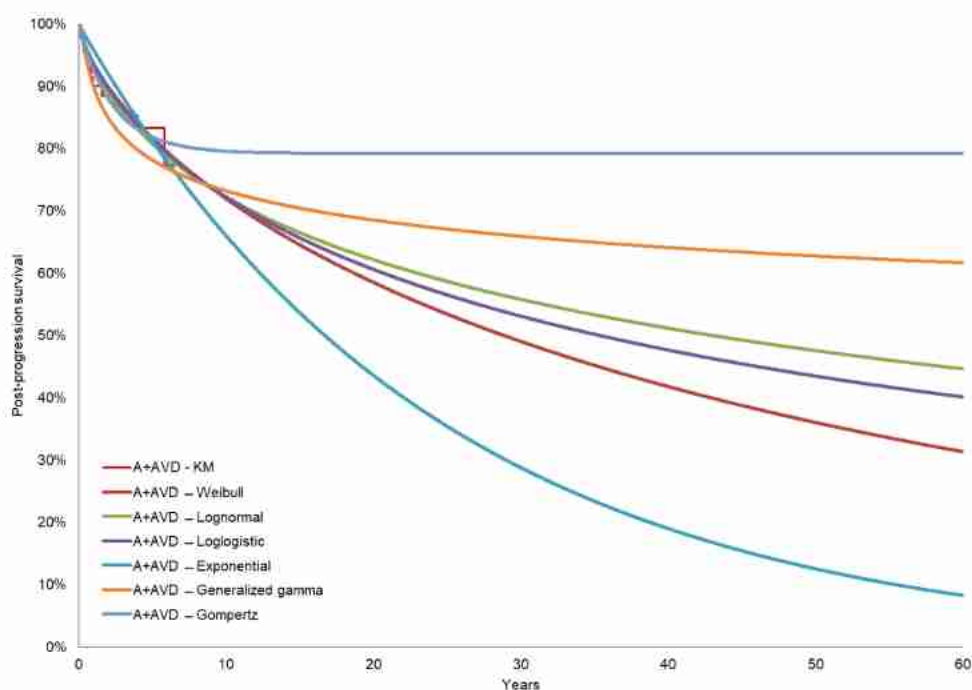
Tab. 13. Statystyki dopasowania rozkładów do krzywych KM czasu przeżycia po progresji i oszacowane proporcje 5-letniego przeżycia.

Model	AIC	BIC	5-letnie PPS	
			A+AVD	ABVD
Weibulla	402	411	82%	76%

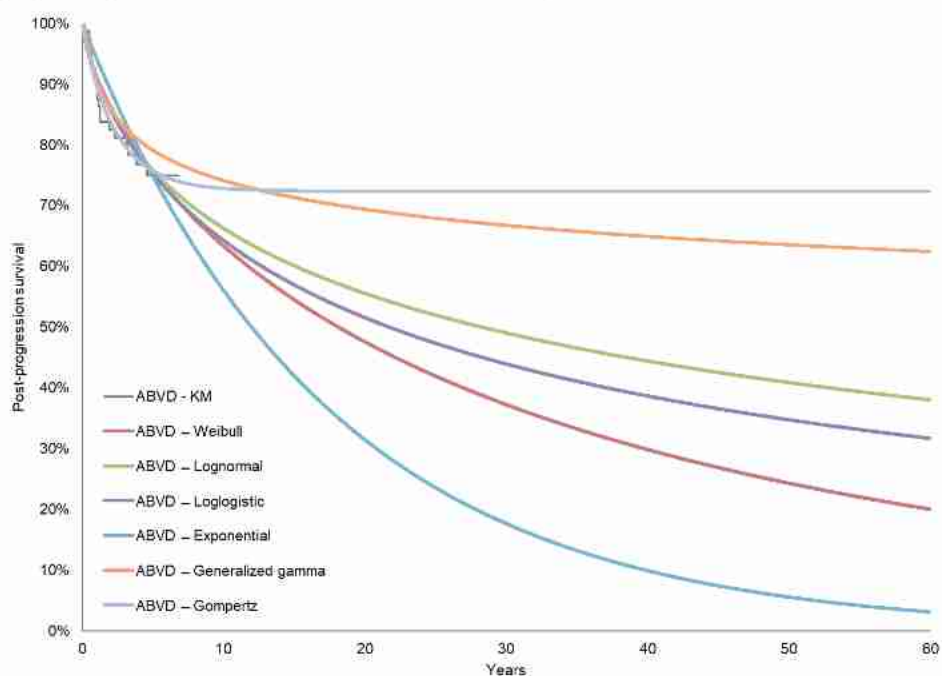
Model	AIC	BIC	5-letnie PPS	
			A+AVD	ABVD
Log-normalny	398	407	81%	76%
Log-logistyczny	401	410	81%	75%
Wykładniczy	405	411	81%	75%
Uogólniony gamma	396	408	78%	79%
Gompertza	397	406	82%	76%

Podkreślone i pogrubione rozkłady to odpowiednio pierwszy i drugi w rankingu dopasowania.

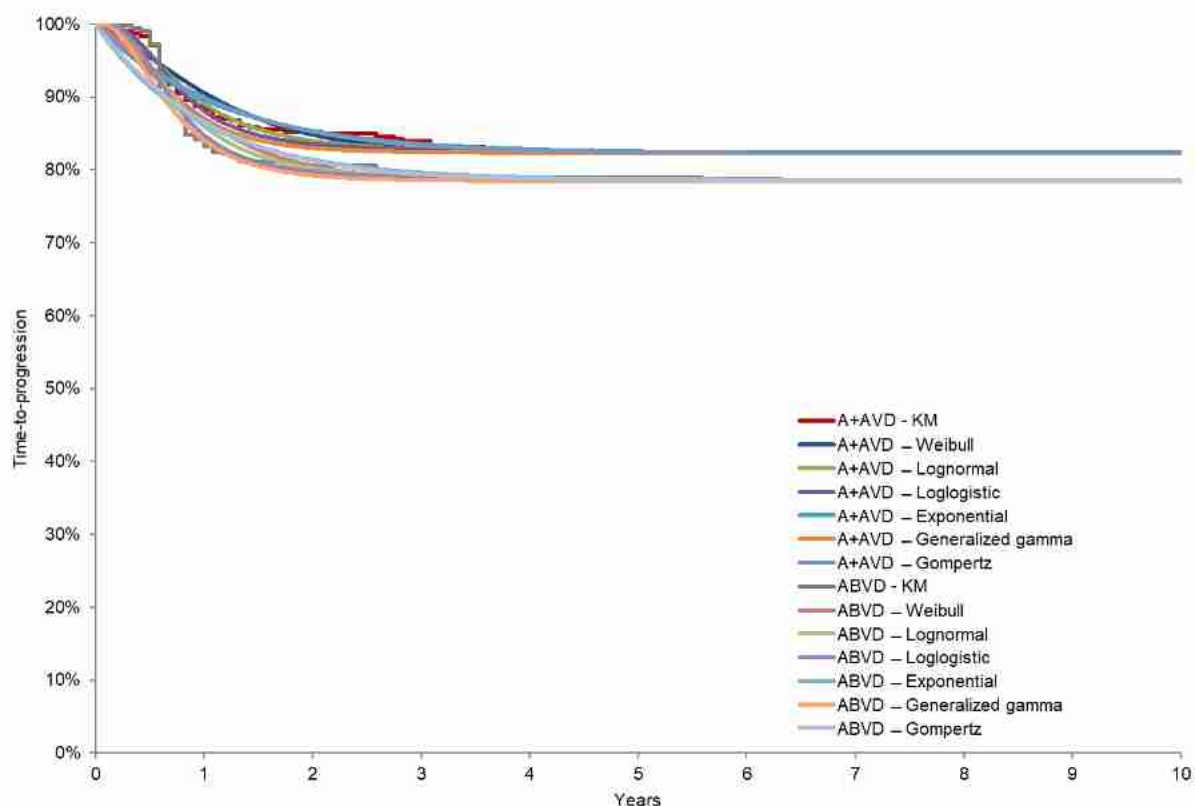
Ryc. 1. Rozkłady dopasowania do krzywej PPS dla A+AVD z badania ECHELON-1 (subpopulacja w IV stadium zaawansowania).



Ryc. 2. Rozkłady dopasowania do krzywej PPS dla ABVD z badania ECHELON-1 (subpopulacja w IV stadium zaawansowania).



Ryc. 3. Dopasowanie rozkładów do krzywych KM czasu do progresji z badania ECHELON-1 testowanych w analizie wrażliwości (subpopulacja w IV stadium zaawansowania).



[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Uwaga 10.

„AE nie zawiera prawidłowo przeprowadzonej analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W AE uwzględniono dane dot. jakości życia pacjentów uzyskane przy użyciu kwestionariusza HRQoL EQ-5D-3L z badania ECHELON-1. Wyniki te zostały następnie przeliczone w modelu AE na użyteczności zgodnie z brytyjskimi normami. W oszacowaniach należy uwzględnić polskie normy, jeśli są dostępne. Ponadto w analizie należy wziąć pod uwagę obniżkę wartości użyteczności związaną z występowaniem zdarzeń niepożądanych.”

Odpowiedź:

Użyteczności w modelu ekonomicznym zostały oszacowane przez autorów modelu zgodnie z brytyjskimi normami na podstawie wyników oceny jakości życia związanej ze zdrowiem pojedynczych (kwestionariusz EQ-5D-3L) pacjentów z badania ECHELON-1. Z uwagi na brak dostępności do danych pojedynczych pacjentów nie jest możliwe oszacowanie użyteczności zgodnie z polskimi normami.

W analizie uwzględniono obniżkę użyteczności związaną z występowaniem zdarzeń niepożądanych, a zaktualizowane wyniki przedstawiono w [REDACTED], [REDACTED] i [REDACTED] w ramach odpowiedzi na Uwagę 21.

Uwaga 11.

„AE nie zawiera prawidłowo przeprowadzonej analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie podstawowej przyjęto większe ryzyko zgonu pacjentów z HL z powodu zwiększonego ryzyka zawału mięśnia sercowego w wyniku leczenia chemioterapią, opierając się na danych z badania Swerdłow 2007. Należy dokonać wyszukiwania bardziej aktualnych danych oraz uwzględnić je w modelu”

Odpowiedź:

Zwiększone ryzyko zgonu pacjentów z HL z powodu chorób układu krążenia zostało wskazane przez ekspertów klinicznych i zaimplementowane w modelu ekonomicznym. Eksperti powoływali się na badanie Swerdłow 2007, w którym analizowano zwiększenie śmiertelności z powodu zawałów serca u pacjentów leczonych wcześniej na chłoniaka Hodgkina (Swerdłow 2007). W badaniu tym oceniano kohortę 7033 pacjentów z Wielkiej Brytanii leczonych od listopada 1967 r. do września 2000 r. Analizowano standaryzowany współczynnik zgonu w zależności od m.in. płci, wieku rozpoczęcia leczenia, rodzaju leczenia. Wydaje się, że pomimo znacznego upływu czasu od publikacji wyników badania można uznać je za wiarygodne oszacowanie zwiększonego ryzyka zgonu pacjentów z HL do zaimplementowania w modelu (ze względu na znaczną liczebność populacji oraz szeroki zakres czasu obserwacji).

Zdecydowano się jednak przeprowadzić dodatkowe wyszukiwanie pod kątem bardziej aktualnych wyników badań, które można by zaimplementować w modelu ekonomicznym. W toku wyszukiwania odnaleziono przegląd systematyczny dotyczący zwiększonego ryzyka zgonu z powodu chorób układu krążenia u pacjentów z chłoniakami (Boyne 2018) oraz badanie Lu 2022 oceniające zwiększone ryzyko zgonu z powodu chorób układu krążenia wśród pacjentów z chłoniakiem Hodgkina (Lu 2022). W przeglądzie systematycznym wskazano na zwiększone ryzyko zgonu (SMR = 7,31) wśród populacji z chłoniakiem Hodgkina, jednak odnotowano znaczącą heterogeniczność włączonych do przeglądu badań i wskazano na wysokie ryzyko błędu systematycznego. Sami autorzy publikacji podkreślają, że wartość tego współczynnika może być przeszacowana ze względu na inne, nieuwzględnione w poszczególnych badaniach czynniki ryzyka chorób układu krążenia poza płcią, wiekiem i pochodzeniem etnicznym (Boyne 2018). Ponadto w przeglądzie nie pokazano, jak współczynnik ten może się zmieniać w zależności od wieku populacji oraz zaawansowania choroby. W badaniu Lu 2022 z kolei pokazano standaryzowane współczynniki zgonu w zależności od stadium zaawansowania choroby. Dla chłoniaka w IV stadium zwiększone ryzyko zgonu odnotowano w zakresie 0,27 - 0,31 w odniesieniu do populacji generalnej oraz zaobserwowano, że współczynnik zwiększonego ryzyka zgonu z powodu chorób układu krążenia zmniejsza wraz ze wzrostem stadium zaawansowania choroby.

W ramach odpowiedzi na uwagę analityków zdecydowano się pokazać dwa dodatkowe scenariusze analizy wrażliwości, w których 1) ustalono brak zwiększonego ryzyka zgonu dla subpopulacji w IV stadium zaawansowania oraz 2) w którym pokazano zwiększone ryzyko zgonu z publikacji Boyne 2018. Wyniki zestawiono w Tab. 16 i Tab. 17. **Wydaje się, że wybrany w sc. podstawowym współczynnik 2,0, poparty przez ekspertów klinicznych dla tej subpopulacji chłoniaka, będzie wypadkową wyników pochodzących z badań klinicznych. W ten sposób uwzględniamy istnienie zwiększonego ryzyka zgonu z powodu**

chorób układu krążenia u pacjentów po leczeniu chłoniaka Hodgkina, ale spodziewamy się, że współczynnik oszacowany w publikacji Boyne 2018 będzie przeszacowany dla subpopulacji w IV stadium zaawansowania choroby.

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Uwaga 12.

„W AE uwzględniono zdarzenia niepożądane od 3. do 5. stopnia nasilenia, których częstość wystąpienia w badaniu ECHELON-1 przekroczyła 5%. Należy zauważyć, że w badaniu występowały także zakażenia i zarażenia pasożytnicze ≥ 3 stopnia (18% i 10% pacjentów odpowiednio w grupie A+AVD i ABVD), które nie znalazły odzwierciedlenia w modelu.

Wyjaśnienie: Proszę o przedstawienie uzasadnienia dla pominięcia powyższych zdarzeń lub uwzględnienie ich w oszacowaniach analizy ekonomicznej.”

Odpowiedź:

W modelu ekonomicznym zdarzenia niepożądane takie jak zakażenia i zarażenia zostały uwzględnione w zakresie występowania gorączki neutropenicznej wynikającej z wystąpienia neutropenii. Zarówno neutropenia, jak i gorączka neutropeniczna, zostały odnotowane w modelu ekonomicznym. Neutropenia jest konsekwencją leczenia skojarzonego. Gorączka neutropeniczna wiąże się natomiast z zakażeniami, które wynikają właśnie z neutropenii: *„Gorączką neutropeniczną nazywamy stan, gdy u chorego z neutropenią wystąpi wysoka gorączka $>38,5$ stopni C. Jest ona zwykle objawem ciężkiego zakażenia i wymaga zastosowania antybiotyków o szerokim zakresie działania. Jeżeli wystąpi kilka lub dni po podaniu chemioterapii jest najczęściej ciężkim powikłaniem po jej podaniu i wymaga konkretnego postępowania.”* (Zwrotnikraka.pl).

Uwaga 13.

„Dodatkowo w AE przyjęto, że dla populacji w IV stadium zaawansowania zdarzenia niepożądane będą odpowiadały tym z populacji ogólnej (ITT). Wyniki z analizy klinicznej nie wskazywały na różnice w profilu bezpieczeństwa między populacją w IV stadium zaawansowania a ogólną populacją badania ECHELON-1. Należy zauważyć, że w AKL analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla całej populacji badania tj. dla pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w III i IV stadium zaawansowania.

Wyjaśnienie: Proszę o przedstawienie w AKL wyników dot. bezpieczeństwa dla populacji w IV stadium zaawansowania, na które powołano się w AE.”

Odpowiedź:

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii A+AVD w porównaniu z ABVD w populacji pacjentów w IV stadium zaawansowania HL. Wyniki bezpieczeństwa z badania ECHELON-1 w populacji pacjentów w IV stadium zaawansowania przedstawiono na podstawie 2 publikacji: EMA 2019 (*Assessment report*) i Hutchings 2020. Dane z raportu EMA 2019 i publikacji Hutchings 2020 obejmowały medianę 24,6 miesięcy obserwacji oraz w przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z wystąpieniem neuropatii obwodowej, raportowanych w publikacji Hutchings 2020, medianę 37,1 miesięcy obserwacji.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wśród pacjentów w IV stadium zaawansowania HL pokrywały się z tym uzyskanymi w populacji zarówno z III jak i IV stadium zaawansowania HL. Analiza danych została przedstawiona poniżej.

Leczenie A+AVD w porównaniu do ABVD w populacji w IV stadium zaawansowania HL, podobnie jak w całej populacji badania wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia: zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem jakiegokolwiek stopnia, w tym również ≥ 3 . stopnia, ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do modyfikacji dawki. Wyjątek stanowiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, które wystąpiły istotnie statystycznie rzadziej wśród pacjentów w IV stadium zaawansowania leczonych A+AVD w porównaniu do ABVD, podczas gdy wśród pacjentów z III i IV stadium choroby nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie tego punktu końcowego. Wyniki zestawiono w Tab. 18.

Ryzyko wystąpienia neutropenii ≥ 3 . stopnia oraz gorączki neutropenicznej ≥ 3 . stopnia było istotnie większe w grupie pacjentów leczonych A+AVD w porównaniu do ABVD zarówno wśród pacjentów w IV stadium choroby jak i w całej populacji badania tj. w III i IV stadium zaawansowania HL. Wyniki przedstawiono w Tab. 19 i Tab. 20.

Wystąpienie neuropatii obwodowej o maksymalnym stopniu nasilenia odpowiednio 1., 2., 3. i 4. w czasie mediany 37,1 miesięcy obserwacji nie różniło się między grupami leczonymi A+AVD i ABVD wśród pacjentów w IV stadium zaawansowania choroby (Tab. 21). Z kolei dla mediany 24,6 miesięcy obserwacji dane dla pacjentów z III i IV stadium zaawansowania HL wskazały na istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia neuropatii obwodowej ogółem u pacjentów leczonych A+AVD w porównaniu do ABVD. W momencie przeprowadzenia oceny w po 36,1 miesiącach od rozpoczęcia leczenia u większości (79,5%) pacjentów w IV stadium choroby, podobnie jak u pacjentów w III i IV stadium, leczonych A+ABVD, u których wystąpiła

neuropatia obwodowa, doszło do ustąpienia (65,4%) lub złagodzenia jej objawów (14,1%) (Tab. 22).

Tab. 18. Porównanie bezpieczeństwa A+AVD z ABVD w badaniu ECHELON-1 w populacji z IV stadium zaawansowania HL: zdarzenie niepożądane ogółem (mediana 24,6 miesięcy obserwacji).

Zdarzenie niepożądane	A+AVD			ABVD			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Jakiegokolwiek AE	416	424	98,1	403	413	97,6	1,01 (0,99; 1,03) p=0,595	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,595	-
AE ≥3. stopnia	352	424	83,0	278	413	67,3	1,23 (1,14; 1,34) p<0,001	0,16 (0,10; 0,21) p<0,001	6,37 NNT (4,66; 10,06) NNT
AE związane z leczeniem	408	424	96,2	383	413	92,7	1,04 (1,00; 1,07) p=0,028	0,03 (0,00; 0,07) p=0,027	28,65 NNT (15,19; 250,58) NNT
AE związane z leczeniem ≥3. stopnia	336	424	79,2	250	413	60,5	1,31 (1,19; 1,44) p<0,001	0,19 (0,13; 0,25) p<0,001	5,34 NNT (4,03; 7,92) NNT
Ciężkie AE	170	424	40,1	114	413	27,6	1,45 (1,20; 1,76) p<0,001	0,12 (0,06; 0,19) p<0,001	8,01 NNT (5,31; 16,29) NNT
Ciężkie AE związane z leczeniem	140	424	33,0	83	413	20,1	1,64 (1,30; 2,08) p<0,001	0,13 (0,07; 0,19) p<0,001	7,74 NNT (5,31; 14,27) NNT
AE prowadzące do przerwania leczenia	44	424	10,4	66	413	16,0	0,65 (0,45; 0,93) p=0,018	-0,06 (-0,10; -0,01) p=0,016	17,85 (9,83; 97,10)
AE prowadzące do modyfikacji dawki	268	424	63,2	184	413	44,6	1,42 (1,25; 1,62) p<0,001	0,19 (0,12; 0,25) p<0,001	5,36 NNT (3,95; 8,32) NNT
Zgon w trakcie badania	5	424	1,2	8	413	1,9	0,61 (0,20; 1,85) p=0,380	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,377	-
Zgon w wyniku AE związanych z leczeniem	5	424	1,2	5	413	1,2	0,97 (0,28; 3,34) p=0,967	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,967	-

Tab. 19. Porównanie bezpieczeństwa A+AVD z ABVD w badaniu ECHELON-1 w populacji z IV stadium zaawansowania HL: częste zdarzenie niepożądane ≥3. stopnia zaistniałe w trakcie leczenia (u ≥10% pacjentów w którejkolwiek z badanych grup) (mediana 24,6 miesięcy obserwacji).

Zdarzenie niepożądane	A+AVD			ABVD			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			

≥1 TEAE ≥3. stopnia	352	424	83,0	278	413	67,3	1,23 (1,14; 1,34) p<0,001	0,16 (0,10; 0,21) p<0,001	6,37 NNT (4,66; 10,06) NNT
Neutropenia ≥3. stopnia	239	424	56,4	169	413	40,9	1,38 (1,19; 1,59) p<0,001	0,15 (0,09; 0,22) p<0,001	6,47 NNT (4,52; 11,42) NNT
Gorączka neutropeniczna ≥3. stopnia	80	424	18,9	35	413	8,5	2,23 (1,53; 3,23) p<0,001	0,10 (0,06; 0,15) p<0,001	9,62 NNT (6,67; 17,24) NNT
Zmniejszenie liczby neutrofilów ≥3. stopnia	52	424	12,3	39	413	9,4	1,30 (0,88; 1,92) p=0,192	0,03 (-0,01; 0,07) p=0,189	-

TEAE - zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Tab. 20. Porównanie bezpieczeństwa A+AVD z ABVD w badaniu ECHELON-1 w populacji z IV stadium zaawansowania HL: ciężkie zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (u ≥5% pacjentów w którejkolwiek z badanych grup) (mediana 24,6 miesięcy obserwacji).

Zdarzenie niepożądane	A+AVD			ABVD			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
≥1 ciężkie TEAE	170	424	40,1	114	413	27,6	1,45 (1,20; 1,76) p<0,001	0,12 (0,06; 0,19) p<0,001	8,01 NNT (5,31; 16,29) NNT
Gorączka neutropeniczna	71	424	16,7	29	413	7,0	2,38 (1,58; 3,59) p<0,001	0,10 (0,05; 0,14) p<0,001	10,28 NNT (7,12; 18,52) NNT
Gorączka	26	424	6,1	21	413	5,1	1,21 (0,69; 2,11) p=0,511	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,510	-

TEAE - zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Tab. 21. Porównanie bezpieczeństwa A+AVD z ABVD w badaniu ECHELON-1 w populacji z IV stadium zaawansowania HL: neuropatia obwodowa i nowotwory wtórne (mediana 37,1 miesięcy obserwacji).

Zdarzenie niepożądane	A+AVD			ABVD			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Neuropatia obwodowa 1. stopnia	58	283	20,5	27	165	16,4	1,25 (0,83; 1,90) p=0,287	0,04 (-0,03; 0,11) p=0,270	-
Neuropatia obwodowa 2. stopnia	30	283	10,6	14	165	8,5	1,25 (0,68; 2,29) p=0,470	0,02 (-0,03; 0,08) p=0,456	-
Neuropatia obwodowa 3. stopnia	9	283	3,2	3	165	1,8	1,75 (0,48; 6,37) p=0,397	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,355	-
Neuropatia obwodowa 4. stopnia	1	283	0,4	0	165	0,0	1,75 (0,07; 42,80) p=0,730	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,559	-

PN - neuropatia obwodowa, TEAE - zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Tab. 22. Porównanie bezpieczeństwa A+AVD z ABVD w badaniu ECHELON-1 w populacji z IV stadium zaawansowania HL: ustąpienie lub złagodzenie neuropatii obwodowej (mediana 37,1 miesiący obserwacji).

Zdarzenie niepożądane	A+AVD			ABVD		
	n	N	%	n	N	%
Ustąpienie lub złagodzenie objawów PN	225	283	79,5	140	165	84,8
Ustąpienie objawów PN	185	283	65,4	121	165	73,3
Złagodzenie objawów PN	40	283	14,1	19	165	11,5
Brak ustąpienia lub poprawy w zakresie objawów PN	58	283	20,5	25	165	15,2

PN - neuropatia obwodowa

Uwaga 14.

„W ramach oszacowania kosztów diagnostyki wnioskowanej terapii wykorzystano wycenę diagnostyki w programie B.77 leczenia chorych na oporną i nawrotową postać klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem substancji czynnej niwolumab. Warto wskazać, iż występują różnice w częstotliwości badań wykonywanych podczas monitorowania terapii niwolumabem w PL B.77, a brentuksymabem wedotyny + AVD. Na dzień złożenia wniosku dostępne było zarządzenie NFZ nr 31/2023/DGL z 13 lutego 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe, które nie zostało uwzględnione przez wnioskodawcę. We wskazanym zarządzeniu został określony koszt diagnostyki w programie leczenia chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem brentuksymabu wedotyny w monoterapii. Uwaga dotyczy również analizy wpływu na budżet.”

Odpowiedź:

W ramach aktualizacji wyników analizy wzięto pod uwagę aktualne Zarządzenie NFZ nr 82/2023/DGL z 26 maja 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe, a w nim koszt diagnostyki i monitorowania w PL B.77. w leczeniu brentuksymabem wedotyny (4 478,85 zł). Koszt ten wprowadzono do modelu ekonomicznego. Zaktualizowane wyniki analizy przedstawiono w [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] w ramach odpowiedzi na Uwagę 3.

Uwaga 15.

„Analizę przeprowadzono dla 70-letniego horyzontu czasowego utożsamianego z horyzontem dożywoćnim. Biorąc pod uwagę wiek wejścia pacjentów do modelu (39,5 lat), przyjęty horyzont wydaje się nierealny.

Wyjaśnienie: Proszę o przyjęcie horyzontu czasowego uwzględniającego średnie oczekiwane przeżycie pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina.”

Odpowiedź:

W analizie ekonomicznej w sc. podstawowym przyjęto horyzont równy 70 lat utożsamiany z horyzontem dożywoćnim tak, aby uwzględniając fakt, że chłoniak Hodgkina jest chorobą przewlekłą, prawidłowo oszacować koszty i wyniki zdrowotne na przelomie całego życia pacjentów. Wiek wejścia pacjentów do modelu bazuje na wynikach badania ECHELON-1, w którym oszacowano średni wiek w populacji, jednak zakres wieku pacjentów badania wynosi od 18 do 83 lat. W sc. podstawowym uwzględnienie horyzontu nawet przekraczającego 100 lat (biorąc pod uwagę wiek wejścia do modelu) nie spowoduje dodatkowego naliczania kosztów czy wyników zdrowotnych, bo pacjenci do tego czasu nie dożyją. Jednak biorąc pod uwagę analizę probabilistyczną, w której uwzględniamy odchylenie od średniego wieku populacji, musimy brać pod uwagę, że wiek pacjentów wchodzących do modelu będzie mniejszy, a tym samym, żeby uwzględnić dożywoćni horyzont analizy potrzebujemy dłuższego horyzontu czasowego. Niepewność w zakresie wielkości horyzontu analizy została odnotowana w ramach sc. analizy wrażliwości (horyzont 30 lat).

Uwaga 16.

„Zgodnie z AE (str. 18) oraz z Obwieszczeniem MZ z 20.06.2023 r.1 winblastyna nie jest objęta refundacją, natomiast wszystkie substancje stosowane w schemacie BEACOPP są refundowane. Wnioskodawca przyjął, że koszty stosowania winblastyny ponosi NFZ, jednakże, biorąc pod uwagę powyższe prawdopodobnym jest, że koszty zakupu leku pokrywane są przez świadczeniodawcę.

Wyjaśnienie: Proszę o nieuwzględnianie powyższego kosztu w perspektywie NFZ lub szczegółowe wyjaśnienie przyjętego założenia.”

Odpowiedź:

W ramach aktualizacji wyników analizy ekonomicznej nie uwzględniano kosztów winblastyny w ramach kosztów z perspektywy NFZ. Zaktualizowane wyniki analizy przedstawiono w [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] w ramach odpowiedzi na Uwagę 3.

Uwaga 17.

„Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Nie przedstawiono oszacowania kosztów dla wnioskowanej terapii, brentuksymabu vedotyny, jedynie łącznie dla schematu A+AVD.”

Odpowiedź:

Oszacowania kosztów dla wnioskowanej terapii tj. brentuksymabu vedotin przedstawiono oddzielnie (bez uwzględnienia schematu AVD) w ramach zaktualizowanych wyników analizy wpływu na budżet przedstawionych w niniejszym dokumencie w odpowiedzi na Uwagę 21. (■■■■■, ■■■■■, ■■■■■).

Uwaga 18.

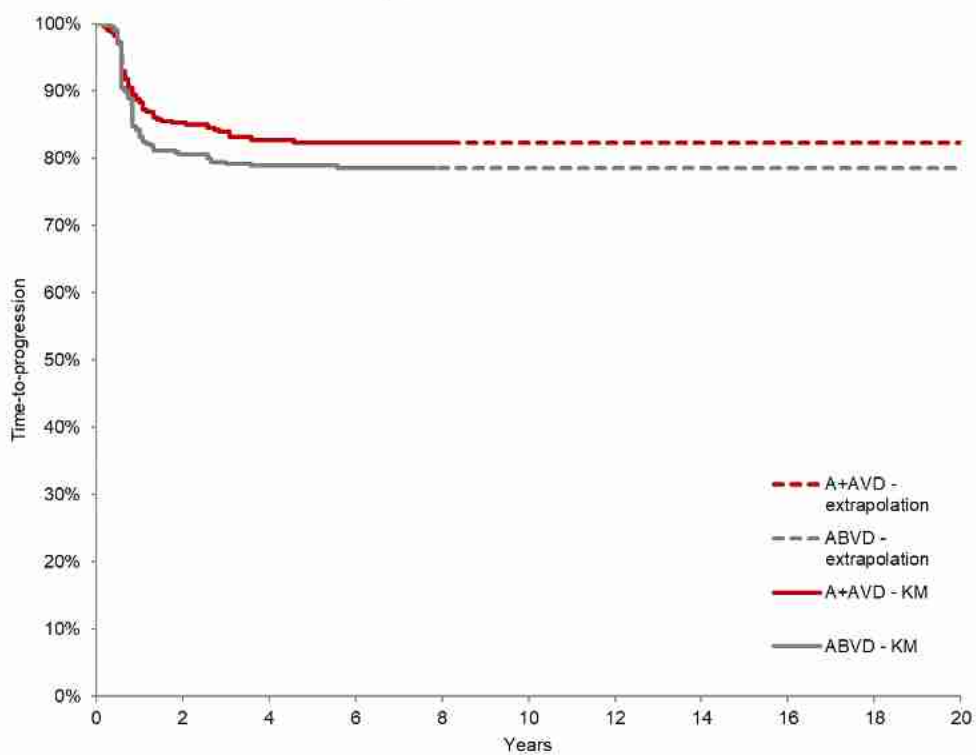
„Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przyjął założenia, które nie zostały w sposób wystarczający uzasadnione: założono, że wyleczeni pacjenci nie są już narażeni na ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu spowodowanego chorobą. Biorąc pod uwagę brak danych z dłuższego niż 6-letni okres obserwacji, założenie Wnioskodawcy wiąże się z niepewnością. Ponadto w ramach analizy wrażliwości należy przetestować wariant uwzględniający możliwość wystąpienia nawrotu choroby u pacjentów bez progresji po 6 latach.”

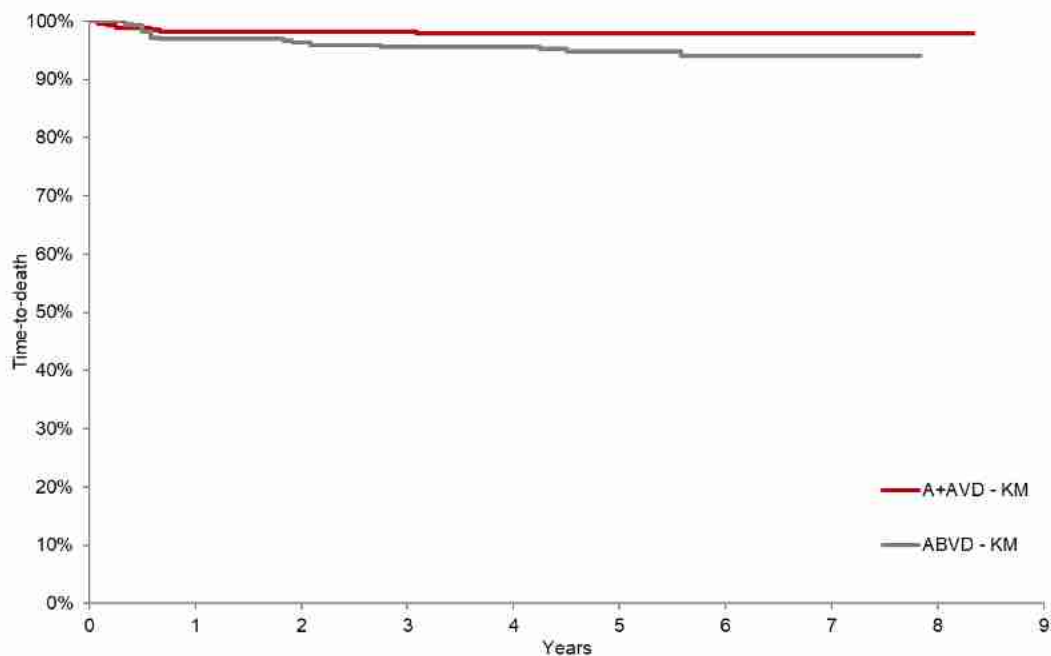
Odpowiedź:

Zarówno polskie jak i światowe wytyczne kliniczne wskazują na wysoki odsetek wyleczeń chłoniaka Hodgkina sięgający 80% - 90% (PTOK 2020, ESMO 2018, NCCN 2023, BSH 2022, Blank 2017, Allen 2017). Biorąc te dane pod uwagę autorzy modelu ekonomicznego zaimplementowali możliwość wyleczenia pacjentów, po którym nie będą oni narażeni na ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu spowodowanego chorobą. Eksperci pracujący przy tworzeniu modelu wskazali na pojawienie się *fazy plateau* dla krzywych KM czasu do progresji i czasu do zgonu w badaniu ECHELON-1, na podstawie których można przewidywać zatrzymanie choroby i tym samym traktować chorych dla tego okresu jako wyleczonych (Ryc. 4, Ryc. 5, ECHELON-1). Z uwagi na medianę czasu obserwacji badania ECHELON-1 (data odcięcia: czerwiec 2021 r.) wynoszącą 73 miesiące zdecydowano się przyjąć ten punkt, jako punkt odcięcia, po którym pacjenci w modelu ekonomicznym będą traktowani jako wyleczeni, a ryzyko zgonu będzie u nich tożsame z ryzykiem zgonu w populacji generalnej (uwzględniając przy tym współczynnik zwiększonego ryzyko zgonu z powodu chorób układu krążenia, por. Uwaga 11.). W ramach scenariusza analizy wrażliwości przetestowano również punkt odcięcia po 60 miesiącach (5 lat) opierając się o wskazania w wytycznych klinicznych dotyczących częstości monitorowania chorych, które to monitorowanie ulega znacznemu ograniczeniu po 5 latach obserwacji (raz w roku). Wyniki dla tego scenariusza pokazują nieznaczny wpływ na wynik parametru ICUR (ok. 10%). Dodatkowo przetestowano jeszcze jeden, hipotetyczny wariant sc. analizy wrażliwości (150 miesięcy - dwukrotnie przesunięto moment wyleczenia). Wyniki dla tego wariantu wskazują na różnicę względem sc. podstawowego wynoszącą ok. 5% (■ i ■). Biorąc pod uwagę wskazania w wytycznych oraz wyniki badania klinicznego nie ma podstaw do nieuwzględniania momentu wyleczenia pacjentów, przy czym dokładne określenie tego momentu nie wpływa w sposób znaczący na wyniki końcowe i wnioski analizy ekonomicznej.

Ryc. 4. KM czasu do progresji z badania ECHELON-1 (subpopulacja w IV stadium zaawansowania choroby).



Ryc. 5. KM czasu do zgonu z badania ECHELON-1 (subpopulacja w IV stadium zaawansowania choroby).



[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Uwaga 19.

„Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: w ramieniu komparatora ABVD założono, że monitorowanie skuteczności leczenia odbywa się co miesiąc w trakcie trwania leczenia (średnio 6 cykli), natomiast w tabeli 13 str. 23 AE wskazano, że częstość monitorowania została naliczona 12 razy na rok.

Odpowiedź:

W modelu ekonomicznym założono leczenie odbywające się co miesiąc w trakcie trwania leczenia (średnio 6 cykli czyli ok. pół roku). W tabeli 13 na str. 23 AE niefortunnie wpisano częstotliwość roczną, ale została ona uwzględniona wyłącznie dla czasu leczenia tzn. policzono monitorowanie tylko w trakcie trwania leczenia (ok. pół roku).

Uwaga 20.

„BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Przedstawiono dane ze statystyk NFZ dot. pacjentów leczonych aktualnie w programach lekowych B.66 i B.77. Dane te nie uwzględniają wszystkich pacjentów kwalifikujących się do leczenia w zarejestrowanych wskazaniach dla brentuksymabu vedotyny.”

Odpowiedź:

W analizie wpływu na budżet błędnie oszacowano populację pacjentów, u których terapia brentuksymabem vedotin może być stosowana, biorąc pod uwagę dane ze statystyk NFZ dot. pacjentów leczonych aktualnie w programach lekowych B.66 i B.77., które nie uwzględniają wszystkich pacjentów kwalifikujących się do leczenia w zarejestrowanych wskazaniach dla wnioskowanego leku. Uwaga ta dotyczy następujących zarejestrowanych wskazań preparatu Adcetris®:

- leczenie dorosłych pacjentów z chłoniakiem CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych (ang. *autologous stem cell transplant, ASCT*);
- leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarnicznym CD30+:
 - po ASCT, lub
 - po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia;
- leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym sALCL;
- leczenie dorosłych pacjentów ze skórny chłoniakiem T-komórkowym CD30+ (ang. *cutaneous T-cell lymphoma, CTCL*), u których stosowano uprzednio co najmniej 1 leczenie systemowe.

Liczebność populacji, u której terapia brentuksymabem vedotin może być stosowana, w zakresie wymienionych wyżej wskazań, przyjęto za danymi przedstawionymi w analizie wpływu na budżet dla preparatu Adcetris® z 2019 roku (BIA Adcetris 2019).

Liczbę dorosłych pacjentów z chłoniakiem Hodgkina CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych (ASCT) przyjęto, zgodnie z danymi w BIA dla Adcetris®, na poziomie 50 pacjentów. Liczebność populacji z nawrotowym/opornym na leczenie HL CD30+ po ASCT lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach oraz układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (sALCL) przyjęto, zgodnie z danymi w BIA dla Adcetris®, na poziomie 153 pacjentów. Liczbę dorosłych pacjentów ze skórny chłoniakiem T-komórkowym po co najmniej jednej systemowej terapii przyjęto za BIA Adcetris 2019 na poziomie 139 pacjentów.

W wyniku powyższego dokonano korekty danych dotyczących liczebności populacji, obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana i oszacowano, że produkt Adcetris® może być stosowany u [REDACTED]

Podsumowanie liczebności całkowitej populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, po uwzględnieniu wyżej przytoczonych danych, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 25. Liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
Nieleczony wcześniej HL CD30+ w IV stadium zaawansowania choroby	[REDACTED]	BIA Adcetris 2023
Nawrotowy lub oporny na leczenie HL CD30+	153	BIA Adcetris 2019
Nawrotowy lub oporny sALCL		
HL CD30+ ze zwiększonym ryzykiem nawrotu lub progresji choroby po ASCT	50	BIA Adcetris 2019
Nieleczony wcześniej sALCL	66	KRN 2020, AWA Adcetris® 2021
Skórny chłoniak T-komórkowym CD30+ po co najmniej 1 leczeniu systemowym	139	BIA Adcetris 2019
RAZEM	[REDACTED]	

Uwaga 21.

„BIA nie zawiera oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii (§ 6 ust. 1 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

[Redacted]

Odpowiedź:

Biorąc pod uwagę założenie, że po objęciu refundacją udziały brentuksymabu vedotin w skojarzeniu z AVD w populacji docelowej po objęciu go refundacją założono [Redacted]

[Redacted]

[Redacted] Wyniki analizy wpływu na budżet zostały zaktualizowane o koszty szacowane w oparciu o nowe Obwieszczenie MZ z dn. 20 czerwca 2023 roku, dane z komunikatu DGL z kwietnia 2023 roku oraz aktualne zarządzenie Prezesa NFZ (Zarządzenie nr 82/2023/DGL ujedn.). W ramach zaktualizowania wyników analizy wzięto pod uwagę również uwagę analityków dotyczącą nieuwzględniania w ramach kosztów NFZ kosztu nierefundowanej winblastyny. Ponadto, w ramach aktualizacji wyników przedstawiono oddzielnie koszty brentuksymabu vedotin na tle kosztów brentuksymabu vedotin skojarzonego z AVD.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Uwaga 22.

„BIA nie zawiera maksymalnego wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 6 (§ 6 ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Ze względu na niepewność oraz szeroki zakres sprawozdawanej liczby zachorowań na chłoniaka Hodgkina, w zależności od przyjętego źródła danych (KRN, Mapy potrzeb zdrowotnych, dane NFZ z raportu Śliwczyński 2012) tj. 680-1260 pacjentów, w ramach wariantu maksymalnego oszacowań populacji docelowej należy uwzględnić dane dot. zachorowań na chłoniaka Hodgkina z odnalezionego raportu Śliwczyński 2012.”

Odpowiedź:

Wskazane dane NFZ z raportu Śliwczyński 2012 stanowią analizę danych Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie zachorowalności na chłoniaka Hodgkina w Polsce w latach 2004-2010. Dane te nie są aktualne, bowiem odnoszą się do okresu sprzed ponad 10 lat. Wskazywaną w publikacji zachorowalność rozumiano jako liczbę osób, dla których sprawozdano świadczenie z powodu chłoniaka Hodgkina, uwzględniając jeden z kodów ICD-10 przypisany chłoniakowi Hodgkina (C81). Liczba ta została następnie pomniejszona o liczbę osób, którym z tego powodu udzielano świadczeń w poprzedzających 2-3 latach. Wyniki analizy liczby nowych pacjentów na podstawie indywidualnych numerów PESEL (dla pacjentów, którym po raz pierwszy udzielono świadczeń lub którzy mieli przerwę w leczeniu co najmniej 2-3 letnią) wykazały zachorowalność w latach 2006-2010 na średnim poziomie 1340 osób. Obecnie analizy zachorowalności uwzględniają pacjentów, którym udzielono świadczeń z powodu danej choroby co najmniej 2-3 razy. Oparcie się o liczbę nowych pacjentów, którym po raz pierwszy udzielono świadczeń lub którzy mieli przerwę w leczeniu co najmniej 2-3 letnią, może wiązać się zatem ze znacznym przeszacowaniem. W analizie wpływu na budżet, ze względu na możliwość przeszacowania o pacjentów z późnym nawrotem liczbę zachorowalności, wskazaną w raporcie Śliwczyński 2023, skorygowano o przyjęte 6%. Przyjęcie powyższego założenia doprowadziło do uzyskania rocznej liczby zachorowań na HL na poziomie 1260 pacjentów.

Ze względu na możliwe znaczne przeszacowanie liczby pacjentów z chłoniakiem Hodgkina raportowane w publikacji Śliwczyński 2012, wynikające ze sposobu liczenia pacjentów, a także z uwagi na nieaktualność danych (dane sprzed ponad 10 lat), dane te uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

Wykazano, że zmiana liczebności populacji z przyjętych w ramach wariantu podstawowego [redacted] spowoduje wzrost dodatkowych wydatków budżetowych o ok. 58%, zarówno w I, jak i w II roku analizy. Wyniki analizy przedstawiono w Tab. 29.

Tab. 29. Wyniki analizy wrażliwości - prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ.

Scenariusz analizy	I rok (zł)	Zmiana vs. scenariusz podstawowy	II rok (zł)	Zmiana vs. scenariusz podstawowy
Scenariusz podstawowy	[redacted]		[redacted]	
Scenariusz uwzględniający liczbę	[redacted]	wzrost	[redacted]	wzrost

Scenariusz analizy	I rok (zł)	Zmiana vs. scenariusz podstawowy	II rok (zł)	Zmiana vs. scenariusz podstawowy
pacjentów z HL na podstawie danych NFZ z raportu Śliwczyński 2012		dodatkowych wydatków o 58%		dodatkowych wydatków o 58%

Bibliografia

- Allen 2017** Allen PB, Gordon LI. Frontline Therapy for Classical Hodgkin Lymphoma by Stage and Prognostic Factors. *Clin Med Insights Oncol.* 2017;11.
- Ansell 2022** Ansell SM, Radford J, Connors JM, et al. Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 387(4): 310-320.
- AWA Adcetris® 2021** https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/154/AWA/154_AWA_OT_4231.48.2021_Adcetris_09.12.2021_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 14.07.2023].
- BIA Adcetris 2019** Analiza wpływu na budżet. Adcetris 2019. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/167/AW/167_OT.4331.43.2019_Adcetris_BIA.pdf [dostęp: 14.07.2023]
- Blank 2017** Blank O, von Tresckow B, Monsef I, Specht L, Engert A, N. S. Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for adults with early stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4.
- Boyne 2018** Boyne DJ, Mickle AT, Brenner DR, et al. Long-term risk of cardiovascular mortality in lymphoma survivors: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med.* 2018 Sep;7(9):4801-4813.
- BSH 2022** Follows GA, Ardeschna KM, Barrington SF, Culligan DJ, Hoskin PJ, Linch D, et al. Guidelines for the first line management of classical Hodgkin lymphoma – A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol.* 2022;166(197):558-72.
- Cheson 2007** Cheson BD, Pfstner B, Juweid ME at al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25(5):579:86.
- Connors 2018** Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al; ECHELON-1 Study Group. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2018 Jan 25;378(4):331-344. doi: 10.1056/NEJMoa1708984. Epub 2017 Dec 10. Erratum in: *N Engl J Med.* 2018 Mar 1;378(9):878.
- ECHELON-1** Ansell SM, Radford J, Connors JM, et al. Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 387(4): 310-320.
 Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al; ECHELON-1 Study Group. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2018 Jan 25;378(4):331-344. doi: 10.1056/NEJMoa1708984. Epub 2017 Dec 10. Erratum in: *N Engl J Med.* 2018 Mar 1;378(9):878.
 Hutchings M, Radford J, Ansell SM, et al. Brentuximab vedotin plus doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine in patients with advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma: A prespecified subgroup analysis of high-risk patients from the ECHELON-1 study. *Hematol Oncol.* 2021 Apr;39(2):185-195.
 Straus DJ, Długosz-Danecka M, Alekseev S, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III/IV classical Hodgkin lymphoma: 3-year update of the ECHELON-1 study. *Blood.* 2020 Mar 5;135(10):735-742.
 Straus DJ, Długosz-Danecka M, Connors JM, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2021 Jun;8(6):e410-e421. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00102-2. Erratum in: *Lancet Haematol.* 2022 Feb;9(2):e91.
- EMA 2019** EMA Assessment report. Adcetris. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 13 December 2018. EMA/6661/2019.
- Engert 2009** Engert A, Diehl V, Franklin J, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's

- lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4548-54.
- ESMO 2018** Eichenauer DA, Aleman BMP, Andre M et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 29 (Supplement 4): iv19-iv29, 2018.
- Evens 2018** Evens AM, Advani RH, Helenowski IB et al. Multicenter Phase II Study of Sequential Brentuximab Vedotin and Doxorubicin, Vinblastine, and Dacarbazine Chemotherapy for Older Patients With Untreated Classical Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2018;36:3015-3022.
- Evens 2022** Evens AM, Connors JM, Younes A et al. Older patients (aged ≥60 years) with previously untreated advanced-stage classical Hodgkin lymphoma: a detailed analysis from the phase III ECHELON-1 study. *Haematologica* 2022; 107(5):1086-1094.
- Fiorentino 2023** Fiorentino F, Canali B, Morelli P, Demma F. Brentuximab vedotin in combination with doxorubicin, vinblastine and dacarbazine for first-line treatment of stage IV HL: cost impact on subsequent lines in Italy. *AboutOpen*. 2023 Jan;10(1):6-12.
- Fujii 2021** Fujii H, Tsuji T, Sugitani M et al. Prolonged persistence of SARS-CoV-2 infection during A+AVD therapy for classical Hodgkin's lymphoma: A case report. *Curr Probl Cancer* 2021;45(6):100739.
- He 2014** He B, DeJullo T, Chen Y, Petrich A. A case of delayed diagnosis of Hodgkin's lymphoma. *Diagnostic Error in Medicine 7th International Conference 14-17 2014, Atlanta, GA*.
- Hitz 2022** Hitz F, Lang N, Mey U et al. Decision-making among experts in advanced Hodgkin Lymphoma. *Oncology* 2022, DOI: 10.1159/000526360.
- Hoshi 2021** Hoshi M, Kobayashi N, Tanaka K et al. Diagnostic utility of transbronchial biopsy for Hodgkin's lymphoma: A case study. *Thorac Cancer*. 2021;12(23):3281-3285.
- Hutchings 2021** Hutchings M, Radford J, Ansell SM, et al. Brentuximab vedotin plus doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine in patients with advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma: A prespecified subgroup analysis of high-risk patients from the ECHELON-1 study. *Hematol Oncol*. 2021 Apr;39(2):185-195.
- Ichikawa 2020** Ichikawa S, Fukuhara N, Saito K et al. Successful treatment of methotrexate-associated classical Hodgkin lymphoma with brentuximab vedotin-combined chemotherapy: a case series. *Int J Hematol*. 2020;111(5):667-672.
- Jona 2021** Jona A, Miltenyi Z, Pinczes L et al. Pulmonary Toxicity of Hodgkin Lymphoma Treatment: A Prospective Single-Center Study. *J Hematol* 2021;10(6):266-273.
- KRN 2020** Wojciechowska U, Barańska K, Michalek I et al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku. Ministerstwo Zdrowia, Warszawa 2022. https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nowotwory_2020.pdf [dostęp: 14.07.2023].
- Knox 2019** Knox B, Singh D, Mai H, Mirza K. Hodgkin's lymphoma with HLH and complete remission with brentuximab-based therapy. *BMJ Case Rep*. 2019 8;12(12):e231629.
- Lu 2022** Lu Z, Teng Y, Ning X, Wang H, Feng W, Ou C. Long-term risk of cardiovascular disease mortality among classic Hodgkin lymphoma survivors. *Cancer*. 2022 Sep 15;128(18):3330-3339.
- NCCN 2023** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Hodgkin Lymphoma. Version 2.2023 – November 8, 2022.
- Neelapu 2020** Neelapu SS, Adkins S, Ansell SM et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of lymphoma. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2020;8:e001235. doi:10.1136/jitc-2020-001235

- Pan London 2020** Pan London Haemato Oncology Clinical Guidelines. Lymphoid Malignancies Part 1: Hodgkin Lymphoma. January 2020.
- Perez 2023** Perez FM, Valdez GL, Wu P et al. Rare Case of Primary Anorectal Hodgkin Lymphoma in an HIV-Positive Patient: A Case Report and Literature Review. *Cureus*. 2023 May 9;15(5):e38796.
- PTOK 2020** Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Wróbel T. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Chłoniak Hodgkina. Aktualizacja w dniu 26.05.2020.
- Quintas 2021** Quintas JB, Mowatt KB, Mullally JA, Steinberg A. 624.HODGKIN LYMPHOMAS AND T/NK CELL LYMPHOMAS: CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL. 63rd ASH Annual Meeting Abstracts. *Blood* 138 (2021) 4540-4541.
- Relecom 2020** Relecom A, Massimo F, Connors JM et al. Resources-Stratified Guidelines for Classical Hodgkin Lymphoma. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17, 1783.
- Sekiguchi 2020** Sekiguchi Y, Iizuka H, Takizawa H, Sugimoto K, Sakajiri S, Inano T, Fukuda Y, Shirane S, Hamano Y, Tomita S, Izumi H, Okubo M, Nakamura N, Sawada T, Sekiguchi N, Noguchi M. Methotrexate-associated Hodgkin Lymphoma in a Patient with Rheumatoid Arthritis Successfully Treated with Brentuximab Vedotin in Combination with Doxorubicin, Vinblastine, and Dacarbazine (BV+AVD). *Intern Med*. 2020; 1;59(17):2165-2171.
- Śliwczyński 2012** Śliwczyński A, Tkacz A, Charliński G et al. Zachorowalność i chorobowość na chłoniaka Hodgkina w Polsce na podstawie analizy danych Narodowego Funduszu Zdrowia z lat 2004-2010. *NOWOTWORY Journal of Oncology* 2012,62(3),175-83.
- Swerdlow 2007** Swerdlow A, Higgins C, Smith P, Cunningham D. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(3):206-14.
- Viviani 2011** Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med* 2011; 365: 203-12.
- Zwrotnikraka.pl** Neutropenia po chemioterapii - gorączka neutropeniczna. <https://www.zwrotnikraka.pl/neutropenia-po-chemioterapii-deficyt-leukocytow/> [dostęp: 12.07.2023].