



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Adcetris (brentuksymab wedotyny)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka
Hodgkina (ICD-10: C81)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.423.1.26.2023

Data ukończenia: 10 sierpnia 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane określone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Takeda Pharma Sp. z o.o.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Takeda Pharma Sp. z o.o. w zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r. poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Takeda Pharma Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r. poz. 1233).

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

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

Dane określone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy)

Wykaz wybranych skrótów

A+AVD	schemat chemioterapii: brentuksymab vedotin, doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna
ABVD	schemat chemioterapii: doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna
ACOPP	schemat: ksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon;
AE	analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BEACOPP	schemat chemioterapii: bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon
BrECADD	schemat: brentuksymab vedotin, etopozyd, cyklofosfamid, doksorubicyna, dakarbazyna, deksametazon
BSH	British Society for Haematology
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CHB	cena hurtowa brutto
ChIVPP	schemat: chlorambucyl, winblastyna, prokarbazyna, prednizon
CHOP	schemat: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CS	stopień zaawansowania klinicznego (ang. <i>clinical stage</i>)
CUA	analiza kosztów użyteczności
CUR	współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Cost-Utility Ratio</i>)
CZN	cena zbytu netto
DHAP	schemat leczenia: deksametazon, cytarabina, cisplatyna
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FDG-PET/TK	pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową oparta na ocenie wychwytu znacznika [18F]fluorodeoksyglukozy
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
G-CSF	czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i>)
GHSG	German Hodgkin Lymphoma Study Group
Gy	grej (jednostka dawki pochłoniętej)
HAS	Haute Autorité de Santé
HL	chłoniak Hodgkina
HR	iloraz hazardu (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IFRT	zaawansowana radioterapia polowa (ang. <i>involved-field radiation therapy</i>)
IPI	międzynarodowy indeks index prognostyczny (ang. <i>international prognostic index</i>)

IPS	Międzynarodowy Wskaźnik Progностyczny (ang. <i>international prognostic score</i>)
IS	istotność statystyczna
ISRT	strategia radioterapii zajętej okolicy (ang. <i>involved site radiation treatment</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301 z późn zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
mPFS	zmodyfikowane przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>modified progression-free survival</i>)
N	liczebność osób ogółem w grupie
n	liczba zdarzeń
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OS	czas przeżycia całkowitego
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PD	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
PET	pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>positron emission tomography</i>)
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression free survival</i>)
PKB	produkt krajowy brutto
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PVAG	schemat: prednizon, winblastyna, adriamycyna, gemcytabina
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RP	Rada Przejrzystości
R/R HL	nawrotowy/oporny na leczenie chłoniak Hodgkina
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RT	radioterapia
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane
SITC	Society for Immunotherapy of Cancer
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.)
VEPEMB	schemat: winblastyna, cyklofosfamid, prednizolon, prokarbazyna, etopozyd, mitoksantron
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	26
3.5. Refundowane technologie medyczne	28
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	28
4. Ocena analizy klinicznej	30
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	30
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	31
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	35
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	36
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	36
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	36
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	39
4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł	45
4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	45

4.2.3.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	46
4.3.	Komentarz Agencji	48
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	50
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	50
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	50
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	51
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	56
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	56
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	56
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	56
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	58
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	59
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	60
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	61
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	62
5.4.	Komentarz Agencji.....	62
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	64
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	64
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	64
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	69
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	69
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	70
6.4.	Komentarz Agencji	70
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	71
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	72
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	73
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	76
11.	Kluczowe informacje i wnioski	77
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	81
13.	Źródła.....	83
14.	Załączniki.....	85

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 09.06.2023
PLR.4500.514.2023.15.PRU

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Adcetris, brentuximabum vedotinum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol. proszku, kod GTIN: 05909991004545

- Wnioskowane wskazanie:

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na klasyczny chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

-
-

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza problemu decyzyjnego
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dania

Wnioskodawca

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 09.06.2023 r., znak PLR.4500.514.2023.15.PRU (data wpływu do AOTMiT 09.06.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Adcetris, brentuximabum vedotinum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol. proszku, kod GTIN: 05909991004545

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD 10: C81)”, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Dodatkowo MZ poprosił o ocenę, czy wymienione wskaźniki skuteczności terapii w części „Monitorowanie programu lekowego” uzgodnionego programu lekowego, tj. projektu programu lekowego B.77. „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)” z dołączoną wnioskowaną terapią, są wystarczające w celu oceny skuteczności terapii refundowanych w ramach ww. programu., a jeśli nie, to proszę o wskazanie dodatkowych wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane w przypadku ww. terapii.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 30.06.2023 r., znak OT.423.1.26.2023.2.AM. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 19.07.2023 r. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [redacted], Adcetris w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania, Analiza problemu decyzyjnego, HealthQuest spółka z o.o., Warszawa 2023;
- [redacted], Brentuksymab vedotin (Adcetris) w leczeniu chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania, Analiza kliniczna, HealthQuest spółka z o.o., Warszawa 2023;
- [redacted], Adcetris w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania, Analiza ekonomiczna, HealthQuest spółka z o.o., Warszawa 2023;
- [redacted], Adcetris w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania, Analiza wpływu na budżet, HealthQuest spółka z o.o., Warszawa 2023;
- [redacted], Adcetris w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania, Analiza racjonalizacyjna, HealthQuest spółka z o.o., Warszawa 2023;
- [redacted], Adcetris w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania, Odpowiedź na pismo nr OT.423.1.26.2023.2.AM, HealthQuest spółka z o.o., Warszawa 2023.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Adcetris, brentuximabum vedotinum, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol. proszku, kod GTIN: 05909991004545
Kod ATC	L01FX05 Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe; przeciwciała monoklonalne i połączenia przeciwciał z lekami
Substancja czynna	Brentuksymab wedotyny
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD 10: C81)”
Dawkowanie	<p><i>ADCETRIS należy podawać pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych</i></p> <p><i>Wcześniej nieleczony chłoniak ziarniczy</i></p> <p><i>W leczeniu skojarzonym z chemioterapią (doksorubicyna [A], winblastyna [V] i dakarbazyna [D] [AVD]) zalecana dawka wynosi 1,2 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut w 1. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia przez 6 cykli.</i></p> <p><i>Główna profilaktyka ze wspomaganiem czynnikiem wzrostu (G-CSF), stosowana od podania pierwszej dawki, jest zalecana u wszystkich dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem ziarniczym, u których stosowane jest leczenie skojarzone.</i></p> <p><i>Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) poszczególnych chemioterapeutyków podawanych w skojarzeniu z produktem leczniczym ADCETRIS u pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem ziarniczym.</i></p> <p><i>Zalecenia ogólne</i></p> <p><i>Jeśli masa ciała pacjenta przekracza 100 kg, do obliczenia dawki należy przyjąć 100 kg. Należy monitorować morfologię krwi przed podaniem każdej dawki tego produktu leczniczego.</i></p> <p><i>Pacjentów należy obserwować podczas podawania wlewu i po jego podaniu</i></p>
Droga podania	<p><i>Zalecana dawka produktu leczniczego ADCETRIS jest podawana we wlewie trwającym 30 minut.</i></p> <p><i>Produktu ADCETRIS nie wolno podawać w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego ani bolusa. Produkt ADCETRIS należy podawać przez osobny dostęp do żyły i nie wolno go mieszać z innymi produktami leczniczymi.</i></p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p><i>Brentuksymab vedotin stanowi ADC, który transportuje lek przeciwnowotworowy powodujący wybiórczo apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30. Dane niekliniczne sugerują, że aktywność biologiczna brentuksymabu vedotin wynika z procesu wielostopniowego. Wiązanie ADC do CD30 na powierzchni komórek zapoczątkowuje internalizację kompleksu ADC-CD30, który następnie przenika do przestrzeni lizosomalnej. W obrębie komórki poprzez rozkład proteolityczny uwalniana jest pojedyncza substancja czynna MMAE. Wiązanie MMAE z tubuliną rozrywa sieć mikrotubuli w obrębie komórki, indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego i powoduje apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30.</i></p> <p><i>W klasycznym HL, sALCL i podtypach CTCL (w tym MF i pcALCL) ekspresja CD30 stanowi antygen na powierzchni komórek nowotworowych. Ekspresja ta jest niezależna od stadium choroby, rodzaju terapii bądź ewentualnego przeszczepienia. Cechy te czynią CD30 celem interwencji terapeutycznej. Ze względu na mechanizm działania skierowany przeciwko CD30 brentuksymab vedotin może przezwyciężyć chemiooporność, gdyż u pacjentów opornych na wielolekową chemioterapię, niezależnie od ewentualnego wcześniejszego przeszczepienia ekspresja CD30 jest stała. Skierowany przeciwko CD30 mechanizm działania brentuksymabu vedotin, stała ekspresja CD30 w przebiegu klasycznej postaci HL, sALCL i CTCL CD30+ oraz zakresy terapeutyczne i dane kliniczne w CD30+ nowotworach po kilku terapiach stanowią biologiczne uzasadnienie dla zastosowania produktu u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym HL, sALCL z lub bez wcześniejszego ASCT oraz CTCL CD30+, u których stosowano uprzednio co najmniej 1 leczenie systemowe.</i></p> <p><i>Nie wyklucza się, że do mechanizmu działania mogą przyczyniać się inne funkcje związane z przeciwciałem.</i></p>

AVD – schemat doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna; ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego, HL – chłoniak Hodgkina

Źródło: ChPL Adcetris

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/12/794/001 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 października 2012 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 września 2021 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> Chłoniak ziarniczy (chłoniak Hodgkina) <p>ADCETRIS jest wskazany do stosowania u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z chłoniakiem ziarniczym (chłoniakiem Hodgkina, ang. Hodgkin's lymphoma) CD30+ w IV stadium zaawansowania choroby w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (AVD).</p> <p>ADCETRIS jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych (ang. autologous stem cell transplant, ASCT).</p> <p>ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarniczym CD30+:</p> <ol style="list-style-type: none"> po ASCT, lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia <ul style="list-style-type: none"> Układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek <p>ADCETRIS w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (CHP) jest wskazany do stosowania u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (ang. systemic anaplastic large cell lymphoma, sALCL).</p> <p>ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym sALCL.</p> <ul style="list-style-type: none"> Skórny chłoniak T-komórkowy <p>ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze skórnym chłoniakiem T-komórkowym CD30+ (ang. cutaneous T-cell lymphoma, CTCL), u których stosowano uprzednio co najmniej 1 leczenie systemowe.</p>
Status leku sierocego	EU/3/08/596 Data wydania decyzji: 15 stycznia 2009 r. (chłoniak ziarniczy wcześniej nieleczony)
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.</p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w Planie zarządzania ryzykiem.</p>

ASCT – autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (ang. autologous stem cell transplant); AVD – schemat doksorubicyn, winblastyna i dakarbazyna; CHP – schemat cyklofosfamid, doksorubicyna i prednizon; CTCL – skórny chłoniak T-komórkowy (ang. cutaneous T-cell lymphoma); sALCL – układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ang. systemic anaplastic large cell lymphoma)

Źródło: ChPL Adcetris

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Adcetris we wskazaniu: wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci z chłoniakiem ziarniczym (chłoniakiem Hodgkina, ang. Hodgkin's lymphoma) CD30+ w IV stadium zaawansowania nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa, 1142.0, Brentuksymab vedotin

Proponowany instrument dzielenia ryzyka	
---	--

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego „Leczenie chorych na klasyczny chłoniak Hodgkina (ICD 10: C81)”: pacjenci z nieleczonym uprzednio chłoniakiem Hodgkina w I linii leczenia.
Kryteria kwalifikacji	<p>W ramach programu lekowego chorym na chłoniak Hodgkina udostępnia się poniższe terapie, w (...) liniach leczenia, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami:</p> <p>1) pacjentom z nieleczonym uprzednio chłoniakiem Hodgkina w I linii leczenia:</p> <p>a) brentuksymab vedotin w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (AVD), (...)</p> <p><u>1. Kryteria kwalifikacji</u></p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3.) dla poszczególnych terapii.</p> <p><u>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stan sprawności 0-2 według skali ECOG; 2) potwierdzony histologicznie klasyczny chłoniak Hodgkina; 3) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 5) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego; 6) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 7) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 8) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; <p><u>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w I linii leczenia</u></p> <p><u>1.2.1. brentuksymab vedotin w skojarzeniu z AVD</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) brak wcześniejszego leczenia chłoniaka Hodgkina; 3) rozpoznanie chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania. <p>(...)</p> <p>1.4. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.</p>
Określenie czasu leczenia w programie	<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, jednak z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) brentuksymabem vedotin w skojarzeniu z AVD – leczenie może trwać maksymalnie do 6 cykli; (...)
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) progresja choroby podczas leczenia nie wcześniej niż po dwóch cyklach leczenia; 2) nawrót choroby w trakcie trwania leczenia; <p>(...)</p> <ol style="list-style-type: none"> 4) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 5) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria), pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 6) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia; 7) okres ciąży lub karmienie piersią; 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.
Dawkowanie leków	<p>1.1. Dawkowanie w I linii leczenia</p> <p>1.1.1. brentuksymab vedotin w skojarzeniu z AVD</p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p>

	<p><i>Brentuksymab vedotin: zalecana dawka wynosi 1,2 mg/kg mc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, w 1. i 15. dniu każdego cyklu 1-6.</i></p> <p><i>Jeśli masa ciała pacjenta przekracza 100 kg, do obliczenia dawki należy przyjąć 100 kg.</i></p> <p><i>Dokсорubicyna: zalecana dawka wynosi 25 mg/m² p.c. podawana we wlewie dożylnym w 1. i 15. dniu każdego cyklu 1-6.</i></p> <p><i>Winblastyna: zalecana dawka wynosi 6 mg/m² p.c. podawana we wlewie dożylnym w 1. i 15. dniu każdego cyklu 1-6.</i></p> <p><i>Dakarbazyna: zalecana dawka wynosi 375 mg/m² p.c. podawana we wlewie dożylnym w 1. i 15. dniu każdego cyklu 1-6.</i></p> <p><i>Pacjentów należy objąć obserwacją podczas podawania i po podaniu wlewu.</i></p> <p><i>Profilaktyka ze wspomaganiami czynnikami wzrostu (G-CSF) jest zalecana od podania pierwszej dawki zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</i></p> <p>(...)</p> <p>2. Modyfikacja dawkowania leków</p> <p><i>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszenia dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku. (...)</i></p>
<p>Badania kwalifikacji przy</p>	<p>1) badanie histopatologiczne w celu potwierdzenia rozpoznania chłoniaka Hodgkina wraz z badaniem immunohistochemicznym potwierdzającym obecność antygenu CD30 – w przypadku kwalifikacji do I linii leczenia;</p> <p>2) badanie obrazowe: tomografia komputerowa (TK) lub tomografia emisyjna pozytonowa (PET/TK) dokumentująca zmiany: szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy mniejszej;</p> <p>(...)</p> <p>4) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>5) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</p> <p>6) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej;</p> <p>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</p> <p>8) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);</p> <p>9) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);</p> <p>10) oznaczenie stężenia glukozy we krwi – w przypadku terapii z zastosowaniem brentuksymabu vedotin;</p> <p>(...)</p>
<p>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</p>	<p><i>Badania wykonywane przed każdym podaniem brentuksymabu vedotin:</i></p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</p> <p>3) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej;</p> <p>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</p> <p>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);</p> <p>6) oznaczenie stężenia glukozy we krwi.</p>
<p>Monitorowanie skuteczności leczenia</p>	<p>1) TK (zmian opisywanych w badaniu kwalifikującym do programu) lub PET/TK.</p> <p><i>Badanie wykonuje się:</i></p> <p>a) w przypadku terapii brentuksymab w skojarzeniu z AVD – po 6. cyklu leczenia lub w razie klinicznego podejrzenia progresji lub nawrotu choroby;</p> <p>(...)</p> <p><i>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań obrazowych, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</i></p> <p><i>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z aktualnymi rekomendacjami.</i></p>
<p>Monitorowanie programu</p>	<p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród:</p> <p>a) przy monitorowaniu skuteczności leczenia za pomocą badania PET-TK:</p> <ul style="list-style-type: none"> - całkowita metaboliczna remisja (CMR), - brak całkowitej metabolicznej remisji: <ul style="list-style-type: none"> i. częściowa metaboliczna remisja (PMR), ii. stabilizacja metaboliczna (SMD), iii. progresja metaboliczna (PMD) - przeżycie bez progresji choroby (PFS),

	<p>- przeżycie całkowite (OS);</p> <p>b) przy monitorowaniu skuteczności leczenia za pomocą badania TK:</p> <ul style="list-style-type: none"> - całkowita odpowiedź (CR), - częściowa odpowiedź (PR), - choroba stabilna (SD), - brak odpowiedzi (NR), - progresja choroby (PD), - przeżycie bez progresji choroby (PFS), - przeżycie całkowite (OS); <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ</p>
--	---

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; AVD – schemat doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna; CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response); ECOG – Eastern Cooperative Oncology; G-CSF – czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów (ang. granulocyte colony-stimulating factor); NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; NMR – jądrowy rezonans magnetyczny (ang. nuclear magnetic resonance); NR – brak odpowiedzi (ang. non response); OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival); OW NFZ – oddział wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia; PD – progresja choroby (ang. disease progression); PET – pozytonowa tomografia emisyjna (ang. position emission tomography); PFS – przeżycie bez progresji choroby (ang. progression free survival); PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response); SD – choroba stabilna (ang. stable disease); TK – tomografia komputerowa (ang. computer tomography)

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zarejestrowane dla technologii lekowej Adcetris obejmuje m.in. stosowanie leku u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z chłoniakiem ziarniczym (chłoniakiem Hodgkina, ang. Hodgkin's Lymphoma) CD30+ w IV stadium zaawansowania choroby w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (AVD).

Wskazanie wnioskowane jest zgodne z zarejestrowanym i zostało dodatkowo zawężone poprzez kryteria kwalifikacji i wykluczenia z programu lekowego, które zostały opisane szerzej w Tabeli 4.

Należy także zaznaczyć, że winblastyna wchodząca w skład schematu AVD zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych od 1 stycznia 2019 r. nie podlega refundacji. Biorąc pod uwagę powyższe prawdopodobnym jest, że koszty zakupu winblastyny pokrywane są przez świadczeniodawcę.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Adcetris będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na klasyczny chłoniak Hodgkina (ICD 10: C81)”:

Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Zgodnie z wnioskiem, technologia lekowa Adcetris ma być refundowana w ramach istniejącej grupy limitowej. W uzasadnieniu wnioskodawca wskazuje, że *Lek Adcetris znajduje się na liście leków refundowanych i może być stosowany w ramach dwóch programów lekowych: B.66 „Leczenie chorych na chłoniaki T-komórkowe (ICD-10: C84)” oraz B.77 „Leczenie chorych na klasyczny chłoniak Hodgkina (ICD-10: C81)”.*

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

Instrument dzielenia ryzyka



3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Chłoniak Hodgkina (HL, ang. Hodgkin Lymphoma, dawniej ziarnica złośliwa) (kod ICD-10: C81) to klonalny rozrost tzw. komórek Reed i Sternberga oraz komórek Hodgkina, wywodzących się z linii komórek B, otoczonych komórkami odczynowymi, głównie w obrębie węzłów chłonnych.

Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.14>.

Klasyfikacja

Według WHO z roku 2016 chłoniak Hodgkina klasyfikowany jest następująco:

1) HL klasyczny (CHL) – występuje częściej u płci męskiej, <35 r.ż.; 70% chorych jest we wczesnym stopniu zaawansowania z zajęciem górnych węzłów szyjnych; zwykle nie występują objawy ogólne; choroba szerzy się przez przyległe grupy węzłów chłonnych. Morfologia podłoża odczynowego stanowi podstawę podziału na 4 typy histologiczne:

a. CHL w postaci stwardnienia guzkowego (nodular sclerosis CHL - NSCHL) jest najczęstszy (70-80%), zwłaszcza u kobiet, młodzieży i młodych dorosłych; szerzy się przez ciągłość naczyńmi chłonnymi w obrębie szyi i śródpiersia; u części chorych mogą wystąpić zmiany w płucach, wątrobie i śledzionie oraz naciekanie skóry i kości w bezpośredniej okolicy zajętych węzłów chłonnych. Może ulegać histologicznej progresji w inne postaci CHL.

b. Postać mieszana CHL (mixed cellularity CHL – MCCHL) stanowi w Polsce ~20% przypadków, nieco częściej występuje u mężczyzn; u ~60% chorych zajęte są węzły chłonne w jamie brzusznej, śledziona, wątroba i szpik; postać ta jest typowa dla chorych na AIDS.

c. CHL bogaty w limfocyty (lymphocyte rich CHL – LRCHL) – stanowi ~5% przypadków, występuje częściej u mężczyzn w średnim wieku, a obraz kliniczny przypomina postać nieklasyczną HL.

d. CHL z zanikiem limfocytów (lymphocyte depleted CHL – LDCHL) – najrzadszy (<1%), większość chorych stanowią mężczyźni w starszym wieku z objawami ogólnymi i w IV stopniu zaawansowania; może towarzyszyć zakażeniu HIV; w chwili rozpoznania choroba jest zwykle rozsiana (szerzy się drogą naczyń krwionośnych); zmiany głównie w węzłach zaotrzewnowych oraz wątrobie i śledzionie, często zajęty szpik; przebieg jest zwykle burzliwy, z objawami ogólnymi i postępującym wyniszczeniem; trudności może sprawiać różnicowanie z anaplastycznym chłoniakiem wielkokomórkowym (ALCL).

2) HL nieklasyczny – guzkowy z przewagą limfocytów (nodular lymphocyte- predominant HL – NLPHL) – stanowi kilka procent przypadków HL, występuje głównie (70%) u młodych mężczyzn, lokalizuje się w węzłach chłonnych obwodowych, przebiega zwykle bardzo powoli, przez wiele lat bez klinicznej progresji choroby; wznovy (powstające w sposób nieciągły z ogniska pierwotnego u 15-38% chorych) dobrze poddają się leczeniu; czasem współistnieje z chłoniakiem nie-Hodgkina z komórek B.

Źródło: AWA OT.4221.51.2021,

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/166/RPT/OT%204221.51.2021_niwolumab_zmiany_PL_B_100.pdf

W tabeli poniżej przedstawiono aktualnie obowiązującą klasyfikację stopnia zaawansowania chłoniaków pierwotnie węzłowych. Stopnie zaawansowania I i II bez zmiany bulky uznaje się za stadium ograniczone choroby, natomiast stopnie III i IV to stadium zaawansowane. Stopień II ze zmianą bulky jest uważany za chorobę ograniczoną lub zaawansowaną zależnie od typu histologicznego chłoniaka i liczby czynników rokowniczych.

Tabela 5. Klasyfikacja stopnia zaawansowania chłoniaków pierwotnie węzłowych według klasyfikacji z Lugano

Stopień	Zmiany węzłowe	Zmiany pozawęzłowe
Ograniczony		

¹ Wniosek dotyczył stosowania leku Adcetris u wcześniej nieleczonych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7560-154-2021-zlc>

Stopień	Zmiany węzłowe	Zmiany pozawęzłowe
I	Jeden węzeł chłonny lub grupa węzłów przyległych	Pojedyncza zmiana pozawęzłowa bez zajęcia węzłów chłonnych
II	Dwie lub więcej grup węzłowych po tej samej stronie przepony	Stopień I lub II dla zmian węzłowych z ograniczonym umiejscowieniem pozawęzłowym przez ciągłość
II masywny*	Stopień II, jak wyżej, ze zmianą masywną	Nie dotyczy
Zaawansowany		
III	Węzły po obu stronach przepony; węzły powyżej przepony i zajęcie śledziony	Nie dotyczy
IV	Dodatkowe zajęcie narządu pozalimfatycznego niesąsiadującego z zajętymi węzłami chłonnymi	Nie dotyczy
Uwagi: Zaawansowanie choroby jest oceniane w PET-CT w przypadku chłoniaków awidnych i w CT w przypadku chłoniaków nieawidnych. Migdałki, pierścień Waldeyera i śledzionę uznaje się za tkankę limfatyczną		

* stopień II ze zmianą masywną (bulky) uważa się za chorobę ograniczoną lub zaawansowaną zależnie od typu histologicznego chłoniaka i liczby czynników rokowniczych

PET (pozyton emission tomography) — pozytonowa tomografia emisyjna; CT (computed tomography) — tomografia komputerowa

Źródło: PTOK 2020

Czynniki predykcyjne i prognostyczne

Najważniejszym czynnikiem rokowniczym w HL jest stopień zaawansowania choroby. Dla stadiów wczesnych opracowano dodatkowe czynniki prognostyczne przedstawione w tabeli poniżej. Zgodnie z nimi wyróżnia się trzy grupy rokownicze (postaci wczesnej o korzystnym rokowaniu, postaci wczesnej o niekorzystnym rokowaniu oraz postaci zaawansowanej). Niektóre ośrodki, planując terapię u chorych w stadiach wczesnych z chorobą bulky, stosują protokoły jak w przypadku stadiów zaawansowanych.

Tabela 6. Grupy chorych na chłoniaka Hodgkina (HL) zależnie od stopnia zaawansowania i czynników rokowniczych zgodnie z kryteriami zaproponowanymi przez EORTC, GELA i GHSG

Grupa chorych	EORTC/GELA	GHSG
Z wczesną postacią HL o korzystnym rokowaniu bez czynników ryzyka	CS I–II bez czynników ryzyka (nadprzeponowa)	CS I–II bez czynników ryzyka
Z wczesną postacią HL o niekorzystnym rokowaniu z czynnikami ryzyka (pośrednia)	CS I–II z ≥ 1 czynnikiem ryzyka (nadprzeponowa)	CS I, IIA z ≥ 1 czynnikiem ryzyka CS IIB z C/D, ale bez A/
Z zaawansowaną postacią HL	CS III–IV	CS IIB z A/B CS III–IV
Czynniki ryzyka dla wczesnych postaci	<ul style="list-style-type: none"> • Duże śródpiersie • Wiek ≥ 50 lat • Podwyższony OB. • Zajęcie ≥ 4 regionów 	<ul style="list-style-type: none"> • Duże śródpiersie • Lokalizacja pozawęzłowa • Podwyższony OB. • Zajęcie ≥ 3 regionów

CS – (clinical stage) stopień zaawansowania klinicznego, EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer, GELA – Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte, GHSG – German Hodgkin Lymphoma Study Group, OB — odczyn Biernackiego

U chorych z zaawansowaną postacią HL dodatkowym narzędziem rokowniczym okazał się Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny (IPS, International Prognostic Score). Uwzględnia on siedem czynników rokowniczych: stężenie albumin w surowicy <40 g/l, stężenie hemoglobiny $<10,5$ g/d, płeć męska, wiek >45 lat, IV stadium zaawansowania, liczba leukocytów >15 G/l, liczba limfocytów, $<0,6$ G/l lub 8% wartości leukocytozy.

Obecność każdego z nich niezależnie wiąże się z krótszym o około 8% czasem wolnym od progresji choroby (PFS, progression-free survival) i całkowitym czasem przeżycia (OS, overall survival). Zgodnie z IPS chorych klasyfikuje się do dwóch grup rokowniczych — niskiego (≤ 2 niekorzystne czynniki) oraz wysokiego ryzyka (>2 niekorzystne czynniki). Obecnie praktyczne zastosowanie IPS wydaje się ograniczone. Coraz większe znaczenie prognostyczne zyskuje natomiast badanie PET — w zaawansowanym HL dodatni wynik badania PET wykonany po 2 cyklach ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) jest niezależnym od IPS niekorzystnym czynnikiem prognostycznym. Ze względu na niekorzystne rokownicze znaczenie dodatniego wyniku badania PET po 2 cyklach chemioterapii (CHT) istnieją obecnie przesłanki, aby u tych chorych we wczesnych stadiach leczonych według schematu ABVD rozważyć intensyfikację leczenia zgodnie

ze schematem BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon) w dawkach eskalowanych (BEACOPPesc, BEACOPP escalated) z następującą radioterapią (RTH, radiotherapy).

Źródło: Raport nr: OT.4221.51.2021,
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/166/RPT/OT%204221.51.2021_niwolumab_zmiany_PL_B_100.pdf

Etiologia

Etiologia choroby nie jest znana. Jako potencjalne czynniki etiologiczne bierze się pod uwagę m.in.:

- 1) zakażenia wirusowe: EBV, HTLV-I, HTLV-II, HHV-6, HIV, CMV;
- 2) promieniowanie jonizujące;
- 3) immunosupresję.

Istnieje predyspozycja genetyczna – ryzyko zachorowania u osób blisko spokrewnionych jest zwiększone 3-5-krotnie, u rodzeństwa tej samej płci – 10-krotnie, a u bliźniąt jednojajowych ~100-krotnie, w porównaniu z bliźniętami dwujajowymi i populacją ogólną. Sugeruje się, że powstanie nowotworowego klonu w HL jest bezpośrednio konsekwencją utraty supresyjnego działania genu TP53 na wzrost komórek. Komórki nowotworowe HRS wywodzą się z komórek B z centrów rozrodczych, węzłów chłonnych. Charakteryzują się zaburzeniami molekularnymi prowadzącymi do unikania przez nie apoptozy i do ich klonalnej proliferacji. Znaczenie w patogenezie HL mają niektóre cytokiny wytwarzane przez komórki nowotworowe (m.in. IL-1, IL-2, TNF- α , IL-5, IL 6, IL-7, IL-8, IL-9), które nie tylko wpływają na charakter komórek odczynowych, ale także warunkują występowanie niektórych objawów klinicznych.

Źródło: AWA OT.4221.51.2021,
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/166/RPT/OT%204221.51.2021_niwolumab_zmiany_PL_B_100.pdf

Epidemiologia

HL stanowi 0,5% wszystkich nowotworów złośliwych; zachorowalność roczną szacuje się na 1,9/100 000 i jest nieco wyższą wśród mężczyzn niż kobiet (oprócz NSCHL), natomiast współczynnik umieralności wynosi 0,4/100 000. W Polsce odnotowuje się ~800-1000 nowych zachorowań rocznie.

Źródło: Szczeklik 2021

Rokowanie

Przy stosowaniu współczesnych strategii leczenia 80–90% chorych na HL zostaje trwale wyleczonych. U 10% chorych we wczesnych i u 25–30% w zaawansowanych stadiach choroby dochodzi do nawrotu lub oporności na leczenie. Wieloletnie przeżycia całkowite w grupie chorych po auto-HCT wynoszą ~50%.

Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.14>.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Opinie ekspertów

W ramach prac otrzymano 1 opinię ekspercką: od prof. dr hab. n. med. Lidii Gil, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii. Liczebność populacji spełniającej kryteria włączenia do projektu programu lekowego wskazana przez prof. dr hab. n. med. Lidię Gil wynosi 150 pacjentów.

Tabela 7. Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej na podstawie opinii eksperckich

Wskazanie	Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii		
	Obecna liczba chorych	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Pacjenci w wieku ≥ 18 r.ż. z chłoniakiem Hodgkina	1 200	800	15%
Pacjenci w wieku ≥ 18 r.ż. z nieleczonym uprzednio chłoniakiem Hodgkina	800		20%
Pacjenci w wieku ≥ 18 r.ż. z nieleczonym uprzednio chłoniakiem Hodgkina w IV stadium zaawansowania choroby	200		80%
Pacjenci spełniający kryteria włączenia do projektu programu lekowego: „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka HODGKINA (ICD-10: C81)” w części dot. nieleczzonego uprzednio chłoniaka Hodgkina (I linia leczenia	150		100%
Źródło	<i>Szacunki własne</i>		

Dane epidemiologiczne

Zgodnie z danymi KRN w 2020 r. (data dostępu: 7.08.2023 r.) odnotowano 684 zachorowania oraz 197 zgonów z powodu chłoniaka Hodgkina, klasyfikowanego według rozpoznania (ICD-10: C81), niezależnie od wieku.

Dane NFZ

Według danych NFZ liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C81 (wraz z podkodami) wyniosła 9 121 w 2018 r., 9 173 w 2019 r., 8 552 w 2020 r., 8 762 w 2021 r. i 8 122 w 2022 roku (dane do 10.2022). W oparciu o powyższe dane nie jest możliwe oszacowanie populacji docelowej ze względu na fakt, że proponowany program lekowy dodatkowo zawęży populację kryteriami włączenia/wyłączenia.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów w latach 2018-2022 w oparciu o dane NFZ.

Tabela 8 Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ – liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C81 (wraz z podkodami), w rozbiciu na podkody

Rozpoznanie główne i/lub współistniejące ICD-10*	Lata				
	2018	2019	2020	2021	do 10.2022
C81 wraz z podkodami	9 121	9 173	8 552	8 762	8 122
C81	5 646	5 597	5 101	5 169	4 532
C81.0	709	725	714	737	718
C81.1	3 479	3 543	3 472	3 638	3 454
C81.2	471	496	508	499	454
C81.3	72	53	71	67	66
C81.7	219	255	273	325	261
C81.9	1 847	1 839	1 627	1 614	1 461

* C81 Ziarnica złośliwa [choroba Hodgkina], C81.0 Przewaga limfocytów, C81.1 Stwardnienie guzkowe, C81.2 Postać mieszanokomórkowa, C81.3 Zanik limfocytów, C 81.7 Inna postać ziarnicy złośliwej, C81.9 Ziarnica złośliwa, nieokreślona

Poniższa tabela przedstawia liczbę pacjentów oraz koszty terapii brentuksymabem wedotyny w programie lekowym B.77. Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (dane przekazane w piśmie NFZ do MZ w ramach opinii w sprawie wniosku dla leku Adcetris). W 2022 r. brentuksymab wedotyny w leczeniu opornego lub nawrotowego chłoniaka Hodgkina w ramach PL B.77 otrzymało [] pacjentów.

Tabela 9 Liczba pacjentów oraz koszty terapii brentuksymabem wedotyny w programie B.77 w latach 2021-2023.

Rok realizacji	Liczba pacjentów	Wartość rozliczonych jednostek rozliczeniowych za substancję czynną /PLN
2021	[]	[]
2022	[]	[]
2023*	[]	[]

* dane obejmują okres od stycznia do kwietnia 2023 r.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów dorosłych z rozpoznaniem ICD-10: C81 (wraz z podkodami), u których w latach 2018-2022 (dane NFZ do 10.2022 r.) zastosowano schematy: ABVD, AVD oraz BEACOPP, bez rozróżnienia na linie leczenia.

Liczba pacjentów dorosłych z rozpoznaniem ICD-10: C81 (wraz z podkodami) zgodnie z danymi NFZ w 2022 r. (dane do 10.2022 r.), u których zrefundowano schemat ABVD wyniosła 677 pacjentów, natomiast w 2021 r. 645 pacjentów. Należy jednak podkreślić, że dane NFZ nie uwzględniają winblastyny, gdyż zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r.² winblastyna nie podlega refundacji. Biorąc pod uwagę powyższe prawdopodobnym jest, że koszty zakupu winblastyny pokrywane są przez świadczeniodawcę.

Schemat AVD w 2022 r. (do października) zrefundowano u 14 pacjentów, a w 2021 r. u 175 pacjentów. Natomiast schemat BEACOPP w 2022 r. (do października) zrefundowano u 66 pacjentów, a w 2021 r. u 88 pacjentów.

Tabela 10 Liczebność populacji wg danych NFZ – liczba pacjentów dorosłych z rozpoznaniem ICD-10: C81 wraz z podkodami stosujących poszczególne schematy leczenia

Schemat	2018	2019	2020	2021	2022**
ABVD*	840	700	499	645	677
AVD*	30	162	327	175	14
BEACOPP	106	76	59	88	66

* powyższe dane NFZ nie uwzględniają winblastyny, gdyż zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r. winblastyna nie podlega refundacji.

**do 10.2022

ABVD – doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna; AVD – doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna; BEACOPP – bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 4.08.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z chłoniakiem Hodgkina, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii. Przeszukano następujące źródła:

- strony internetowe wybranych polskich organizacji:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>),
 - Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>),
- strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:

² <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-27-grudnia-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2019-r>

- European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>),
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>),
- American Society of Hematology (ASH) (<https://www.hematology.org/>)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) (<https://www.asco.org/>),
- American Journal of Managed Care (<https://www.ajmc.com/>),
- Cancer Therapy Advisor (<https://www.cancertherapyadvisor.com/>)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://nice.org.uk/>),
- National Cancer Institute (NCI) (<https://www.cancer.gov/>),
- European Organization for Research and Treatment of Cancer (<https://www.eortc.org/guidelines/>),
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>),
- Guidelines International Network (G-I-N) (<https://g-i-n.net/>).

Korzystano również z wyszukiwarki Google. Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych opublikowanych w latach 2018-2023.

Odnaleziono 8 dokumentów wytycznych dotyczących I linii leczenia dorosłych pacjentów z chłoniakiem Hodgkina: Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 r. (PTOK), National Comprehensive Cancer Network z 2023 r. (NCCN), European Society for Medical Oncology z 2018 r. (ESMO), British Society for Haematology (BSH) z 2022 r., Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) z 2020 r., Pan London 2020, zalecenia konsensusu ekspertów Relecom z 2020 r. i wytyczne panelu ekspertów z 2022 r. (Szwajcaria).

Wytyczne w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w stadiach zaawansowanych choroby rekomendują stosowanie schematów ABVD i alternatywnie BEACOPPesc u chorych do 60 r.ż. (PTOK 2020, NCCN 2023, ESMO 2018, BSH 2022, konsensus Relecom 2020, panel Szwajcaria 2022), a następnie zależnie od wyniku PET u chorych z negatywnym wynikiem badania po 2 cyklach ABVD zaleca się podanie kolejnych 4 cykli AVD (zalecenia Pan London 2020 i BSH 2020, według PTOK 2020, NCCN 2023, ESMO 2018 i panel Szwajcaria 2022 zwłaszcza u starszych pacjentów). U chorych z dodatnim wynikiem PET2 zaleca się intensyfikację leczenia, podając dodatkowo kilka cykli BEACOPPesc (PTOK 2020, NCCN 2023, ESMO 2018, Pan London 2020, BSH 2022).

PTOK 2020 wskazuje, że BEACOPPesc wykazuje przewagę nad ABVD w odniesieniu do OS chorych. Schemat BEACOPPesc nie powinien być jednak stosowany u pacjentów powyżej 60. roku życia ze względu na dużą toksyczność hematologiczną (PTOK 2020, NCCN 2023, ESMO 2018).

Według NCCN 2023, konsensusu Relecom 2020 i konsensusu Szwajcaria 2022 wśród preferowanych opcji obok ABVD i BEACOPPesc jest także brentuksymab wedotyny w skojarzeniu z AVD (stosowany wg NCCN 2023 ostrożnie u pacjentów w wieku >60 lat; przeciwwskazany u osób z neuropatią). Wytyczne PTOK 2020 i ESMO 2018 wskazują, że terapia złożona z sześciu cykli AVD w skojarzeniu z brentuksymabem wedotyny (A) wydłuża zmodyfikowany PFS w porównaniu ze standardowym schematem ABVD, leczenie skojarzone A-AVD jest jednak związane ze zwiększoną toksycznością hematologiczną i neuropatią. ESMO 2018 uważa, że z tego względu wymagana jest dłuższa obserwacja, aby wyciągnąć ostateczne wnioski dotyczące stosowania wspomnianego schematu. Według BSH 2022 możliwe jest zastąpienie bleomycyny w schemacie ABVD brentuksymabem wedotyny, jednak nie wskazano takiego postępowania jako preferowane.

Panel Szwajcaria 2022 wskazał także w leczeniu I linii zaawansowanego chłoniaka Hodgkina skojarzenie brentuksymabu wedotyny z ECADD (BrECADD) jako alternatywny dla BEACOPPesc z uwagi na jego toksyczność.

Wytyczne SITC 2020 jako zalecane schematy pierwszoliniowe wymieniają natomiast ABVD i brentuksymab wedotyny w skojarzeniu z AVD.

W przypadku pacjentów starszych (powyżej 60 r.ż.) wytyczne wskazują, że stosowanie ABVD (PTOK 2020, Pan London 2020) lub BEACOPP (PTOK 2020) wiąże się ze znaczną toksycznością i krótką medianą PFS, stąd zaleca się w ich przypadku rozważenie zastosowania według PTOK 2020 schematu PVAG (prednizon, winblastyna, adriamycyna, gemcytabina) lub według PTOK 2020 i Pan London 2020 schematu VEPEMB (winblastyna, cyklofosamid, prednizolon, prokarbazyna, etopozyd, mitoksantron) czy też ChIVPP (BSH 2022, Pan London 2020). Według innych zaleceń rekomendowane opcje leczenia w tej populacji to A(B)VD (NCCN 2023, ESMO 2018, Pan London 2020, BSH 2022), alternatywnie brentuksymab wedotyny z AVD

(NCCN 2023, Panel Szwajcaria 2022) lub brentuksymab wedotyny z dakarbazyną (NCCN 2023) albo schemat CHOP (NCCN 2023, BSH 2022) czy też ACOPP (BSH 2022).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2020 (Polska)</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	Rekomendacje polskie
	<p><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w chłoniaku Hodgkina.</u></p> <p>Leczenie pierwszej linii</p> <p>Najważniejszym czynnikiem w planowaniu leczenia jest stadium zaawansowania choroby z uwzględnieniem czynników prognostycznych. Wszyscy pacjenci, niezależnie od stadium i rokowania, powinni być poddani terapii z intencją wyleczenia. (...) Leczenie pierwszego rzutu obejmuje dwa schematy: ABVD i BEACOPPesc.</p> <p><u>Chorzy w stadiach zaawansowanych (CS IIB z czynnikami ryzyka a/b, CS III–IV wg GHSG)</u></p> <p>W leczeniu stadiów zaawansowanych stosuje się chemioterapię według protokołu ABVD 6–8 cykli z radioterapią na zmiany resztkowe (IA). Alternatywnie u chorych do 60. roku życia można zastosować 6 cykli BEACOPPesc z radioterapią na zmiany resztkowe PET(+) o wielkości powyżej 2,5 cm (IA).</p> <p>W terapii zależnej od PET u chorych z negatywnym wynikiem badania (≤ 3 pkt. w skali Deauville) po 2 cyklach ABVD zaleca się podanie kolejnych 4 cykli AVD (ABVD bez bleomycyny). Postępowanie takie należy szczególnie rozważyć u pacjentów starszych oraz u osób obciążonych czynnikami ryzyka wystąpienia toksyczności płucnej. U chorych z dodatnim wynikiem PET2 należy intensyfikować leczenie, podając dodatkowo 4 cykle BEACOPPesc. Dopuszczalne jest także kontynuowanie terapii ABVD do 6 cykli. Liczne analizy retrospektywne wskazują, że u chorych w stadiach zaawansowanych leczonych ABVD z PET2(+) ryzyko niepowodzenia jest bardzo wysokie (72–87%). Wczesna eskalacja leczenia za pomocą BEACOPPesc pozwala w tej niekorzystnej rokowniczo grupie na uzyskanie PFS powyżej 60%. W dostępnych publikacjach wyniki leczenia eskalującego porównuje się z wynikami grup historycznych lub badań retrospektywnych. Jednak mimo braku badań randomizowanych wydaje się, że rokowanie u chorych PET2(+), którzy mieliby kontynuować leczenie ABVD, jest na tyle złe, że uzasadnia rozważenie chemioterapii eskalującej (IIB).</p> <p>Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie według schematu BEACOPPesc, po osiągnięciu negatywizacji PET2 (≤ 2 pkt. w skali Deauville) mogą otrzymać dodatkowo tylko 2 kolejne cykle BEACOPPesc. Zmniejszenie liczby cykli BEACOPPesc do łącznie 4 obniża ryzyko toksyczności bez pogorszenia skuteczności. Jednak chorzy PET2(+) (≥ 3 pkt. w skali Deauville) powinni kontynuować leczenie do 6 cykli BEACOPPesc.</p> <p>W metaanalizie obejmującej ponad 10 tys. pacjentów wykazano, że w leczeniu pierwszej linii zaawansowanych postaci HL BEACOPPesc wykazuje przewagę nad ABVD w odniesieniu do OS chorych. Schemat BEACOPPesc nie powinien być jednak stosowany u pacjentów powyżej 60. roku życia ze względu na dużą toksyczność hematologiczną (IIA). Ostatecznie przy wyborze terapii należy wziąć pod uwagę, że wprawdzie BEACOPPesc pozwala na lepszą kontrolę choroby niż ABVD, to jednak wiąże się z większą toksycznością hematologiczną, ryzykiem wtórnych zespołów mielodysplastycznych/ostrych białaczek oraz bezpłodności. Mimo braku badań prospektywnych chorzy z wyższym wskaźnikiem IPS, ze względu na wyższe ryzyko wznowy, wydają się dobrymi kandydatami do zastosowania BEACOPPesc (IIB).</p> <p>Ostatnio wykazano, że skojarzona terapia złożona z sześciu cykli AVD z brentuksymabem vedotin wydłuża zmodyfikowany PFS w porównaniu ze standardowym schematem ABVD. Leczenie skojarzone było jednak związane ze zwiększoną toksycznością hematologiczną i neuropatią.</p> <p>Radioterapia w leczeniu zaawansowanych postaci HL jest stosowana na zmiany resztkowe PET(+) w dawce 30–36 Gy (IA).</p> <p><u>Leczenie starszych pacjentów</u></p> <p>Pacjenci powyżej 60. roku życia stanowią około 20% populacji chorych na HL. Chemioterapia według protokołu ABVD lub BEACOPP wiąże się u nich ze znaczną toksycznością. W planowaniu leczenia należy uwzględnić wiek biologiczny pacjenta i obecność schorzeń współistniejących. W retrospektywnej analizie Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG, Polish Lymphoma Research Group) starszych pacjentów z HL, leczonych głównie ABVD, wykazano, że mediana PFS w grupie wiekowej 60–69 lat wynosi 22 miesiące, natomiast u chorych w wieku 70 lat i starszych — tylko 16 miesięcy. Wyniki te są jeszcze gorsze u pacjentów z chorobami serca, u których mediana PFS wynosiła jedynie 9 miesięcy. Toksyczność ABVD w tej populacji sprawia, że konieczne jest nowe podejście do leczenia starszych pacjentów. Brakuje badań randomizowanych w tej populacji. Protokół PVAG (prednizon, winblastyna, adriamycyna, gemcytabina) pozwala na uzyskanie CR wynoszącego 78% u starszych chorych (IIB). Natomiast zastosowanie protokołu VEPEMB (winblastyna, cyklofosfamid, prednizon, prokarbazyna, etopozyd, mitoksantron) umożliwia osiągnięcie 74% u tych pacjentów (IIB).</p> <p><u>Poziomy jakości dowodów naukowych:</u></p> <p>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</p> <p>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce B — Wskazania prawdopodobne i potencjał C — Wskazania określane indywidualnie
Rekomendacje zagraniczne	
<p>NCCN 2023 (USA)</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p><u>Leczenie I rzutu klasycznego HL o III-IV stopniu zaawansowania* (chorzy w wieku <60 lat)</u></p> <p>Preferowane opcje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferowana opcja: 2 cykle ABVD (kategoria 1), następnie badanie FDG-PET/TK i w zależności od wyników badania: <ul style="list-style-type: none"> ○ 1-3 w skali Deauville: 4 cykle AVD, ○ 4-5 w skali Deauville: 3 cykle BEACOPPesc, ponowne badanie FDG-PET/TK i w zależności od wyników badania: <ul style="list-style-type: none"> • 1-3 w skali Deauville: 1 cykl BEACOPPesc ± ISRT • 4-5 w skali Deauville: biopsja; wynik negatywny biopsji - 1 cykl BEACOPPesc ± ISRT, wyn k pozytywny biopsji – wdrożenie II linii leczenia CHL (nawracająca postać CHL); <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 cykli brentuksymabu vedotin (BV) + AVD (kategoria 1) (stosowany ostrożnie u pacjentów w wieku >60 lat; przeciwwskazany u osób z neuropatią), następnie badanie FDG-PET/TK i w zależności od wyników badania: <ul style="list-style-type: none"> ○ 1-3 w skali Deauville: kontrola i monitorowanie po zakończeniu leczenia, ○ 4-5 w skali Deauville: biopsja i w zależności od wyniku biopsji: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Wynik negatywny: kontrola i monitorowanie po zakończeniu leczenia, ✓ Wynik pozytywny: wdrożenie II linii leczenia CHL (nawracająca postać CHL); <p>lub</p> <p>Przydatne w pewnych okolicznościach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 cykle BEACOPPesc (u wybranych pacjentów, jeśli międzynarodowy wynik prognostyczny (IPS) ≥4, w wieku <60 lat), następnie badanie FDG-PET/TK i w zależności od wyn ków badania: <ul style="list-style-type: none"> ○ 1-3 w skali Deauville: <ul style="list-style-type: none"> ✓ 2 cykle BEACOPPesc (łącznie 4), następnie kontrola i monitorowanie po zakończeniu leczenia lub ✓ 4 cykle A(B)VD, następnie kontrola i monitorowanie po zakończeniu leczenia, ○ 4-5 w skali Deauville: w zależności od wyniku biopsji: <ul style="list-style-type: none"> a) Wynik negatywny: 2 cykle BEACOPPesc (łącznie 4), ponowne badanie FDG-PET/TK i w zależności od wyników badania: <ul style="list-style-type: none"> - 1-3 w skali Deauville: 2 cykle BEACOPPesc (łącznie 6) ± ISRT, następnie kontrola i monitorowanie po zakończeniu leczenia, - 4-5 w skali Deauville: biopsja i w zależności od wyn ku biopsji: negatywny - 2 cykle BEACOPPesc (łącznie 6) ± ISRT, następnie kontrola i monitorowanie po zakończeniu leczenia; pozytywny: wdrożenie II linii leczenia CHL (nawracająca postać CHL), b) Wynik pozytywny: wdrożenie II linii leczenia CHL (nawracająca postać CHL). <p>* Zindywidualizowane leczenie może być konieczne u pacjentów w wieku powyżej 60 lat oraz u pacjentów z chorobami współistniejącymi.</p> <p><u>Postępowanie u chorych w wieku > 60 lat</u></p> <p>CHL u starszych dorosłych pacjentów wiąże się z gorszymi wynikami choroby. Standardowe schematy chemioterapii wiążą się ze zmniejszeniem dawki, toksycznością leczenia i śmiertelnością związaną z leczeniem u starszych pacjentów. Istnieją ograniczone prospektywne dane oceniające alternatywne terapie dla standardowych terapii dla pacjentów >60 lat. Wybór standardu kontra alternatywnej terapii pierwszego rzutu u pacjenta w wieku >60 lat powinna opierać się na ocenie klinicznej i mieć na celu minimalizację toksyczności przy jednoczesnej maksymalizacji skuteczności.</p> <p>W celu zmniejszenia/zminimalizowania toksyczności u pacjentów w wieku powyżej 60 lat należy rozważyć schematy leczenia wymienione poniżej. (te schematy nie zostały poparte dowodami).</p> <p>Chorzy w stadium I-II o niepomyślnym rokowaniu <u>lub w stadium III-IV:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ A(B)VD (2 cykle), a następnie AVD (4 cykle) gdy wynik FDG-PET jest ujemny po 2 cyklach ABVD. ○ Pacjenci z dodatnim wynikiem badania FDG-PET po 2 cyklach ABVD wymagają indywidualnego leczenia. ○ Brentuksymab vedotin, następnie AVD, a następnie warunkowo brentuksymab vedotin u odpowiadających pacjentów z CR lub PR. ○ Brentuksymab vedotin + dakarbazyna. ○ CHOP (6 cykli) ± ISRT.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Bleomycynę należy stosować ostrożnie, ponieważ może nie być tolerowana przez pacjentów w wieku powyżej 60 lat i nie należy jej stosować dłużej niż przez 2 cykle. Zalecany jest udział w badaniu klinicznym. Sama ISRT jest opcją, gdy terapia systemowa nie jest uważana za możliwą do zastosowania lub bezpieczną.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>1 – oparte na dowodach wysokiej jakości, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa. 2A – w oparciu o dowody niższej jakości, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa. 2B – w oparciu o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus, że interwencja jest właściwa. 3 – w oparciu o dowody dowolnej jakości, brak konsensusu co do tego, czy interwencja jest właściwa.</p>
<p>ESMO 2018 Europa Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p><u>Leczenie I rzutu zaawansowanego HL</u></p> <p>Zaawansowany HL jest zwykle leczony wyłącznie chemioterapią. Dodatkowa RT jest ograniczona do pacjentów z chorobą resztkową po chemioterapii. Pacjenci <60 lat leczeni są 6 cyklami ABVD lub 4-6 cyklami BEACOPPesc, następnie opcjonalnie lokalnie RT na zmiany resztkowe [I, A]. Po dwóch cyklach ABVD należy rozważyć pominięcie bleomycyny w cyklach 3–6 w przypadku ujemnego tymczasowego PET, zwłaszcza u chorych w podeszłym wieku i u osób ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia toksyczności płucnej [I, A]. Pacjenci z zaawansowanym HL, którzy mają dodatni tymczasowy PET po dwóch cyklach ABVD, mają lepsze rokowanie po przejściu z ABVD na protokoły bardziej intensywne BEACOPPesc [II, B].</p> <p>Po dwóch cyklach BEACOPPesc pacjenci z ujemnym wynikiem badania PET mogą bezpiecznie otrzymać tylko dwa cykle więcej w porównaniu z pacjentami z dodatnim wynikiem badania PET, którzy potrzebują czterech cykli więcej [I, A]. Ponadto RT można ograniczyć do pacjentów z chłoniakiem resztkowym PET-dodatnim po czterech lub sześciu cyklach BEACOPPesc [I, A]. U pacjentów > 60 lat nie należy stosować schematu BEACOPP, ponieważ w tej grupie wiekowej obserwuje się zwiększoną śmiertelność związaną z leczeniem [II, A]. Chemioterapia oparta na ABVD reprezentuje standard opieki nad starszymi pacjentami z HL, którzy są w wystarczająco dobrym stanie ogólnym, aby otrzymać wielolekową chemioterapię. Jednak ze względu na toksyczność wywołaną bleomycyną obserwowaną u starszych osób otrzymujących więcej niż dwa cykle ABVD, należy odstawić bleomycynę po drugim cyklu chemioterapii w tej grupie chorych [III, B–C]. Wyniki niedawno przeprowadzonego randomizowanego badania klinicznego wykazały poprawę zmodyfikowanego 2-letniego PFS po sześciu cyklach brentuksymabu vedotin w skojarzeniu z AVD (A-AVD) w porównaniu ze standardowym ABVD. Jednak A-AVD wiązało się ze zwiększoną częstością neuropatii i toksyczności hematologicznej. W związku z tym wymagana jest dłuższa obserwacja, aby wyciągnąć ostateczne wnioski dotyczące schematu A-AVD [I–II, C]</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>A – silne dowody na skuteczność ze znaczną kliniczną korzyścią, silnie zalecane B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną; ogólnie zalecane C – niewystarczające dowody na skuteczność lub kliniczną korzyść nie przeważającą nad ryzykiem; opcjonalne</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>I – dowody z co najmniej 1 dużego badania RCT o wysokiej jakości lub metaanaliza z badań RCT bez heterogeniczności. II - małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z ryzykiem błędu (o niższej jakości metodycznej) lub metaanalizy takich badań lub badań z przedstawioną heterogenicznością. III – prospektywne badania kohortowe. IV - retrospektywne badania kohortowe lub badania typu „case-control”.</p>
<p>Pan London 2020 Konflikt interesów: brak informacji Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p><u>Leczenie zaawansowanego chłoniaka Hodgkina</u></p> <p>Większość pacjentów z klasycznym HL w zaawansowanym stadium jest leczona 2 cyklami ABVD, po których następuje badanie PET.</p> <p>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.</p> <p>W przypadku pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka takimi jak buky disease należy rozważyć konsolidację RT indywidualnie dla każdego przypadku, jeśli uzyskano całkowitą remisję metaboliczną. Większość pacjentów bez bulky disease na początku badania, u których wyn k badania PET jest ujemny, nie będzie wymagać RT.</p> <p>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.</p> <p>Jeśli wynik badania PET jest dodatni (wynik w skali Deauville 4-5), należy rozważyć intensyfikację do BEACOPP14 lub BEACOPPesc przez 4 cykle, z kolejnym badaniem PET po 2 cyklach, aby upewnić się, że nastąpiła odpowiedź na leczenie.</p> <p>U pacjentów leczonych BEACOPP ze słabą odpowiedzią na leczenie i z wynikiem PET równym 5 w skali Deauville należy rozważyć schematy ratunkowe u tych pacjentów (zamiast intensyfikacji do BEACOPP).</p> <p>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 bulky disease, które</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>wymagałyby rozległej RT.</p> <p>Należy rozważyć użycie dakarbazyny zamiast prokarbazyny, np. escBEACOPDac.</p> <p><u>Leczenie starszych pacjentów</u></p> <p>Podeszły wiek jest uznawany za niezależny niekorzystny czynnik prognostyczny dla cHL. 5-letnie przeżycie dla pacjentów w wieku powyżej 60 lat szacuje się na 58%. Wytyczne powołują się na wyniki badań, w których obserwowano zwiększoną toksyczność i śmiertelność związaną z leczeniem u pacjentów w wieku powyżej 60 lat leczonych ABVD w porównaniu z pacjentami w wieku poniżej 60 lat (zwiększona częstość występowania neutropenii, zakażeń i toksyczności płucnej wywołanej bleomycyną (BLT). BLT wystąpiło u 43% pacjentów w wieku ponad 60 lat otrzymujących ABVD ze śmiertelnością wynoszącą 18%. Dlatego u pacjentów powyżej 60. roku życia otrzymujących ABVD we wczesnym stadium cHL, należy unikać stosowania bleomycyny po upływie 2 cykli lub całkowicie ją pominąć.</p> <p>Wyniki innego badania wskazują, że po zastosowaniu VEPEM-B u pacjentów z zaawansowanym stadium HL 3-letni PFS i OS wyniosły odpowiednio 58% i 66%.</p> <p>Inną opcją leczenia u pacjentów w podeszłym wieku lub starszych pacjentów, którzy nie mogą przyjmować antracyklin jest schemat niezawierający antracyklin ChIVPP.</p> <p>Istnieje potrzeba przeprowadzenia badań klinicznych ukierunkowanych konkretnie na leczenie HL u starszych pacjentów. W przypadku braku dostępu do badania klinicznego, zalecenia dotyczące leczenia są uwarunkowane stanem sprawności, oceną pracy serca i układu oddechowego oraz preferencjami pacjenta.</p> <p>Brentuksymab wedotyny jest zalecany przez wytyczne w przypadku braku odpowiedzi na I linię leczenia i nawrotu choroby.</p>
	<p>Poziomy dowodów i stopnie zaleceń – brak informacji</p>
<p>BSH 2022 (Wielka Brytania)</p> <p>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p>Źródło finansowania: BSH</p>	<p><u>Leczenie pierwszej linii zaawansowanego HL (pacjenci dorośli do 60 lat)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Dorośli pacjenci w wieku do 60 lat z zaawansowanym stadium HL powinni być początkowo leczeni ABVD lub eBEACOPP z tymczasowym badaniem PET po dwóch cyklach (1A). - Wybór między ABVD i BEACOPPesc będzie zależał od szeregu czynników, w szczególności indywidualnego profilu ryzyka pacjenta i jego opinii na temat równowagi między toksycznością a skutecznością poszczególnych schematów leczenia (2B). - W przypadku pacjentów leczonych ABVD, jeśli tymczasowy PET jest ujemny (D1-3) należy pominąć bleomycynę w pozostałych cyklach leczenia (1A). U tych pacjentów korzyści z radioterapii pozostają niepewne, ale można ją rozważyć (2B). - W przypadku pacjentów leczonych ABVD, jeśli tymczasowy PET dodatni (D4-5) bez progresji, należy rozważyć intensyfikację do czterech cykli BEACOPPesc (1B). - W przypadku pacjentów leczonych ABVD, u których PET jest dodatni (D4-5), należy rozważyć radioterapię końcową leczenia (2B). - W przypadku pacjentów leczonych BEACOPPesc, jeśli tymczasowy PET jest ujemny (D1-3), należy podać tylko dwa kolejne cykle BEACOPPesc lub alternatywnie u pacjentów można deeskalować terapię stosując ABVD × 4 bez konieczności konsolidacji radioterapii (1A). - W przypadku pacjentów leczonych BEACOPPesc, jeśli tymczasowy PET jest dodatni (D4-5), pacjenci powinni ukończyć łącznie sześć cykli BEACOPPesc (1A). - U pacjentów, u których rozważa się leczenie BEACOPPesc uzasadnione jest zastąpienie dakarbazyny prokarbazyną (2B). - W przypadku wszystkich pacjentów z tymczasowym dodatnim wynikiem badania PET (D4-5) wskazane jest wykonanie badania PET pod koniec leczenia, a jeśli wynik jest pozytywny, należy rozważyć wykonanie u tych pacjentów biopsji lub skanowania interwałowego i/lub radioterapii w zależności od sytuacji klinicznej i oceny zespołu interdyscyplinarnego (1B). <p>Innym podejściem przy rozpoczynaniu leczenia od ABVD jest zastąpienie bleomycyny brentuksymabem vedotin (BV) zgodnie z badaniem ECHELON-1.</p> <p><u>Leczenie starszych pacjentów</u></p> <p>Pacjenci w podeszłym wieku powinni zostać formalnie ocenieni pod kątem zdolności do otrzymywania chemioterapii skojarzonej za pomocą narzędzia do oceny chorób współistniejących, które powinno odróżniać pacjentów „słabych” od „zdrowych” (2B).</p> <p>Pacjentom „słabym” zwykle nie należy proponować konwencjonalnej chemioterapii skojarzonej opartej na antracyklinach, a odpowiednie może być ChIVPP (2B).</p> <p>Pacjentom „zdrowym” należy zaproponować chemioterapię skojarzoną opartą na antracyklinach z radioterapią lub bez, w celu osiągnięcia całkowitej remisji (1B).</p> <p>Leczenie ABVD starszych, zdrowych pacjentów może być rozsądne, ale stosowanie bleomycyny wymaga szczególnej ostrożności i preferuje się AVD (1B).</p> <p>Ograniczenie ABVD do trzech cykli, jeśli w ten sposób uzyskuje się ujemny wynik badania PET, może być odpowiednie dla pacjentów w podeszłym wieku we wczesnym i zaawansowanym stadium choroby (2B).</p> <p>Alternatywne schematy zawierające antracykliny, w tym CHOP i ACOPP, mogą być odpowiednie dla określonych pacjentów (2B)</p>

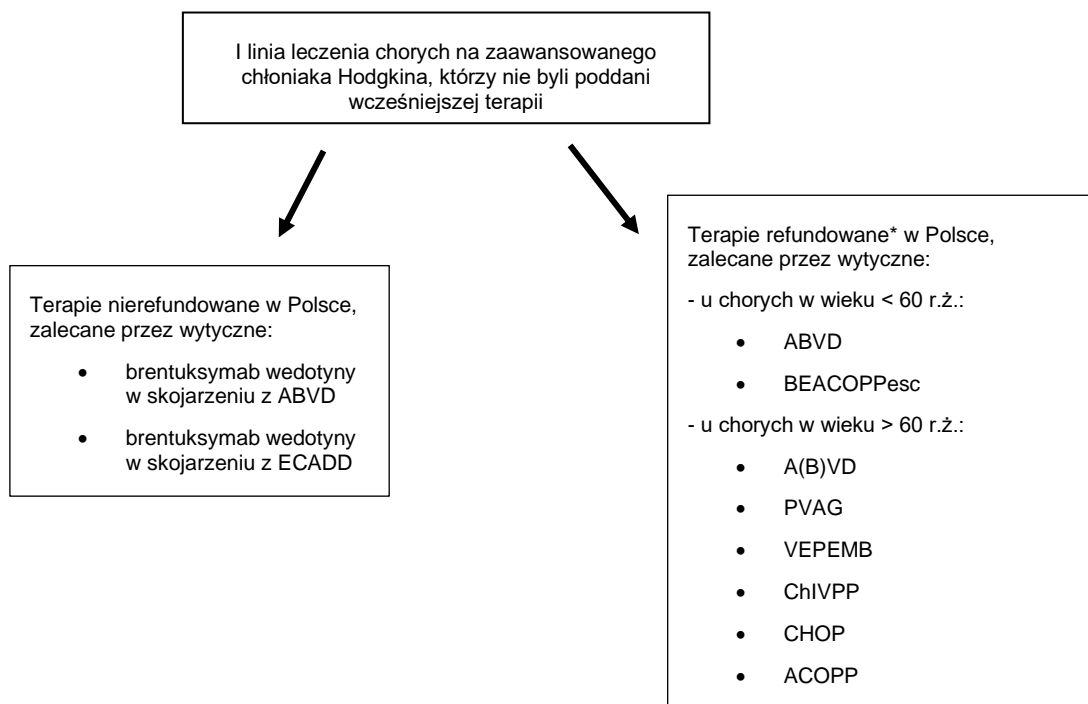
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Siła zaleceń: GRADE
<p>SITC 2020</p> <p>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p>Źródło finansowania: SITC</p>	<p>Rekomendacje odnoszą się głównie do immunoterapii w terapii chłoniaka Hodgkina</p> <p>W leczeniu pierwszego rzutu klasycznego HL w stadium III–IV panel nie osiągnął konsensusu co do jednego preferowanego schematu leczenia. Opcje leczenia obejmują ABVD i brentuksymab wedotyny w skojarzeniu z AVD.</p> <p>Siła zaleceń: wytyczne SITC dotyczące immunoterapii raka obejmują rekomendacje oparte na recenzowanej literaturze i konsensusie panelu ekspertów. Konsensus został określony jako $\geq 75\%$ zgodności wśród członków panelu.</p>
<p>Konsensus Relecom 2020 (Świat)</p> <p>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p>Źródło finansowania: wewnętrzne</p>	<p>Zalecenia w klasycznym chłoniaku Hodgkina uwzględniające poziom zasobów</p> <p>W zaawansowanej postaci choroby w zależności od dostępnych zasobów zaleca się w pierwszej linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 6 cykli ABVD (standard leczenia) - 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, dodatkowo uzupełniająca radioterapia choroby resztkowej. 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, niezbędne jest rozległe doświadczenie i odpowiednie zasoby opieki zdrowotnej, dlatego klasyfikuje się go 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 danych dot. całkowitego czasu przeżycia. Schemat BV+AVD należy jedynie traktować jako alternatywę leczenia w warunkach maksymalnych zasobów. <p>Radioterapia ma ograniczone i poddawane szeregom dyskusji wskazania w zaawansowanym cHL.</p> <p>Siła zaleceń: nie podano</p>
<p>Panel ekspertów 2022 (Szwajcaria)</p> <p>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p>Źródło finansowania: Takeda</p>	<p>Rekomendacje przedstawiciele 13 szwajcarskich ośrodków</p> <p>Najczęściej zalecanym pierwszoliniowym schematem leczenia był BEACOPPesc z deeskalacją cykli chemioterapii u pacjentów z ujemnym wynikiem PET.</p> <p>Alternatywny, wskazywany schemat pierwszego rzutu to ABVD, choć z większym odsetkiem zachowania płodności, był postrzegany jako gorszy schemat niż BEACOPPesc z uwagi na lepszy OS.</p> <p>Deeskalacja z BEACOPPesc do ABVD została zaproponowana przez niektórych ekspertów, ponieważ płodność po dwóch cyklach BEACOPPesc może zostać zachowana.</p> <p>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. W przeciwieństwie do innych badań 3 fazy dotyczących HL nie określono w badaniu dla brentuksymabu limitu wieku, ponieważ bleomycynę zastąpiono brentuksymabem wedotyny z pominięciem leku o potencjalnym toksycznym wpływie na płuca.</p> <p>BrECADD to drugi alternatywny schemat wybrany przez niektórych ekspertów w celu zmniejszenia ostrej i długoterminowej toksyczności BEACOPPesc zawierającej bleomycynę.</p> <p>Pacjenci z chorobami współistniejącymi stanowią grupę pacjentów, w której stosuje się indywidualne podejście (podanie pojedynczego leku, schemat chemioterapii, radioterapia, nowe leki, leczenie podtrzymujące).</p> <p>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) dla tych pacjentów, którzy nie są odpowiednimi kandydatami do leczenia bleomycyną oraz schemat chlorambucyl, winblastyna, prokarbazyna i prednizon (ChIVPP) u pacjentów z ciężkimi chorobami współistniejącymi.</p> <p>Siła zaleceń: nie podano</p>

Skróty: ABVD – doksorubicyna/adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna; ACOPP – doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon; BEACOPPesc – bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon; BrECADD – brentuksymab vedotin, etopozyd, cyklofosfamid, doksorubicyna, dakarbazyna, deksametazon; BSH – British Society for Haematology; ChIVPP – chlorambucyl, winblastyna, prokarbazyna, prednizon; CHOP – cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; CS – stopień zaawansowania klinicznego (ang. clinical stage); ESMO – European Society for Medical Oncology; FDG-PET/TK – pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową oparta na ocenie wychwytu znacznika $[^{18}\text{F}]$ fluorodeoksyglukozy; GHSG – German Hodgkin Lymphoma Study Group; Gy – grej (jednostka dawki pochłoniętej); HL – chłoniak Hodgkina; IFRT – zaawansowana radioterapia polowa (ang. involved-field radiation therapy); IPI – międzynarodowy indeks prognostyczny (ang. international prognostic index); IPS – Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny (ang. International Prognostic Score); ISRT – strategię radioterapii zajętej okolicy (ang. involved site radiation treatment); NCCN – National Comprehensive Cancer Network; PET – pozytonowa tomografia emisyjna (ang. position emission tomography); PFS – przeżycie bez progresji choroby (ang. progression free survival); PTOK – Polskie Towarzystwo

Onkologii Klinicznej; PVAG – prednizon, winblastyna, adriamycyna, gemcytabina; RT – radioterapia; VEPEMB – winblastyna, cyklofosfamid, prednizon, prokarbazyna, etopozyd, mitoksantron; SITC – Society for Immunotherapy of Cancer

Na poniższym diagramie zaprezentowano ścieżkę postępowania u dorosłych pacjentów w ramach I linii leczenia zaawansowanego chłoniaka Hodgkina, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii, opracowaną na podstawie wytycznych klinicznych oraz aktualnego obwieszczenia MZ³ dot. finansowania terapii w tym wskazaniu. Na diagramie znajdują się terapie, które są refundowane w Polsce na dzień 1 lipca 2023 r. Przedstawiono również umiejscowienie wnioskowanej terapii.

Rysunek 1. Postępowanie w przypadku I linii leczenia chorych na zaawansowanego chłoniaka Hodgkina, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii z uwzględnieniem umiejscowienia wnioskowanej terapii



* winblastyna wchodząca m.in. w skład schematu A(B)VD zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych od 1 stycznia 2019 r. nie podlega refundacji. Biorąc pod uwagę powyższe prawdopodobnym jest, że koszty zakupu winblastyny pokrywane są przez świadczeniodawcę

ABVD – dokсорubicyna/adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna; ACOPP – dokсорubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon; BEACOPPesc – bleomycyna, etopozyd, dokсорubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon; BrECADD – brentuksymab vedotin, etopozyd, cyklofosfamid, dokсорubicyna, dakarbazyna, deksametazon; ChIVPP – chlorambucyl, winblastyna, prokarbazyna, prednizon; CHOP – cyklofosfamid, dokсорubicyna, winkrystyna, prednizon; PVAG – prednizon, winblastyna, adriamycyna, gemcytabina; VEPEMB – winblastyna, cyklofosfamid, prednizon, prokarbazyna, etopozyd, mitoksantron

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. W ramach prac otrzymano 1 opinię ekspercką od prof. dr hab. n. med. Lidii Gil – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii.

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Szczegółowe informacje zawarto w poniższej tabeli.

³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r.

Tabela 12. Opinia eksperta klinicznego

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<i>Pomimo znacznej skuteczności terapii pierwszej linii, u chorych z zaawansowaną postacią choroby oporność lub nawrót (zwłaszcza wczesny) obserwuje się w prawie 30%. W tej grupie chorych konieczne jest zastosowanie terapii ratunkowej i ewentualnie transplantacji autologicznych komórek krwiotwórczych. Postępowanie w opornej/nawrotowej chorobie jest szczególnie trudne u chorych w podeszłym wieku.</i>
Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	1) Dostęp do leczenia BV-AVD zgodnie z ze wskazaniami rejestracyjnymi – zmniejszy to liczbę chorych z postacią oporną/nawrotową i chorych kwalifikowanych do intensywnej terapii pierwszoliniowej (BEACOPPesk) 2) Zwiększenie dostępu do chemioterapii jednodniowej 3) Zwiększenie dostępu do badania PET 4) Dostęp do konsultacji wielospecjalistycznych, zwłaszcza neurologicznej.
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	Neurotoksyczność leczenia oraz cytopenia, z którą wiąże się konieczność hospitalizacji
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	Kwalifikacja do leczenia pacjentów w I-II stopniu zaawansowania i/lub ECOG>2
Subpopulacja pacjentów, która mogłaby <u>bardziej skorzystać</u> na stosowaniu ocenianej technologii	Zgodnie z badaniem rejestracyjnym w terapii pierwszej linii najbardziej korzystają pacjenci z klasyczną postacią chłoniaka Hodgkina z postacią zaawansowaną choroby (III-IV), zwłaszcza z zajęciem ≥ 1 obszaru pozawęzłowego, wysokim IPS i młodszy niż 60 lat
Subpopulacja pacjentów, która <u>nie skorzysta</u> ze stosowania ocenianej technologii	1) BV-AVD nie jest skuteczna w nieklasycznym chłoniaku Hodgkina. 2) Trwają badania nad skutecznością leku w postaci klasycznej wczesnej.

Poniżej zaprezentowano informacje o aktualnie stosowanych technologiach oraz o technologiach, które będą stosowane w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii na podstawie opinii ekspertów.

Tabela 13. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Ekspert	Technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących	
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii
Prof. Lidia Gil, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	ABVD Standard postępowania	70%	30%
	ABVD/AVD Standard postępowania	15%	10%
	Radioterapia Standard postępowania, technologia najtańsza	5%	0%
	BEACOPP Standard postępowania, technologia najskuteczniejsza	10%	5%

ABVD – schemat chemioterapii: doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna, AVD – doksorubicyna/adriamycyna, bleomycyna, dakarbazyna, BEACOPP – bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon

Prof. Lidia Gil w swojej opinii odniosła się również do prośby MZ o ocenę, czy wymienione wskaźniki skuteczności terapii w części „Monitorowanie programu lekowego” uzgodnionego programu lekowego, tj. projektu programu lekowego B.77. „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)” z dołączoną wnioskowaną terapią, są wystarczające w celu oceny skuteczności terapii refundowanych w ramach ww. programu., a jeśli nie, to proszę o wskazanie dodatkowych wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane w przypadku ww. terapii. Pani prof. Lidia Gil odpowiedziała na powyższe pytanie twierdząco.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r.⁴ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2023, poz. 48), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu chłoniak Hodgkina są:

- w ramach chemioterapii katalog C w leczeniu choroby Hodgkina ICD-10: C81 (wraz z podkodami): siarczan bleomycyny, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, gemcytabina, hydroksykarbamid, ifosfamid, melfalan, merkaptopuryna, metotreksat, oksaliplatyna, winkrystyna, winorelbina, hydrochlorek bendamustyna oraz pleryksafor;
- w ramach katalogu C – rytuksymab we wskazaniu choroba Hodgkina, przewaga limfocytów dla podkodu: C81.0;
- w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu „nowotwory złośliwe” między innymi: azatiopryna, chlorambucyl, buprenorfina, busulfan, cyklofosfamid, prednizon, prednizolon, metylprednizolon, deksametazon, tamoksyfen, tioguanina, hydroksykarbamid.


3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla skojarzenia brentuksymabu wedotyny z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną wskazał schemat ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna). W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna)	<p>We wszystkich zidentyfikowanych wytycznych klinicznych w I linii leczenia HL w IV stopniu zaawansowania wskazywany jest schemat leczenia ABVD, a z pewnymi zastrzeżeniami również schemat eBEACOPP.</p> <p>Poza ograniczeniem wieku i międzynarodowym wynikiem prognostycznym (IPS), które w leczeniu schematem eBEACOPP powinny wynosić odpowiednio <60 lat i IPS≥4, w polskich wytycznych PTOK z 2020 roku zwraca się również uwagę na większą toksycznością hematologiczną, ryzyko wtórnych zespołów mielodysplastycznych/ostrych białaczek oraz bezpłodność związaną z leczeniem schematem eBEACOPP (PTOK 2020). U osób młodych, które kwalifikują się do leczenia BEACOPP, z uwagi na chęć posiadania potomstwa zastosowanie tego schematu może nie być odpowiednie. (...) U pacjentów w wieku ≤60 lat, którzy kwalifikują się do bardziej intensywnego leczenia, można również rozważyć schemat BEACOPP o zwiększonej dawce (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna i prednizon). Wyniki kilku badań porównujących ABVD i eBEACOPP wykazały lepszą kontrolę guza przy eskalacji BEACOPP, a metaanaliza obejmująca 9993 pacjentów wykazała również znacznie lepszy OS. Jednak biorąc pod uwagę istotną toksyczność ostrą, przy takim leczeniu musi być dostępny odpowiedni nadzór i opieka lekarza. Ponadto, schematu BEACOPP nie należy stosować u pacjentów >60. roku życia, ponieważ w tej grupie wiekowej obserwuje się zwiększoną śmiertelność związaną z leczeniem (EMA 2022).</p> <p>Zgodnie z wynikami analizy Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków, obejmującej pacjentów leczonych na zaawansowanego klasycznego chłoniaka Hodgkina w 13 polskich ośrodkach hematologicznych/onkologicznych odsetek pacjentów stosujących schemat ABVD wyniósł 85%. Analiza obejmowała 350 pacjentów w wieku >50 lat, w tym 264 z zaawansowaną postacią choroby, którzy byli leczeni w ramach badania PLRG-R9 w latach 2001-2013. Schemat BEACOPP stosowany był przez 8% pacjentów. Pozostała część przyjmowała leczenie CHOP/PVAG (3%) lub leczenie paliatywne (4%) (Wróbel 2019). W związku z powyższym, w tym danyymi zawartymi w wytycznych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, schemat BEACOPP nie będzie stanowił komparatora dla ocenianej</p>	Wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę jest zgodny z aktualną praktyką kliniczną w Polsce, jednak nie uwzględnia wszystkich możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych.

⁴ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-czerwca-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-refundowanych-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2023-r>

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	<p><i>interwencji. Badanie rejestracyjne brentuksymabu vedotin ECHELON-1 jest randomizowanym badaniem klinicznym, w ramach którego pacjenci otrzymywali schemat BV+ AVD lub schemat ABVD. Biorąc pod uwagę dostępne dowody oraz aktualną praktykę kliniczną komparatorem dla brentuksymabu vedotin powinien być schemat ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna).</i></p> 	

ABVD – schemat chemioterapii (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna); BEACOPP – schemat chemioterapii (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon); IPS – międzynarodowy wynik prognostyczn

Wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę pokrywa się z opinią eksperta ankietowanego przez Agencję: prof. dr hab. n. med. Lidii Gil, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie hematologii, która wskazała, że 70% pacjentów we wnioskowanym wskazaniu otrzymuje schemat ABVD. Wśród innych opcji terapeutycznych wymienionych przez eksperta znalazły się: schemat AVD (doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) stosowany u 15% pacjentów, schemat BEACOPP u 10% oraz radioterapia u 5%. Schemat BEACOPP wymieniany jest również przez aktualne wytyczne kliniczne PTOK 2020, NCCN 2023, BSH 2022, konsensus Relecom 2020, panel Szwajcaria 2022 oraz ESMO 2018 z taką samą siłą zaleceń jak ABVD, z zawężeniem do chorych <60 lat. Natomiast u pacjentów starszych (powyżej 60 lat) m.in. wytyczne NCCN 2023, ESMO 2018, BSH 2022 wśród opcji zalecanych wymieniają schemat ABVD (2 cykle), a następnie AVD (4 cykle, bez bleomycyny, ze względu na zwiększoną częstość występowania neutropenii, zakażeń i toksyczności płucnej wywołanej bleomycyną). Również w rekomendacji refundacyjnej HAS 2020 zwrócono uwagę na brak porównania z BEACOPP, który jest standardem leczenia we Francji. Zdaniem analityków Agencji pozostałe opcje terapeutyczne wymienione przez eksperta oraz wytyczne kliniczne (AVD i BEACOPP) powinny zostać uznane jako komparatory dodatkowe z zawężeniem do populacji w wieku <60 lat oraz ≥60 lat, z uwagi na ograniczenia stosowania części schematów w populacji osób starszych. Wnioskodawca pomimo skierowanej przez Agencję prośby wraz z pismem ws. niespełnienia wymagań minimalnych nie uwzględnił ww. schematów jako komparatory.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu wedotyny stosowanego w skojarzeniu z AVD (doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) w I linii leczenia pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w IV stadium zaawansowania ze schematem ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna).

Wnioskodawca poszukiwał badań pierwotnych i wtórnych dotyczących porównania wnioskowanej terapii z obranym komparatorem. W odpowiedzi na uwagę Agencji dot. wykluczenia z kryteriów PICO badań klinicznych jednoramiennych, badań obserwacyjnych niekontrolowanych, opisów przypadków oraz serii przypadków, wnioskodawca wyjaśnił, że nie odnalazł żadnych badań RWE obejmujących pacjentów leczonych brentuksymabem wedotyny 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 zdecydował się przedstawić wyniki odnalezionej prospektywnego badania obserwacyjnego Jona 2021 oraz 7 pojedynczych opisów przypadków pacjentów.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 15. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<i>Wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci z chłoniakiem ziarniczym (chłoniakiem Hodgkina, ang. Hodgkin's lymphoma) CD30+ w IV stadium zaawansowania choroby.</i>	<i>Niespełnienie kryteriów włączenia</i>	W proponowanym PL zawężono populację dodatkowo m.in. do pacjentów w stanie sprawności wg ECOG 0-2.
Interwencja	<i>Brentuksymab vedotin w leczeniu skojarzonym z chemioterapią (schemat AVD: doksorubicyna - A, winblastyna - V i dakarbazyna - D)</i>	<i>Niespełnienie kryteriów włączenia</i>	Brak uwag.
Komparator	<i>Schemat ABVD (doksorubicyna - A, bleomycyna - B, winblastyna - V i dakarbazyna - D)</i>	<i>Niespełnienie kryteriów włączenia, np. inny schemat leczenia niż ABVD.</i>	Komentarz w rozdz. 3.6
Punkty końcowe	<p><i>Ocena skuteczności:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>zmodyfikowany czas przeżycia wolny od progresji (mPFS),</i> • <i>odsetek całkowitej odpowiedzi i odsetek obiektywnych odpowiedzi na zakończenie leczenia,</i> • <i>odsetek całkowitej odpowiedzi na zakończenie leczenia pierwszego rzutu,</i> • <i>odsetek negatywnych wyników badania PET na zakończenie 2. cyklu leczenia,</i> • <i>czas trwania odpowiedzi,</i> • <i>czas trwania całkowitej remisji,</i> • <i>czas przeżycia wolny od choroby,</i> • <i>czas przeżycia wolny od niekorzystnych zdarzeń.</i> <p><i>Ocena bezpieczeństwa:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>raportowane w badaniu zdarzenia niepożądane.</i> 	<i>Niespełnienie kryteriów włączenia.</i>	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • <i>randomizowane badania kliniczne,</i> • <i>badania kliniczne bez randomizacji,</i> • <i>przeglądy systematyczne[^]</i> • <i>oraz w ocenie skuteczności praktycznej: badania obserwacyjne (kontrolowane)</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>badania kliniczne jednoramienne,</i> • <i>badania obserwacyjne niekontrolowane,</i> • <i>opisy przypadków, opisy serii przypadków,</i> • <i>przeglądy niesystematyczne</i> 	Brak uwag.
Stan publikacji	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Badania opublikowane w formie pełnotekstowej</i> • <i>Publikacje w języku angielskim i polskim</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>raporty badań klinicznych</i> • <i>listy do redakcji</i> • <i>doniesienia konferencyjne</i> • <i>publikacje w innych językach niż angielski i polski</i> • <i>prace opublikowane przed 2013 r. (data opublikowania badania I fazy dla brentuksymabu wedotyn)</i> 	Brak uwag.

[^] Do przeglądu badań wtórnych kwalifikowano przeglądy systematyczne (spełniające co najmniej 4 spośród 5 kryteriów Cook'a: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, a także pod warunkiem, iż miały zdefiniowane źródła danych oraz strategię wyszukiwania w co najmniej 2 bazach danych), w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo brentuksymabu wedotyny w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania.

Skróty: AVD – doksorubicyna - A, winblastyna - V i dakarbazyna – D; ABVD – doksorubicyna - A, bleomycyna – B, winblastyna - V i dakarbazyna – D; mPFS – zmodyfikowany czas przeżycia wolny od progresji;

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dokonano przeszukania baz Medline przez PubMed, EMBASE, the Cochrane Library, rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), referencji odnalezionych doniesień. Przeszukano także stronę internetową EMA oraz strony wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment), w tym NICE (National Institute for Health and Care Excellence), IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen), CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), HAS (Haute Autorité de Santé), PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) oraz Center for Reviews and Dissemination. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 13.02.2023 r. Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził przeszukanie baz po dacie złożenia wniosku (04.07.2023 r.) celem uzupełnienia analiz w odpowiedzi na pismo Agencji OT.423.1.26.2023.2.AM ws. niespełnienia wymagań minimalnych).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i populacji docelowej w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 07.08.2023 r. W wyniku wyszukiwań własnych nie odnaleziono nowych publikacji, które spełniałyby kryteria włączenia do raportu.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, randomizowane, przeprowadzone metodą grup równoległych badanie III fazy ECHELON-1 dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu wedotyny (A) w skojarzeniu z AVD (doksorubicyna, winblastyna

i dakarbazyne) (A+AVD) w I linii leczenia pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w III i IV stadium zaawansowania, w porównaniu do schematu ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyne).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań wtórnych wnioskodawca zidentyfikował 1 przegląd systematyczny Dalal 2020, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo różnych schematów chemioterapii, w tym brentuksymabem wedotyny w skojarzeniu z AVD (doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyne), schemat ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyne) i BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyne, prednizon). Populację badania stanowili nowozdiagnozowani dorośli pacjenci z chłoniakiem Hodgkina w zaawansowanym stadium HL (stadium III i IV).

W ramach analizy przedstawiono ponadto wyniki prospektywnego badania obserwacyjnego Jona 2021, do którego włączono pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina, występującym zarówno w stadium pierwotnym jak i zaawansowanym (stadia od I do IV zaawansowania choroby) oraz wyniki serii 3 przypadków oraz 7 pojedynczych opisów przypadków pacjentów leczonych w I linii schematem A+AVD z powodu zaawansowanego chłoniaka Hodgkina.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabelach poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badania ECHELON-1. Szczegółowa charakterystyka badania znajduje się w rozdz.4.2 analizy klinicznej wnioskodawcy.

Tabela 16. Skrótowa charakterystyka badania ECHELON-1 włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>ECHELON-1 (Ansell 2022, Connors 2018, Hutchings 2021, Straus 2020, Straus 2021, Evens 2022 oraz raport EMA z 2019 r., ChPL Adcetris)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Millennium Pharmaceuticals – (spółka zależna od Takeda Pharmaceuticals oraz Seattle Genetics)</p>	<p><u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe (218 ośrodków), międzynarodowe (w tym w Polsce), otwarte (lekarze i pacjenci byli świadomi przydziału do grup leczenia), randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą grup równoległych, III fazy.</p> <p><u>Hipoteza:</u> superiority.</p> <p><u>Randomizacja:</u> 1:1 ze stratyfikacją ze względu na region zamieszkania (Ameryka vs. Europa vs. Azja) oraz Międzynarodowy Wskaźnik Progностyczny IPS (niskie ryzyko 0-1 vs. pośrednie ryzyko 2-3 vs. wysokie ryzyko 4-7).</p> <p><u>Analiza danych:</u> ITT (analiza skuteczności, populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem), per protocol (analiza bezpieczeństwa, wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonego leczenia)</p> <p><u>Mediana czasu obserwacji:</u> raportowano wyniki dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mediany 2-letniej (24,6 mies., zakres: 0; 49,3 mies.), • mediany 3-letniej; • mediany 6-letniej (73 mies. (95% CI: 72,3; 73,6), zakres: 0; 100,6). <p>Pacjenci byli monitorowani w zakresie przeżycia do momentu wystąpienia zgonu</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • histologicznie potwierdzone rozpoznanie klasycznego chłoniaka Hodgkina w III lub IV stadium zaawansowania (zgodnie z 4-stopniową skalą Ann Arbour), zgodnie z aktualną klasyfikacją WHO; • brak wcześniejszego leczenia systemowego chemioterapią czy radioterapią, • stan sprawności ≤ 2 punktów według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG); • odpowiednie parametry laboratoryjne, tj. bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1500/\text{mm}^3$, liczba płytek krwi $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$, poziom hemoglobiny $\geq 8\ \text{g/dL}$ (z wyjątkiem pacjentów z zajęciem szpiku); • odpowiednie poziomy markerów czynności wątroby, tj. stężenie bilirubiny całkowitej $< 1,5$-krotność górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta) i aktywność aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparaginianowej < 3-krotność górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zajęciem wątroby); • odpowiednie poziomy markerów czynności nerek tj. poziom kreatyniny w surowicy $< 2,0\ \text{mg/dL}$ ($177\ \mu\text{mol/L}$); klirens kreatyniny lub obliczony klirens kreatyniny $> 40\ \text{ml/min}$; lub oba). <p><u>Wybrane kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chłoniak Hodgkina z przewagą limfocytów guzkowych; • obwodowa neuropatia czuciowa lub ruchowa; • znana choroba mózgu lub meningoencefalopatia (niezależnie od etiologii), w tym objawy postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej; • pojemność dyfuzyjna płuc $> 25\%$ niższa niż przewidywana wartość w zakresie normy; • wcześniejsze leczenie chemioterapią immunosupresyjną, radioterapią lub immunoterapią w ciągu 12 tyg. przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku; 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mPFS – zmodyfikowany czas przeżycia wolnego od progresji według niezależnego ośrodka kontrolnego (NKO); <p><u>Drugorzędowe wybrane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS – przeżycie całkowite; • PFS – przeżycie wolne od progresji • EFS – przeżycie wolne od zdarzeń; • DFS – przeżycie wolne od choroby; • ORR – odsetek ogólnej odpowiedzi; • DOR – czas trwania odpowiedzi; • CR – odsetek pacjentów z całkowitą remisją/odsetek odpowiedzi całkowitej na leczenie; • odsetek negatywnych wyników w drugim cyklu PET; • jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL), • profil bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>lub przez minimum 5 lat po randomizacji ostatniego pacjenta.</p> <p><u>Interwencja badana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> brentuksymab wedotyny, (A) 1,2 mg/kg (masy ciała) + AVD (doksorubicyna 25 mg/m² (pow. ciała), winblastyna 6 mg/m² (pow. ciała) i dakarbazyna 375 mg/m² (pow. ciała)). <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ABVD: bleomycyna 10 mg/m² (pow. ciała), doksorubicyna 25 mg/m² (pow. ciała), winblastyna 6 mg/m² (pow. ciała) i dakarbazyna 375 mg/m² (pow. ciała). <p>Pacjenci przyjmowali leki dożylnie w dniach 1. i 15. każdego 28-dniowego cyklu leczenia. Brentuksymab wedotyny był podawany we wlewie dożylnym trwającym 30 minut zaczynając od 1. godziny po podaniu leków AVD.</p> <p>Mediana liczby otrzymanych cykli leczenia wyniosła 6 cykli (zakres od 1 do 6 cykli).</p>	<ul style="list-style-type: none"> aktywna ogólnoustrojowa infekcja wirusowa, bakteryjna lub grzybicza wymagające antybiotykoterapii ogólnoustrojowej w ciągu 2 tyg. przed pierwszą dawką badanego leku; istotne zaburzenia układu sercowo-naczyniowego do 6 miesięcy przed przyjęciem pierwszej dawki leku. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> A+AVD: N=664, w tym 425 w IV stadium zaawansowania, ABVD: N=670, w tym 421 w IV stadium zaawansowania. <p><u>Charakterystyka pacjentów ogółem włączonych do badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> A+AVD: <ul style="list-style-type: none"> poziom sprawności wg skali ECOG: 0 (n=376, 57%), 1 (n=259, 39%), 2 (n=28, 4%); mediana wieku: 35 lat (18-82); stadium zaawansowania w momencie rozpoznania (według klasyfikacji Ann Arbor): stadium II (<1%), stadium III (36%), stadium IV (64%). ABVD: <ul style="list-style-type: none"> poziom sprawności wg skali ECOG: 0 (n=378, 57%), 1 (n=262, 39%), 2 (n=26, 4%); mediana wieku: 37 lat (18-83); stadium zaawansowania w momencie rozpoznania (według klasyfikacji Ann Arbor): stadium II (0%), stadium III (37%), stadium IV (63%); <p><u>Charakterystyka pacjentów w IV stopniu zaawansowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> A+AVD: <ul style="list-style-type: none"> poziom sprawności wg skali ECOG: 0 (n=221, 52%), 1 (n=184, 43%), 2 (n=20, 5%); mediana wieku: brak danych. ABVD: <ul style="list-style-type: none"> poziom sprawności wg skali ECOG: 0 (n=217, 52%), 1 (n=181, 43%), 2 (n=22, 5%); mediana wieku: brak danych. <p><u>Subpopulacja pacjentów w wieku ≥60 r.ż. w IV stadium zaawansowania:</u> A+AVD N=51; ABVD N=67</p>	

Skróty: A+AVD– schemat chemioterapii: brentuksymab wedotyny, doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna; ABVD – schemat chemioterapii: doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna;

W poniższych tabelach przedstawiono definicje analizowanych punktów końcowych oraz charakterystykę kwestionariuszy wykorzystanych do oceny jakości życia pacjentów w badaniu ECHELON-1.

Tabela 17 Charakterystyka analizowanych punktów końcowych w badaniu ECHELON-144 (Źródło: AKL wnioskodawcy)

Odpowiedź	Definicja
Zmodyfikowany czas przeżycia wolnego od progresji (mPFS)	<i>Zmodyfikowany czas przeżycia wolny od progresji (mPFS) według niezależnego ośrodka kontrolnego (NKO), definiowany jako czas od randomizacji do progresji choroby, zgonu lub uzyskania niepełnej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu według NKO, po którym wdrożono dalsze leczenie przeciwnowotworowe. Czasem wystąpienia zmodyfikowanego zdarzenia była data wykonania pierwszego badania PET po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu, które wykazało brak całkowitej odpowiedzi klinicznej, definiowany jako stopień 3 i wyższy według kryteriów z Deauville.</i>
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	<i>Zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu.</i>
Przeżycie całkowite (OS)	<i>Przeżycie całkowite zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.</i>

Odpowiedź	Definicja
Odpowiedź na leczenie	<p>Odpowiedź na leczenie oceniano w badaniu ECHELON-1 za pomocą kryteriów odpowiedzi dla chłoniaka złośliwego (ang. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma) (Cheson 2007). Szczegóły przedstawiono w odp. wnioskodawcy na niespełnienie wymagań minimalnych str. 26.</p> <p>W ramach odpowiedzi na leczenie analizowano uzyskanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> całkowitej odpowiedzi (CR) – całkowity zanik wszystkich wykrywalnych objawów klinicznych choroby i objawów związanych z chorobą, jeśli występowały przed terapią. częściowej odpowiedzi (PR)* – regresja choroby mierzalnej i brak nowych zajętych chorobowo miejsc; obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) stanowi sumę całkowitej (CR) oraz częściowej (PR) odpowiedzi na leczenie. <p>Wynik w skali Deauville – pozytonowa tomografia emisyjna (PET) była wykonywana w trakcie kwalifikacji, pod koniec 2. cyklu leczenia i pod koniec leczenia. Wyniki pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) przeprowadzonej pod koniec drugiego 28-dniowego cyklu leczenia (określanej dalej jako PET2) zadecydowały o ewentualnym przejściu na alternatywną terapię pierwszego rzutu według uznania lekarza prowadzącego u pacjentów z wynikiem w skali Deauville wynoszącym 5.</p> <p>Skala Deauville to 5-punktowa skala, w której wyższe wyniki wskazują na większy wychwyty 18F-fluorodeoksyglukozy w miejscach zajętych w PET. Wynik 1 oznacza brak wychwyty, wynik 2 - wychwyty w początkowym miejscu, który jest mniejszy lub równy wychwyty w śródpiersiu, wynik 3 - wychwyty w początkowym miejscu, który jest większy niż wychwyty w śródpiersiu, ale mniejszy niż lub równy wychwyty w wątrobie, wynik 4 - wychwyty w początkowym miejscu, który jest umiarkowanie zwiększony w porównaniu z wychwytem w wątrobie, a wynik 5 - znacznie zwiększony wychwyty w dowolnym miejscu lub wychwyty w nowym miejscu choroby. Tomografia komputerowa była wykonywana w trakcie kwalifikacji, pod koniec 2 cykli leczenia, po podaniu ostatniej dawki w zaplanowanym cyklu leczenia i podczas okresu monitorowania (co 3 miesiące przez pierwszy rok i później co 6 miesięcy).</p>

*U pacjentów z chłoniakiem grudkowym lub chłoniakiem z komórek płaszczka badanie PET jest wskazane ty ko 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.

Skróty: CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response); PFS – przeżycie bez progresji choroby (ang. progression free survival); PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response); mPFS – zmodyfikowany czas przeżycia wolnego od progresji; OS – przeżycie całkowite

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę jakości włączonego do przeglądu badania randomizowanego ECHELON-1 dokonano z wykorzystaniem kryteriów narzędzia przedstawionego w Cochrane Handbook. W przypadku domen *zaślepienie uczestników badania oraz badaczy* stwierdzono nieznanne ryzyko popełnienia błędu, ze względu na otwarty projekt badania – lekarze i pacjenci byli świadomi przydziału do grup leczenia. Ponadto obniżono punktację ze względu na fakt, że nie wszystkie punkty końcowe zaplanowane w protokole raportowano w publikacjach. Zdaniem analityków Agencji przeprowadzona przez wnioskodawcę ocena ryzyka popełnienia błędu została przeprowadzona w sposób prawidłowy.

Tabela 18 Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniu ECHELON-1

Domena	Ocena ryzyka
Randomizacja	Niskie
Utajnienie kodu randomizacji	Nieznane
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	Nieznane
Zaślepienie oceny wyników badania	Niskie
Niepełne dane na temat wyników	Niskie
Wybiórcze raportowanie	Nieznane
Inne źródła błędów	Nieznane

Wnioskodawca dokonał również oceny jakości przeglądu systematycznego Dalal 2020 z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. W związku z oceną przeglądu na 5/11 pkt. stwierdzono jego umiarkowaną jakość. Zdaniem analityków Agencji przeprowadzona przez wnioskodawcę ocena ryzyka popełnienia błędu została przeprowadzona w sposób prawidłowy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdz. 5 AKL wnioskodawcy):

- *W głównej publikacji do badania ECHELON-1 tj. Connors 2018 nie przedstawiono oddzielnych wyników dla pacjentów w IV stadium zaawansowania HL, z wyjątkiem przedstawionej analizy subgrup pacjentów (w tym w III i IV stadium zaawansowania) dla pierwszorzędowego punktu końcowego badania (zmodyfikowane PFS). Wyniki skuteczności z uwzględnieniem omawianej populacji chorych przedstawiono częściowo w pozostałych pięciu publikacjach. Nie odnaleziono wszystkich raportowanych w badaniu ECHELON-1 wyników dla populacji w IV stadium zaawansowania HL. Skuteczność przedstawiono w oparciu o następujące punkty końcowe: zmodyfikowane PFS (mPFS), PFS, OS i odpowiedź na leczenie wg kryteriów odpowiedzi dla chłoniaka złośliwego (ang. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma).*
- *badanie kliniczne ECHELON-1 charakteryzuje się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego. Głównymi ograniczeniami były: brak informacji o sposobie randomizacji, brak zaślepienia badaczy i pacjentów oraz selektywne raportowanie. Zagregowane dane dotyczące wyników skuteczności były jednak zaślepienie dla zespołu sponsora, lekarzy i pacjentów w czasie trwania badania. Niezależny panel ekspertów (IRF, ang. independent review facility) był zaślepiony na przydział do grup badanych.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- w badaniu ECHELON-1 brak jest szczegółowych danych dot. subpopulacji w IV stopniu zaawansowania tj. wiek pacjentów, średnia masa i powierzchnia ciała, a także danych dot. rodzaju kolejnych terapii zastosowanych u pacjentów po progresji, rodzaju leczenia wspomagającego oraz danych dot. stosowania leczenia czynnikami wzrostu - dane te przedstawiono jedynie dla populacji ogólnej włączonej do badania, czyli szerszej niż wnioskowana. Ponadto jak wskazał wnioskodawca, dostępne dane dot. skuteczności w ocenianej grupie pacjentów w IV stopniu zaawansowania są ograniczone jedynie do wybranych punktów końcowych. W rekomendacji HAS 2020 zwrócono uwagę na znaczną dysproporcję między badanymi grupami w liczbie pacjentów, którzy otrzymali profilaktycznie mieloidalny czynnik wzrostu (A+AVD: 81% vs ABVD: 57%) co mogło mieć wpływ na wyniki dot. bezpieczeństwa i skuteczności oraz brak danych dotyczących długoterminowej tolerancji leku, w szczególności dotyczących występowania wtórnych nowotworów złośliwych.
- w podgrupie pacjentów w IV stopniu zaawansowania choroby największy odsetek stanowili pacjenci w stanie sprawności 0-1 według skali ECOG (95%), niewielki odsetek stanowili pacjenci w stanie 2 wg skali ECOG (5%).
- badanie ECHELON-1 nie zostało zaprojektowane w celu oceny efektów leczenia w poszczególnych podgrupach pacjentów w związku z czym wielkość efektu w podgrupie w IV stopniu zaawansowania jest niepewna, na co zwróciła uwagę również agencja kanadyjska CADTH.
- Zgodnie z opinią eksperta ankietowanego przez Agencję, prof. dr hab. n. med. Lidii Gil, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii, wśród innych opcji terapeutycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu i wymienianych również przez wytyczne kliniczne znalazły się: schemat AVD (doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) oraz BEACOPP. Schemat BEACOPP wymieniany jest również przez aktualne wytyczne kliniczne, m. in. PTOK 2020, NCCN 2023, BSH 2022, oraz ESMO 2018 z taką samą siłą zaleceń jak ABVD, z zawężeniem do chorych <60 lat. Również w rekomendacji refundacyjnej HAS 2020 zwrócono uwagę na brak porównania z BEACOPP, który jest standardem leczenia we Francji, Zdaniem analityków Agencji pozostałe opcje terapeutyczne wymienione przez eksperta oraz wytyczne kliniczne (AVD i BEACOPP) powinny zostać uznane jako komparatory w zawężonej populacji w wieku <60 lat oraz ≥60 lat.

4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdz. 9 AKL wnioskodawcy):**

- *do przeglądu systematycznego włączono jedno randomizowane badanie kliniczne ECHELON-1 dotyczące pierwszej linii leczenia pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w III lub IV stadium zaawansowania za pomocą brentuksymabu vedotin w skojarzeniu z AVD (doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) w porównaniu ze schematem ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna). Ograniczona liczba zidentyfikowanych badań może być spowodowana rzadkością występowania choroby.*

- *Jednym z ograniczeń analizy jest również brak danych dotyczących jakości życia pacjentów z HL w IV stadium zaawansowania (w badaniu ECHELON-1 jakość życia związana ze zdrowiem stanowiła drugorzędowy punkt końcowy, jednak nie odnaleziono wyników jakości życia dla analizowanej subgrupy pacjentów, tj. w IV stadium zaawansowania HL). Dane dotyczące jakości życia pacjentów w IV stadium zaawansowania choroby zidentyfikowano wyłącznie w treści ChPL dla Adcetris w skondensowanej formie.*

Komentarz Agencji: zgodnie z ChPL Adcetris: *nie wykazano żadnej klinicznie istotnej różnicy między dwoma ramionami badania w grupie pacjentów w IV stadium zaawansowania choroby w poprawie jakości życia wg kwestionariusza Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów (EORTC-QLQ-C30). Brak jest bardziej szczegółowych danych w tym zakresie.*

Ponadto jak wskazano w ChPL Adcetris w grupie pacjentów w stadium IV choroby wśród pacjentów otrzymujących leczenie A+AVD dalszą chemioterapię ratunkową otrzymało n=45/425 (11%), natomiast wśród pacjentów leczonych ABVD n=69/421 (16%). Chemioterapię wysokodawkową i przeszczepienie otrzymało n=29/425 pacjentów otrzymujących A+AVD oraz n=37/421 pacjentów, którym podawano ABVD. Dane te są niedostępne w żadnej z opublikowanych publikacji dot. badania ECHELON-1.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- badanie nie zostało zaprojektowane w celu wykazania istotnych statystycznie różnic w podgrupach, ponadto randomizacja nie została przeprowadzona ze stratyfikacją na stadium zaawansowania, ani wiek.
- w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego badania obserwacyjnego lub przeprowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej spełniającego zdefiniowane kryteria. W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił dodatkowo m.in. opisy 4 pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w IV stopniu zaawansowania leczonych A+AVD. W pozostałych odnalezionych publikacjach brak było danych dot. zaawansowania choroby lub zdefiniowano ją jako „zaawansowany HL” bez wskazania stopnia lub wyniki przedstawiono łącznie dla populacji w różnych stadiach zaawansowania.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W poniższych rozdziałach w ramach oceny skuteczności przedstawiono wyniki badania ECHELON-1 dla pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w IV stadium zaawansowania choroby (populacja zgodna z wnioskowanym wskazaniem). Wyniki dla omawianej subpopulacji przedstawiono w odniesieniu do punktów końcowych tj. zmodyfikowany PFS (mPFS), PFS, OS i odpowiedź na leczenie wg kryteriów odpowiedzi dla chłoniaka złośliwego, ze względu na dostępność opublikowanych danych. Natomiast w ocenie bezpieczeństwa wyniki przedstawiono dla populacji szerszej zarówno w III, jak i IV stadium choroby oraz oddzielnie dla subpopulacji w IV stopniu zaawansowania (ogółem i dla populacji w wieku ≥ 60 lat).

W niniejszej analizie wyniki przedstawiono dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji dla danego punktu końcowego. Wyniki, które osiągnęły istotność statystyczną oznaczono pogrubioną czcionką.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki dla podgrupy pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w IV stopniu zaawansowania

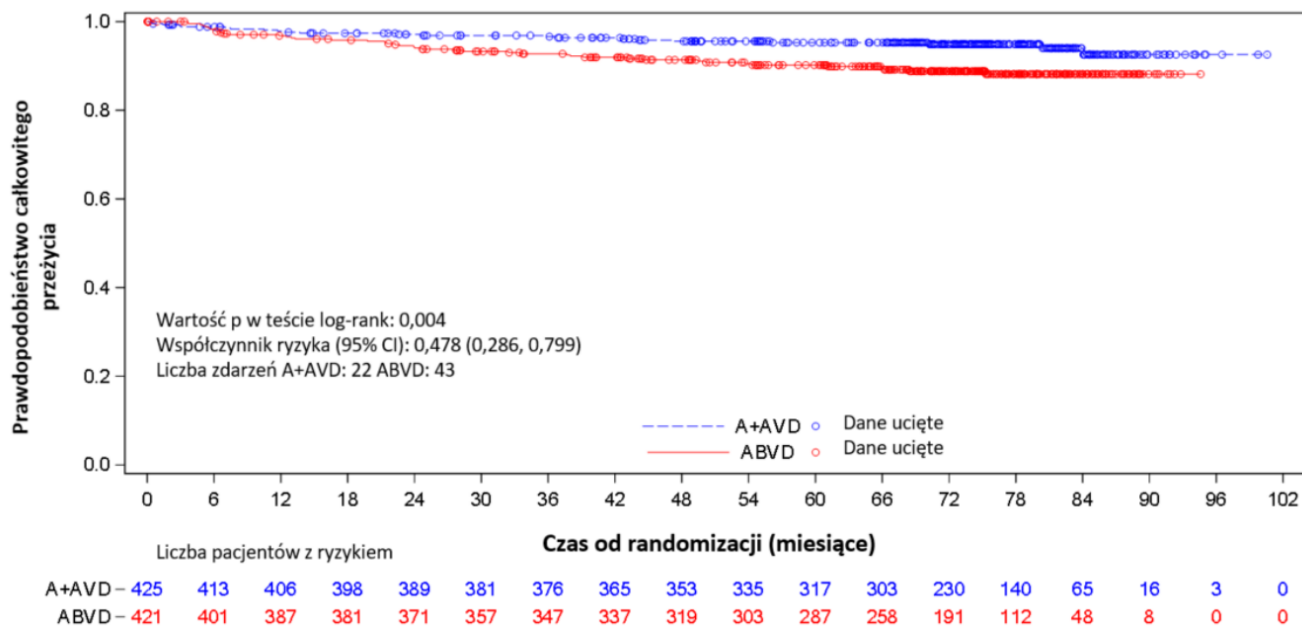
Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu ECHELON dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 6 lat w grupie A+AVD w porównaniu do ABVD wykazano IS większą redukcję ryzyka zgonu, mediana OS nie została osiągnięta w żadnym z ramion.

Tabela 19 Wyniki analizy skuteczności, przeżycie całkowite porównanie A+AVD vs. ABVD dla 6-letniej mediany okresu obserwacji

Punkt końcowy	Źródło	Mediana okresu obserwacji	A+AVD N=425	ABVD N=421	A+AVD vs. ABVD	
			% (95% CI)	% (95% CI)	HR (95% CI)	p
OS	Ansell 2022	6 lat (73 mies.: zakres: 0; 100,6)	94,9 (92,2; 96,7)	88,8 (85,1; 91,6)	0,48 (0,29; 0,80)	0,004

Skróty: HR – hazard względny (ang. hazard ratio); OS – czas przeżycia całkowitego (ang. overall survival); A+AVD– schemat chemioterapii: brentuksymab wedotyny, doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna; ABVD – schemat chemioterapii: doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna;

**Rysunek 2 Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS): A+AVD vs. ABVD, 6-letnia mediana obserwacji, źródło: ChPL Adcetris****Zmodyfikowany czas przeżycia wolnego od progresji (mPFS) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)**

W ciągu 2-letniego okresu obserwacji leczenie A+AVD wiązało się z IS redukcją ryzyka progresji choroby, zgonu lub uzyskania niepełnej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu w porównaniu z leczeniem ABVD. Natomiast po 6-letniej medianie okresu obserwacji wykazano IS większą redukcję ryzyka progresji choroby w grupie A+AVD vs. ABVD.

Tabela 20 Wyniki analizy skuteczności, mPFS, PFS: A+AVD vs. ABVD

Punkt końcowy	Źródło	Mediana okresu obserwacji	A+AVD N=425	ABVD N=421	A+AVD vs. ABVD	
			% (95% CI)	% (95% CI)	HR (95% CI)	p
mPFS*	Connors 2018/ Hutchings 2020	2 lata (24,6 mies., zakres: 0; 49,3)	82,0 (77,8; 85,5)	75,3 (70,6; 79,3)	0,71 (0,53; 0,96)	0,023
PFS**	Ansell 2022	6 lat (72,6 mies., zakres: b.d.)	80,6 (76,5; 84,2)	73,8 (69,1; 77,8)	0,72 (0,53; 0,96)	b.d.

* mPFS – oceniony przez niezależny ośrodek kontrolny (NKO), zdefiniowany jako czas od randomizacji do progresji choroby, zgonu lub uzyskania niepełnej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu według NKO, po którym wdrożono dalsze leczenie przeciwnowotworowe.

** PFS – oceniony wg. badacza, zdefiniowany jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu.

Skróty: HR – hazard względny (ang. hazard ratio); mPFS – zmodyfikowany czas przeżycia wolnego od progresji; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby; A+AVD– schemat chemioterapii: brentuksymab wedotyny, doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna; ABVD – schemat chemioterapii: doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna;

W subpopulacji pacjentów w wieku ≥ 60 lat w badaniu ECHELON-1 nie wykazano IS różnic między grupami A+AVD i ABVD w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby.

Tabela 21 Wyniki analizy post-hoc, mPFS, PFS: A+AVD vs. ABVD subpopulacja pacjentów w wieku ≥ 60 lat

Punkt końcowy	Źródło	Mediana okresu obserwacji	A+AVD	ABVD	A+AVD vs. ABVD	
			N=51 [^]	N=67 [^]	HR (95% CI)	p
			% (95% CI)	% (95% CI)		
mPFS*	Evens 2022	2 lata (25 mies., zakres: 24,2; 25,8)	71,3 (56,3; 81,9)	66,1 (51,8; 77,1)	b.d	b.d.
PFS**		2 lata (25 mies., zakres: 24,2; 25,8)	74,1 (59,6; 84,1)	62,7 (49,5; 73,5)	0,722 (0,39; 1,33)	0,291
		5 lat (60,9 mies. zakres 60,6; 61,7)	65,1 (49,9; 76,8)	57,0 (43,5; 68,5)	b.d.	b.d.

[^] na podstawie danych z publikacji Evens 2022. Wnioskodawca w tabeli 2 w piśmie z odp. na niespełnienie wymagań minimalnych podał nieprawidłową liczebność subpopulacji ≥ 60 r.ż. w IV stadium zaawansowania choroby.

* mPFS – oceniony przez niezależny ośrodek kontrolny (NKO), zdefiniowany jako czas od randomizacji do progresji choroby, zgonu lub uzyskania niepełnej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu według NKO, po którym wdrożono dalsze leczenie przeciwnowotworowe.

** PFS – oceniony wg. badacza, zdefiniowany jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu.

Skróty: HR – hazard względny (ang. hazard ratio); mPFS – zmodyfikowany czas przeżycia wolnego od progresji; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby; A+AVD– schemat chemioterapii: brentuksymab wedotyny, doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna; ABVD – schemat chemioterapii: doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna;

Odpowiedź na leczenie

Nie wykazano IS różnic między grupami w prawdopodobieństwie uzyskania odpowiedzi całkowitej (CR), obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) na zakończenie leczenia przypisanego w randomizacji, jak również negatywnych wyników w badaniu PET na zakończenie 2. cyklu leczenia oraz wyniku ≤ 2 w skali Deauville na zakończenie leczenia pierwszego rzutu.

Szczegóły dotyczące punktów końcowych z zakresu oceny odpowiedzi na leczenie zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 22 Wyniki analizy skuteczności, odpowiedź na leczenie A+AVD vs. ABVD

Punkt końcowy	Źródło	A+AVD N = 425 n (%)	ABVD N = 421 n (%)	A+AVD vs. ABVD			
				RR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p
CR na zakończenie leczenia przypisanego w randomizacji *	EMA 2019	298 (70,1)	289 (68,6)	1,02 (0,93; 1,12)	0,642	0,01 (-0,05; 0,08)	0,642
ORR na zakończenie leczenia przypisanego w randomizacji *		362 (85,2)	348 (82,7)	1,03 (0,97; 1,09)	0,320	0,03 (-0,02; 0,07)	0,319
Negatywne wyniki badania PET na zakończenie 2. cyklu leczenia		379 (89,2)	358 (85,0)	1,05 (1,00; 1,10)	0,073	0,04 (0,00; 0,09)	0,072
Wynik w skali Deauville [^] ≤ 2 na zakończenie leczenia pierwszego rzutu		358 (84,2)	342 (81,2)	1,06 (0,99; 1,13)	0,099	0,04 (-0,01; 0,10)	0,098

* mediana czasu leczenia w grupie A+AVD wynosiła od 24,21 do 24,57 miesięcy (odpowiednio dla brentuksymabu wedotyny oraz doksorubicyny i dakarbazyny), a w grupie ABVD 24,00 miesiące.

[^] skala Deauville to 5-punktowa skala, w której wyższe wyniki wskazują na większy wychwyty 18F-fluorodeoksyglukozy w miejscach zajętych w PET. Wynik 1 oznacza brak wychwyty, wynik 2 - wychwyty w początkowym miejscu, który jest mniejszy lub równy wychwyty w śródpiersiu, wynik 3 - wychwyty w początkowym miejscu, który jest większy niż wychwyty w śródpiersiu, ale mniejszy niż lub równy wychwyty w wątrobie,

wynik 4 - wychwyty w początkowym miejscu, który jest umiarkowanie zwiększony w porównaniu z wychwytem w wątrobie, a wynik 5 - znacznie zwiększony wychwyty w dowolnym miejscu lub wychwyty w nowym miejscu choroby

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval); CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response); A+AVD– schemat chemioterapii: brentuksymab wedotyny, doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna; ABVD – schemat chemioterapii: doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); RR – ryzyko względne (ang. relative risk)

Skuteczność praktyczna

Odnaleziono serię 3 przypadków pacjentek (2 w stadium zaawansowania określonym jako IIIB oraz 1 pacjentka w stadium IVA (badanie Ichikawa 2020) oraz 7 pojedynczych opisów przypadków pacjentów leczonych w I linii schematem A+AVD z powodu zaawansowanego chłoniaka Hodgkina (3 pacjentów z określonym stadium zaawansowania jako IV, u 2 pacjentów nie podano stopnia, a jedynie scharakteryzowano u nich chłoniaka Hodgkina jako zaawansowanego, dla 2 pacjentów brak jest danych dot. stopnia zaawansowania) (Fujii 2021, He 2014, Hoshi 2021, Knox 2019, Perez 2023, Quintas 2023, Sekiguchi 2020).

W badaniu Ichikawa 2020 stosowanie schematu A+AVD pozwoliło na uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie u wszystkich 3 pacjentek. U dwóch pacjentek rozwinęła się neuropatia obwodowa oraz toksyczność hematologiczna, które spowodowały konieczność zmniejszenia dawki brentuksymabu wedotyny.

W opisach przypadków 3 pacjentów chłoniak Hodgkina był diagnozowany jako kolejna jednostka chorobowa. U 4 opisanych pacjentów po 6 cyklach A+AVD odnotowano odpowiedź na leczenie, w tym u jednego pacjenta odnotowano całkowitą remisję na podstawie badania PET oraz powtórnej biopsji szpiku kostnego. W jednym przypadku, opisanym w publikacji Quintas 2023, zwrócono uwagę na rzadki przypadek nowo rozpoznanej cukrzycy miesiąc po rozpoczęciu terapii A+AVD, który wskazuje na konieczność uważnego monitorowania stężenia glukozy we krwi podczas rozpoczynania terapii brentuksymabem wedotyn, zwłaszcza u osób z czynnikami ryzyka, takimi jak otyłość, stan przedcukrzycowy lub cukrzyca.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Subpopulacja pacjentów w IV stopniu zaawansowania

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii A+AVD w porównaniu z ABVD w populacji pacjentów w IV stadium zaawansowania HL przedstawiono dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 24,6 miesiące oraz w przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z wystąpieniem neuropatii obwodowej dla mediany okresu obserwacji 37,1 miesiące.

W subpopulacji w IV stadium zaawansowania wykazano w grupie A+AVD w porównaniu do ABVD istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia: AEs ≥ 3 . stopnia, AEs związanych z leczeniem jakiegokolwiek stopnia, w tym również ≥ 3 . stopnia, ciężkich AEs, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do modyfikacji dawki. Natomiast ryzyko wystąpienia AEs prowadzących do przerwania leczenia było IS niższe w grupie A+AVD vs. ABVD.

Tabela 23 Wyniki analizy bezpieczeństwa, subpopulacja w IV stopniu zaawansowania, badanie ECHELON-1 – A+AVD vs. ABVD, źródło EMA 2019, Hutchings 2020

Punkt końcowy	A+AVD N=424	ABVD N=413	Ryzyko względne		RD		NNH/NNT (95% CI)
	n (%)	n (%)	(95% CI)	P	(95% CI)	p	
Zgony	5 (1)	8 (2)	0,61 (0,20; 1,85)	0,380	0,01 (-0,02; 0,01)	0,377	-
AEs ogółem	416 (98)	403 (98)	1,01 (0,99; 1,03)	0,595	0,01 (-0,01; 0,03)	0,595	-
AEs ≥ 3 . stopnia	352 (83)	278 (67)	1,23 (1,14; 1,34)	<0,001	0,16 (0,10; 0,21)	<0,001	6,37 (4,66; 10,06)
AEs związane z leczeniem	408 (96)	383 (93)	1,04 (1,00; 1,07)	0,028	0,03 (0,00; 0,07)	0,027	28,65 (15,19; 250,58)
AE związane z leczeniem ≥ 3 . stopnia	336 (79)	250 (61)	1,31 (1,19; 1,44)	<0,001	0,19 (0,13; 0,25)	<0,001	5,34 (4,03; 7,92)
Ciężkie AEs – ogółem	170 (40)	114 (28)	1,45 (1,20; 1,76)	<0,001	0,12 (0,06; 0,19)	<0,001	8,01 (5,31; 16,29)
Ciężkie AEs związane z leczeniem	140 (33)	83 (20)	1,64 (1,30; 2,08)	<0,001	0,13 (0,07; 0,19)	<0,001	7,74 (5,31; 14,27)

Punkt końcowy	A+AVD N=424	ABVD N=413	Ryzyko względne		RD		NNH/NNI (95% CI)
	n (%)	n (%)	(95% CI)	P	(95% CI)	p	
AEs prowadzące do przerwania leczenia	44 (10)	66 (16)	0,65 (0,45; 0,93)	0,018	-0,06 (-0,10; -0,01)	0,016	NNT=17,85 (9,83; 97,10)
AEs prowadzące do modyfikacji dawki	268 (63)	184 (45)	1,42 (1,25; 1,62)	<0,001	0,19 (0,12; 0,25)	<0,001	5,36 (3,95; 8,32)

Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNH – Liczba pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to harm*); A+AVD– schemat chemioterapii: brentuksymab wedotyny, doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna; ABVD – schemat chemioterapii: doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna,

W grupie A+AVD w porównaniu do ABVD wykazano również IS wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o nasileniu ≥ 3 . stopnia takich jak: zaistniałe w trakcie leczenia, neutropenia oraz gorączka neutropeniczna.

Tabela 24 Wyniki analizy bezpieczeństwa, AEs ≥ 3 . stopnia zaistniałe w trakcie leczenia (u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek grupie), subpopulacja w IV stopniu zaawansowania, badanie ECHELON-1 – A+AVD vs. ABVD, źródło EMA 2019

Zdarzenie niepożądane występujące w trakcie leczenia	A+AVD N=424	ABVD N=413	Ryzyko względne		RD		NNH (95% CI)
	n (%)	n (%)	(95% CI)	P	(95% CI)	p	
≥ 1 TEAE ≥ 3 . stopnia	352 (83)	278 (67)	1,23 (1,14; 1,34)	<0,001	0,16 (0,10; 0,21)	<0,001	6,37 (4,66; 10,06)
Neutropenia ≥ 3 . stopnia	239 (56)	169 (41)	1,38 (1,19; 1,59)	<0,001	0,15 (0,09; 0,22)	<0,001	6,47 (4,52; 11,42)
Gorączka neutropeniczna ≥ 3 . stopnia	80 (19)	35 (9)	2,23 (1,53; 3,23)	<0,001	0,10 (0,06; 0,15)	<0,001	9,62 (6,67; 17,24)
Zmniejszenie liczby neutrofilii ≥ 3 . stopnia	52 (12)	39 (9)	1,30 (0,88; 1,92)	0,192	0,03 (-0,01; 0,07)	0,189	-

Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNH – Liczba pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to harm*); A+AVD– schemat chemioterapii: brentuksymab wedotyny, doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna; ABVD – schemat chemioterapii: doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna, TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*)

Ryzyko wystąpienia nowotworów wtórnych, neuropatii obwodowej o 1., 2., 3. i 4. stopniu nasilenia w czasie mediana 37,1 miesięcy obserwacji nie różniło się między grupami wśród pacjentów w IV stadium zaawansowania choroby. W momencie przeprowadzenia oceny po 37,1 miesiącach od rozpoczęcia leczenia u większości (80%) pacjentów, u których wystąpiła neuropatia obwodowa, doszło do ustąpienia (65% A+AVD vs. 73% ABVD) lub złagodzenia jej objawów (14% A+AVD vs. 12% ABVD).

Tabela 25 Wyniki analizy bezpieczeństwa, neuropatia obwodowa i nowotwory wtórne, subpopulacja w IV stopniu zaawansowania, badanie ECHELON-1 – A+AVD vs. ABVD, mediana okresu obserwacji 37,1 mies., źródło Hutchings 2020

Zdarzenie niepożądane		A+AVD N=424	ABVD N=413	Ryzyko względne		RD		NNH (95% CI)
		n (%)	n (%)	(95% CI)	P	(95% CI)	p	
Neuropatia obwodowa*	1. stopnia	58 (21)	27 (16)	1,25 (0,83; 1,90)	0,287	0,04 (-0,03; 0,11)	0,270	-
	2. stopnia	30 (11)	14 (9)	1,25 (0,68; 2,29)	0,470	0,02 (-0,03; 0,08)	0,456	-
	3. stopnia	9 (3)	3 (2)	1,75 (0,48; 6,37)	0,397	0,01 (-0,02; 0,04)	0,355	-
	4. stopnia	1 (0,4)	0 (0)	1,75 (0,07; 42,80)	0,730	0,00 (-0,01; 0,02)	0,559	-
Nowotwory wtórne		11 (3)	14 (3)	0,77 (0,35; 1,67) [^]	0,5 [^]	-0,01 (-0,03; 0,02) [^]	0,5 [^]	

[^] oszacowania analityków Agencji

* u 65% pacjentów w grupie A+AVD z odnotowaną neuropatią obwodową nastąpiło ustąpienie objawów, a u 14% złagodzenie objawów. Natomiast w grupie ABVD u 73% pacjentów z odnotowaną neuropatią obwodową nastąpiło ustąpienie objawów, a u 12% złagodzenie objawów

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNH – Liczba pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to harm*); A+AVD– schemat chemioterapii: brentuksymab wedotyny, doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna; ABVD – schemat chemioterapii: doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna,

Populacja ogółem – III i IV stopień zaawansowania

Mediana czasu leczenia w grupie A+AVD wynosiła od 24,21 do 24,57 miesięcy (odpowiednio dla brentuksymabu wedotyny oraz doksorubicyny i dakarbazyny). Mediana czasu leczenia w grupie ABVD wynosiła 24,00 miesiące (jednakowa mediana dla każdej składowej schematu). W każdej z analizowanych grup mediana liczby otrzymanych cykli leczenia wynosiła 6 (zakres: od 1 do 6). Większość pacjentów (n=593/662 (89,3%)) w grupie A+AVD i (n=608/659 (90,7%)) w grupie ABVD ukończyło wszystkie 6 cykli leczenia. Dane dotyczące zgonów przedstawiono dla najdłuższego okresu obserwacji (mediana 6-lat).

Wykazano brak IS różnic między grupami w ryzyku wystąpienia AEs ogółem oraz AEs prowadzących do przerwania leczenia. Natomiast ryzyko wystąpienia AEs: ≥ 3 . stopnia, związanych z leczeniem jakiegokolwiek stopnia, w tym również ≥ 3 . stopnia, ciężkich AEs, w tym związanych z leczeniem, a także zdarzeń niepożądanych prowadzących do modyfikacji dawki oraz ryzyko hospitalizacji było IS wyższe w grupie A+AVD, w porównaniu do ABVD. W grupie A+AVD wykazano IS zmniejszone ryzyko wystąpienia zgonu, w porównaniu do grupy ABVD.

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 26 Wyniki analizy bezpieczeństwa, populacja ogółem, badanie ECHELON-1 – A+AVD vs. ABVD, źródło Connors 2018, Ansell 2022

Punkt końcowy	A+AVD N=662	ABVD N=659	Ryzyko względne		RD		NNH/NNT (95% CI)
	n (%)	n (%)	(95% CI)	p	(95% CI)	p	
Zgony w 6-letnim okresie obserwacji	39 [^] (6)	64 ^{^^} (10)	0,61 (0,41; 0,89)	0,011	-0,04 (-0,07; -0,01)	0,009	NNT=26,17 (14,91; 107,01)
AEs ogółem	653 (99)	646 (98)	1,01 (0,99; 1,02)	0,384	0,01 (-0,01; 0,02)	0,384	-
AEs ≥ 3 . stopnia	549 (83)	434 (66)	1,26 (1,18; 1,34)	<0,001	0,17 (0,12; 0,22)	<0,001	5,86 (4,61; 8,03)
AEs związane z leczeniem	641 (97)	617 (94)	1,03 (1,01; 1,06)	0,007	0,03 (0,01; 0,05)	0,006	31,24 (18,20; 110,20)
AE związane z leczeniem ≥ 3 . stopnia	525 (79)	389 (59)	1,34 (1,25; 1,45)	<0,001	0,20 (0,15; 0,25)	<0,001	4,93 (3,98; 6,49)
Ciężkie AEs – ogółem	284 (43)	178 (27)	1,59 (1,36; 1,85)	<0,001	0,16 (0,11; 0,21)	<0,001	6,29 (4,77; 9,24)
Ciężkie AEs związane z leczeniem	240 (36)	125 (19)	1,91 (1,58; 2,31)	<0,001	0,17 (0,13; 0,22)	<0,001	5,79 (4,54; 7,96)
AEs prowadzące do przerwania leczenia	88 (13)	105 (16)	0,83 (0,64; 1,08)	0,175	-0,03 (-0,06; 0,01)	0,174	-
AEs prowadzące do modyfikacji dawki	423 (36)	293 (45)	1,44 (1,30; 1,59)	<0,001	0,19 (0,14; 0,25)	<0,001	5,15 (4,05; 7,06)
Hospitalizacje	242 (37)	186 (28)	1,30 (1,11; 1,52)	0,001	0,08 (0,03; 0,13)	0,001	12,00 (7,49; 30,26)

[^] 32 z 39 zgonów było związanych z chłoniakiem Hodgkina lub powikłaniami leczenia, a 1 zgon był spowodowany nowotworem wtórnym, 3 pacjentów zmarło z powodu wypadku lub samobójstwa, odnotowano także po jednym zgonie z powodu niewydolności serca oraz krwotoku wewnątrzczaszkowego, przyczyna śmierci jednego pacjenta pozostała nieznana

^{^^} 45 z 64 zgonów było związanych z chłoniakiem Hodgkina lub powikłaniami leczenia, 11 zgonów było spowodowanych nowotworem wtórnym. Dwóch pacjentów z pięciu z grupy ABVD z nieznaną przyczyną śmierci miało uprzednio progresję choroby, odnotowano także po jednym zgonie z powodu Covid-19, niewydolności serca oraz infekcji dolnych dróg oddechowych

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); RR Ryzyko względne (ang. *relative risk*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNH – Liczba pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to harm*); A+AVD– schemat chemioterapii: brentuksymab wedotyny, doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna; ABVD – schemat chemioterapii: doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna;

Poniżej przedstawiono poszczególne zdarzenia niepożądane (ogółem oraz ≥ 3 . stopnia) w podziale na układy, występujące u co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z grup w badaniu ECHELON-1.

W grupie A+AVD w porównaniu do ABVD wykazano IS większe ryzyko wystąpienia: neuropatii obwodowej (ogółem oraz ≥ 3 . stopnia), ruchowej oraz czuciowej, natomiast w 6. roku od rozpoczęcia badania u pacjentów, u których wystąpiła neuropatia doszło do ustąpienia u 72% pacjentów lub złagodzenia jej objawów u 14% pacjentów w grupie A+AVD oraz odpowiednio u 80% i 8% w grupie ABVD). W grupie A+AVD w porównaniu do ABVD wykazano również IS większe ryzyko wystąpienia neutropenii (ogółem oraz ≥ 3 . stopnia), gorączki neutropenicznej (ogółem oraz ≥ 3 . stopnia), anemii ogółem, zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej ogółem, zakażeń i zarażeń pasożytniczych ≥ 3 . stopnia oraz jakiegokolwiek stopnia: zaparc, biegunki, gorączki, utraty masy ciała, bólu brzucha, zapalenia jamy ustnej, bólu kości, bezsenności, utraty apetytu, bólu pleców. W grupie A+AVD vs. ABVD wykazano IS niższe ryzyko wystąpienia duszności.

Nie wykazano natomiast IS różnic między grupami w ryzyku pojawienia się zmniejszonej liczby neutrofilii (jakiegokolwiek stopnia oraz ≥ 3 . stopnia), zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem, zakażenia górnych dróg oddechowych ogółem, nudności, wymiotów, zmęczenia, łysienia, kaszlu, bólu głowy, bólu stawów, dyspepsji, parastezji, bólu mięśni, bólu kończyn, bólu jamy ustnej.

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 27 Wyniki analizy bezpieczeństwa, zdarzenia niepożądane (ogółem oraz ≥ 3 . stopnia) w podziale na układy, występujące u co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z grup, badanie ECHELON-1 – A+AVD vs. ABVD, źródło Connors 2018

Zdarzenie niepożądane	A+AVD N=662	ABVD N=659	Ryzyko względne		RD		NNH/NNT (95% CI)
	n (%)	n (%)	(95% CI)	p	(95% CI)	p	
Zaburzenia układu nerwowego							
Neuropatia obwodowa ogółem	443 ^{^^} (67)	286 (43) [^]	1,54 (1,39; 1,71) ^A	<0,001	0,24 (0,18; 0,29) ^A	<0,001	4,28 (3,50; 5,51)
Neuropatia obwodowa ruchowa [^]	72 (11)	29 (4)	2,54 (1,68; 3,85)	<0,001	0,07 (0,04; 0,10)	<0,001	14,75 (10,37; 25,56)
Neuropatia obwodowa czuciowa ^{^^}	429 (65)	273 (41)	1,56 (1,41; 1,74)	<0,001	0,23 (0,18; 0,29)	<0,001	4,28 (3,50; 5,51)
Neuropatia obwodowa ≥ 3 . stopnia	70 (11)	11 (2)	6,33 (3,39; 11,85)	<0,001	0,09 (0,06; 0,11)	<0,001	11,23 (3,5; 5,51)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego							
Neutropenia jakiegokolwiek stopnia	382 (58)	295 (45)	1,29 (1,16; 1,43)	<0,001	0,13 (0,08; 0,18)	<0,001	7,73 (5,47; 13,17)
Neutropenia ≥ 3 . stopnia	357 (54)	260 (40)	1,37 (1,21; 1,54)	<0,001	0,14 (0,09; 0,20)	<0,001	6,91 (5,05; 10,93)
Gorączka neutropeniczna jakiegokolwiek stopnia	128 (19)	52 (8)	2,45 (1,81; 3,32)	<0,001	0,11 (0,08; 0,15)	<0,001	8,74 (6,63; 12,82)
Gorączka neutropeniczna ≥ 3 . stopnia	128 (19)	52 (8)	2,45 (1,81; 3,32)	<0,001	0,11 (0,08; 0,15)	<0,001	8,74 (6,63; 12,82)
Anemia jakiegokolwiek stopnia	140 (21)	67 (10)	2,08 (1,59; 2,73)	<0,001	0,11 (0,07; 0,15)	<0,001	9,11 (6,73; 14,07)
Zmniejszenie liczby neutrofilii jakiegokolwiek stopnia	86 (13)	79 (12)	1,08 (0,81; 1,44)	0,582	0,01 (-0,03; 0,05)	0,581	-
Zmniejszenie liczby neutrofilii ≥ 3 . stopnia	83 (13)	67 (10)	1,23 (0,91; 1,67)	0,176	0,02 (-0,01; 0,06)	0,174	-
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej jakiegokolwiek stopnia	68 (10)	26 (4)	2,60 (1,68; 4,04)	<0,001	0,06 (0,04; 0,09)	<0,001	15,81 (11,02; 27,95)
Zakażenia i zarażenia							

Zdarzenie niepożądane	A+AVD N=662	ABVD N=659	Ryzyko względne		RD		NNH/NNT (95% CI)
	n (%)	n (%)	(95% CI)	p	(95% CI)	p	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze jakiegokolwiek stopnia	361 (55)	331 (50)	09 (0,98; 1,20)	0,118	0,04 (-0,01; 0,10)	0,117	-
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ≥3. stopnia	116 (18)	66 (10)	1,75 (1,32; 2,32)	<0,001	0,08 (0,04; 0,11)	<0,001	13,32 (8,93; 26,22)
Zakażenia górnych dróg oddechowych jakiegokolwiek stopnia	70 (11)	70 (11)	1,00 (0,73; 1,36)	0,977	0,00 (-0,03; 0,03)	0,977	-
Pozostałe							
Nudności	348 (53)	371 (56)	0,93 (0,85; 1,03)	0,174	-0,04 (-0,09; 0,02)	0,173	-
Zaparcia	279 (42)	241 (37)	1,15 (1,01; 1,32)	0,039	0,06 (0,00; 0,11)	0,038	17,94 (9,23; 318,41)
Wymioty	216 (33)	183 (28)	1,17 (1,00; 1,39)	0,055	0,05 (0,00; 0,10)	0,054	-
Zmęczenie	211 (32)	211 (32)	1,00 (0,85; 1,17)	0,955	0,00 (-0,05; 0,05)	0,955	-
Biegunka	181 (27)	121 (18)	1,49 (1,22; 1,82)	0,000	0,09 (0,04; 0,13)	0,000	11,14 (7,42; 22,33)
Gorączka	179 (27)	147 (22)	1,21 (1,00; 1,47)	0,047	0,05 (0,00; 0,09)	0,046	21,13 (10,67; 1105,73)
Łysienie	173 (26)	146 (22)	1,18 (0,97; 1,43)	0,092	0,04 (-0,01; 0,09)	0,091	-
Utrata masy ciała	148 (22)	40 (6)	3,68 (2,64; 5,13)	<0,001	0,16 (0,13; 0,20)	<0,001	6,14 (5,01; 7,92)
Ból brzucha	142 (22)	65 (10)	2,17 (1,66; 2,86)	<0,001	0,12 (0,08; 0,15)	<0,001	8,63 (6,47; 12,96)
Zapalenie jamy ustnej	138 (21)	104 (16)	1,32 (1,05; 1,66)	0,018	0,05 (0,01; 0,09)	0,017	19,75 (10,84; 110,82)
Ból kości	126 (19)	66 (10)	1,90 (1,44; 2,51)	<0,001	0,09 (0,05; 0,13)	<0,001	11,09 (7,82; 19,05)
Bezsenna	126 (19)	82 (12)	1,53 (1,18; 1,98)	0,001	0,07 (0,03; 0,11)	0,001	15,17 (9,52; 37,32)
Utrata apetytu	118 (18)	76 (12)	1,55 (1,18; 2,02)	0,001	0,06 (0,02; 0,10)	0,001	15,89 (9,91; 40,14)
Kaszel	97 (15)	123 (19)	0,79 (0,62; 1,00)	0,051	-0,04 (-0,08; 0,00)	0,050	-
Ból głowy	95 (14)	94 (14)	1,01 (0,77; 1,31)	0,964	0,00 (-0,04; 0,04)	0,964	-
Ból stawów	89 (13)	78 (12)	1,14 (0,85; 1,51)	0,380	0,02 (-0,02; 0,05)	0,379	-
Dyspepsja	84 (13)	75 (11)	1,11 (0,83; 1,49)	0,465	0,01 (-0,02; 0,05)	0,465	-
Parastezje	84 (13)	73 (11)	1,15 (0,85; 1,54)	0,366	0,02 (-0,02; 0,05)	0,365	-
Ból pleców	83 (13)	49 (7)	1,69 (1,20; 2,36)	0,002	0,05 (0,02; 0,08)	0,002	19,60 (12,01; 53,16)
Duszność	82 (12)	124 (19)	0,66 (0,51; 0,85)	0,001	-0,06 (-0,10; -0,03)	0,001	NNT=15,55 (9,68; 39,52)
Ból mięśni	81 (12)	71 (11)	1,14 (0,84; 1,53)	0,406	0,01 (-0,02; 0,05)	0,405	-
Ból kończyn	81 (12)	67 (10)	1,20 (0,89; 1,63)	0,234	0,02 (-0,01; 0,05)	0,233	-
Ból jamy ustnej	72 (11)	55 (8)	1,30 (0,93; 1,82)	0,120	0,03 (-0,01; 0,06)	0,118	-

^A oszacowania analityków Agencji

^{^^} na podstawie publikacji Straus 2021. Wnioskodawca w AKL podał liczbę 442, nie jest znana przyczyna rozbieżności w liczebności zdarzeń. W 6 roku obserwacji u 72% (318/443) pacjentów w grupie A+AVD z odnotowaną neuropatią obwodową nastąpiło jej ustąpienie, a u 14% złagodzenie objawów. Natomiast u 19% (125/662) pacjentów ogółem w grupie A+AVD odnotowano trwającą neuropatię obwodową, w tym u 16 pacjentów była to neuropatia ≥3. stopnia.

^ W 6 roku obserwacji u 80% (227/286) pacjentów w grupie ABVD z odnotowaną neuropatią obwodową nastąpiło jej ustąpienie, a u 8% złagodzenie objawów. Natomiast u 9% (59/659) pacjentów ogółem w grupie ABVD odnotowano trwającą neuropatię obwodową, w tym u 4 pacjentów była to neuropatia ≥ 3 . stopnia.

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNH – liczba pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to harm*); A+AVD – schemat chemioterapii: brentuksymab wedotyny, doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna; ABVD – schemat chemioterapii: doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna

Wpływ profilaktyki ze wspomaganie G-CSF na bezpieczeństwo terapii

W badaniu ECHELON-1 ze względu na częstsze występowanie gorączki neutropenicznej w grupie pacjentów A+AVD (po zakończeniu 75% rejestracji pacjentów do badania) wprowadzono pierwotną profilaktykę ze wspomaganie czynnikiem wzrostu (G-CSF), dla pacjentów, którzy nie zostali dotąd włączeni i którym planowano podanie schematu A+AVD (dotyczyło to 13% (n=83/662) pacjentów ogółem włączonych do badania).

W grupie A+AVD częstość występowania gorączki neutropenicznej była mniejsza wśród n=83 pacjentów, którzy otrzymywali pierwotną profilaktykę G-CSF (zdefiniowaną jako stosowanie G-CSF do 5. dnia leczenia) i dotyczyła 11% pacjentów w porównaniu z 21% w grupie pacjentów, u których nie zastosowano profilaktyki G-CSF (n=119/ 579). U pacjentów, u których zastosowano profilaktykę pierwotną ze wspomaganie G-CSF odnotowano także niższe odsetki występowania zdarzeń niepożądanych związanych z neutropenią, a także występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem oraz ≥ 3 . stopnia, w porównaniu do pacjentów jej niestosujących.

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 28 Wyniki analizy bezpieczeństwa – badanie ECHELON-1 – A+AVD vs. ABVD, zdarzenia niepożądane u pacjentów, którzy otrzymali i tych, którzy nie otrzymali profilaktyki pierwotnej ze wspomaganie czynnikiem wzrostu (G-CSF), źródło Connors 2018

Zdarzenie niepożądane	A+AVD		ABVD		RR		RD		NNH/NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	(95% CI)	p-wartość	(95% CI)	p-wartość	
Pacjenci, u których zastosowano profilaktykę pierwotną ze wspomaganie G-CSF									
Gorączka neutropeniczna w I cyklu leczenia	83	1 (1)	43	2 (5)	0,26 (0,02; 2,78)	0,264	-0,03 (-0,10; 0,03)	0,315	-
Gorączka neutropeniczna w trakcie leczenia		9 (11)		3 (7)	1,55 (0,44; 5,44)	0,491	0,04 (-0,06; 0,14)	0,455	-
Neutropenia jakiegokolwiek stopnia		29 (35)		9 (21)	1,67 (0,87; 3,20)	0,123	0,14 (-0,02; 0,30)	0,084	-
Neutropenia ≥ 3 . Stopnia		24 (29)		8 (19)	1,55 (0,76; 3,16)	0,224	0,10 (-0,05; 0,25)	0,183	-
AE ≥ 3 . stopnia		47 (57)		20 (47)	1,22 (0,84; 1,77)	0,300	0,10 (-0,08; 0,28)	0,279	-
Zakażenia i zarażenia jakiegokolwiek stopnia		39 (47)		44 (19)	1,06 (0,71; 1,60)	0,767	0,03 (-0,16; 0,21)	0,764	-
Zakażenia i zarażenia ≥ 3 . stopnia		9 (11)		7 (11)	1,55 (0,44; 5,44)	0,491	0,04 (-0,06; 0,14)	0,455	-
Ciężkie AE		27 (33)		7 (16)	2,00 (0,95; 4,21)	0,069	0,16 (0,01; 0,31)	0,033	-
Ciężkie AE gorączki neutropenicznej, neutropenii, posocznicy, sepsy neutropenicznej, gorączki lub zakażenia i zarażenia		20 (24)		4 (9)	2,59 (0,94; 7,10)	0,064	0,15 (0,02; 0,27)	0,022	-
Zgon w trakcie leczenia*		1 [^] (1)		1 (2)	0,52 (0,03; 8,08)	0,639	-0,01 (-0,06; 0,04)	0,665	-
Pacjenci, u których nie zastosowano profilaktyki pierwotnej ze wspomaganie G-CSF									
Gorączka neutropeniczna w I cyklu leczenia	579	61 (11)	616	24 (4)	2,70 (1,71; 4,28)	0,001	0,07 (0,04; 0,10)	<0,001	15,06 (10,45; 26,96)

Zdarzenie niepożądane	A+AVD		ABVD		RR		RD		NNH/NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	(95% CI)	p-wartość	(95% CI)	p-wartość	
Gorączka neutropeniczna w trakcie leczenia		119 (21)		49 (8)	2,58 (1,89; 3,53)	<0,001	0,13 (0,09; 0,17)	<0,001	7,94 (6,05; 11,53)
Neutropenia jakiegokolwiek stopnia		425 (73)		352 (57)	1,28 (1,18; 1,40)	<0,001	0,16 (0,11; 0,22)	<0,001	6,15 (4,64; 9,14)
Neutropenia ≥3. stopnia		406 (70)		309 (50)	1,40 (1,27; 1,54)	<0,001	0,20 (0,15; 0,25)	<0,001	5,01 (3,94; 6,88)
AE ≥3. stopnia		502 (87)		414 (67)	1,29 (1,21; 1,37)	<0,001	0,19 (0,15; 0,24)	<0,001	5,13 (4,15; 6,73)
Zakażenia i zarażenia jakiegokolwiek stopnia		322 (56)		312 (51)	1,10 (0,99; 1,22)	0,086	0,05 (-0,01; 0,11)	0,085	20,15 (144,90; 9,42)
Zakażenia i zarażenia ≥3. stopnia		107 (19)		63 (10)	1,81 (1,35; 2,41)	<0,001	0,08 (0,04; 0,12)	<0,001	12,12 (8,18; 23,32)
Ciężkie AE		257 (44)		171 (28)	1,60 (1,37; 1,87)	<0,001	0,17 (0,11; 0,22)	<0,001	6,01 (4,55; 8,89)
Ciężkie AE gorączki neutropenicznej, neutropenii, posocznicy, sepsy neutropenicznej, gorączki lub zakażenia i zarażenia		190 (33)		107 (17)	1,89 (1,53; 2,33)	<0,001	0,15 (0,11; 0,20)	<0,001	6,47 (4,93; 9,44)
Zgon w trakcie leczenia*		8 (1)		12 (2)	0,71 (0,29; 1,72)	0,448	-0,01 (-0,02; 0,01)	0,443	176,57 (49,66; 113,49)

* Zgon podczas leczenia to zgon, która nastąpił w ciągu 30 dni po ostatniej dawce terapii pierwszej linii

^ Pacjent otrzymał G-CSF do leczenia neutropenii, która wystąpiła przed 5. Dniem

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNH – liczba pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to harm*); A+AVD – schemat chemioterapii: brentuksymab wedotyny, doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna; ABVD – schemat chemioterapii: doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna

4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa: subpopulacja pacjentów w IV stopniu zaawansowania w wieku ≥60 lat

W raporcie EMA 2019 analitycy Agencji odnaleźli dane dot. bezpieczeństwa w subpopulacji z IV stopniem zaawansowania w wieku ≥60 lat (opowiadająca części wnioskowanego wskazania), dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 24,6 miesiące.

Ryzyko wystąpienia AEs związanych z leczeniem ogółem, w tym również ≥3. stopnia, a także ciężkich AEs związanych z leczeniem było IS wyższe w grupie A+AVD, w porównaniu do ABVD w subpopulacji w IV stopniu zaawansowania, w wieku ≥60 lat. Nie wykazano IS różnic między grupami w ryzyku wystąpienia zgonu, AEs ogółem i 3. stopnia, ciężkich AEs, AEs prowadzących do przerwania leczenia, modyfikacji dawki, a także ryzyku wystąpienia neutropenii 3. i 4. stopnia.

Tabela 29 Wyniki analizy bezpieczeństwa, subpopulacja w IV stopniu zaawansowania w wieku ≥60 lat, badanie ECHELON-1 – A+AVD vs. ABVD, źródło EMA 2019

Punkt końcowy	A+AVD N=51	ABVD N=64	Ryzyko względne*		RD*		NNT (95% CI)
	n (%)	n (%)	(95% CI)	P	(95% CI)	p	
Zgony	2 (4)	3 (5)	0,84 (0,15; 4,82)	0,842	-0,01 (-0,08; 0,07)	0,84	-

Punkt końcowy	A+AVD N=51	ABVD N=64	Ryzyko względne*		RD*		NNT (95% CI)
	n (%)	n (%)	(95% CI)	P	(95% CI)	p	
AEs ogółem	51 (100)	63 (98)	1,02 (0,98; 1,05)	0,317	0,02 (-0,01; 0,05)	0,313	-
AEs ≥3. stopnia	46 (90)	54 (84)	1,07 (0,93; 1,23)	0,347	0,06 (-0,06; 0,18)	0,345	-
AEs związane z leczeniem	51 (100)	59 (92)	1,08 (1,01; 1,16)	0,025	0,08 (0,01; 0,14)	0,02	-13 (-7; -81)
AE związane z leczeniem ≥3. stopnia	45 (88)	47 (73)	1,2 (1,01; 1,44)	0,043	0,15 (0,01; 0,29)	0,038	-7 (-4; -122)
Ciężkie AEs – ogółem	31 (61)	30 (47)	1,3 (0,92; 1,82)	0,136	0,14 (-0,04; 0,32)	0,133	-
Ciężkie AEs związane z leczeniem	29 (57)	22 (34)	1,65 (1,09; 2,5)	0,017	0,22 (0,05; 0,4)	0,014	-5 (-3; -22)
AEs prowadzące do przerwania leczenia	10 (20)	18 (28)	0,7 (0,35; 1,38)	0,298	-0,09 (-0,24; 0,07)	0,281	-
AEs prowadzące do modyfikacji dawki	37 (73)	43 (67)	1,08 (0,85; 1,37)	0,531	0,05 (-0,11; 0,22)	0,532	-
Neutropenia 3. i 4. stopnia	41 (80)	44 (69)	1,17 (0,94; 1,45)	0,151	0,12 (-0,04; 0,27)	0,147	-

*oszacowania analityków Agencji

Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNH – Liczba pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to harm*); A+AVD– schemat chemioterapii: brentuksymab wedotyny, doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna; ABVD – schemat chemioterapii: doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna

4.2.3.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL

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

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 34% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy ADCETRIS w terapii skojarzonej. Ciężkie działania niepożądane, które wystąpiły u ≥ 3% pacjentów, obejmowały gorączkę neutropeniczną (15%), gorączkę (5%) oraz neutropenię (3%). Zdarzenia niepożądane spowodowały przerwanie leczenia u 10% pacjentów. Zdarzenia niepożądane, które spowodowały przerwanie leczenia u ≥ 2% pacjentów, obejmowały obwodową neuropatię czuciową oraz neuropatię obwodową.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia – u pacjentów leczonych produktem ADCETRIS może nastąpić reaktywacja wirusa Johna Cunninghama (JC) powodująca postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy, PML*) i zgon. Pacjenci powinni być objęci ścisłą obserwacją dotyczącą wystąpienia nowych lub nasilenia przedmiotowych lub podmiotowych objawów neurologicznych, zaburzeń funkcji poznawczych lub zachowań, które mogą sugerować PML.
- Zapalenie trzustki – u pacjentów leczonych produktem ADCETRIS obserwowano ostre zapalenie trzustki łącznie z przypadkami zgonów. Pacjentów należy objąć ścisłą obserwacją w kierunku pojawienia się lub nasilenia istniejącego bólu brzucha, który może wskazywać na ostre zapalenie trzustki. W każdym przypadku podejrzenia ostrego zapalenia trzustki należy przerwać podawanie produktu ADCETRIS.

Jeżeli rozpoznanie ostrego zapalenia trzustki zostanie potwierdzone, należy zaprzestać stosowania produktu ADCETRIS.

- Działanie toksyczne na płuca – u pacjentów leczonych produktem ADCETRIS zgłaszano przypadki działania toksycznego na płuca, w tym zapalenia płuc, śródmiąższowych chorób płuc i zespołu ostrej niewydolności oddechowej. Niektóre ze zgłoszonych przypadków zakończyły się zgonem pacjenta.
- Ciężkie zakażenia i zakażenia oportunistyczne – U pacjentów leczonych produktem ADCETRIS zgłaszano ciężkie zakażenia, takie jak zapalenie płuc, bakteremia gronkowcowa, posocznica/wstrząs septyczny (w tym przypadki śmiertelne) i półpasiec, cytomegalia (lub nawrót zakażenia wirusem CMV) oraz zakażenia oportunistyczne, takie jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* i zakażenie drożdżakowe jamy ustnej. Pacjenci podczas leczenia powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją w zakresie pojawienia się ewentualnych ciężkich lub oportunistycznych zakażeń.
- Reakcje związane z podaniem wlewu – zgłaszano bezpośrednie i opóźnione reakcje związane z podaniem wlewu, jak również reakcje anafilaktyczne. Pacjentów należy objąć ścisłą obserwacją podczas podawania i po podaniu wlewu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznych podawanie produktu ADCETRIS należy niezwłocznie i całkowicie przerwać i zastosować odpowiednie leczenie.
- Zespół rozpadu guza – po podaniu produktu ADCETRIS zgłaszano zespół rozpadu guza (ang. tumor lysis syndrome, TLS). Ryzyko zespołu rozpadu guza zagraża pacjentom z guzami szybko proliferującymi i obciążonym dużą masą guza. Tacy pacjenci powinni być objęci ścisłą obserwacją i leczeni zgodnie z najlepszą praktyką medyczną.
- Neuropatia obwodowa – neuropatia obwodowa wywołana podaniem produktu ADCETRIS zwykle jest skutkiem kumulacyjnej ekspozycji na ten produkt leczniczy i w większości przypadków jest odwracalna. U większości pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych nastąpiło ustąpienie lub złagodzenie objawów. Pacjenci, u których pojawiają się nowe lub nasilają się objawy neuropatii obwodowej mogą wymagać opóźnienia podania lub zmniejszenia dawki produktu ADCETRIS bądź przerwania leczenia
- Toksyczność hematologiczna – może wystąpić niedokrwistość 3. lub 4. stopnia, trombocytopenia i długotrwała (≥ 1 tydzień) neutropenia 3. lub 4. stopnia. Należy monitorować morfologię krwi przed podaniem każdej dawki tego produktu leczniczego. Jeśli rozwinie się neutropenia 3. lub 4. stopnia,
- Ciężkie skórne reakcje niepożądane – zgłaszano przypadki reakcji SCAR obejmujące zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie naskórka oraz reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi.
- Powikłania żołądkowo-jelitowe – zgłaszano powikłania żołądkowo-jelitowe, w tym niedrożność jelit, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, neutropeniczne zapalenie okrężnicy, nadżerki, owrzodzenia, perforacje i krwawienia. Niektóre z tych powikłań zakończyły się zgonem pacjenta.
- Hepatotoksyczność – zgłaszano przypadki toksycznego działania na wątrobę objawiającego się zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (ALAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT). Przed rozpoczęciem leczenia brentuksymabem vedotin należy wykonać testy czynności wątroby, a u pacjentów otrzymujących produkt regularnie monitorować czynność wątroby. U pacjentów, u których wystąpiło toksyczne działanie na wątrobę może być konieczne opóźnienie podania, dostosowanie dawki lub przerwanie podawania.
- Wynaczynienie w miejscu podania infuzji – podczas podawania infuzji dożylniej występowały przypadki wynaczynienia. Biorąc pod uwagę możliwość wynaczynienia, podczas podawania leku zaleca się ścisłą obserwację miejsca infuzji pod kątem możliwego przenikania poza miejsce podania.
- Zaburzenia czynności nerek i wątroby – doświadczenie w zakresie stosowania produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby jest ograniczone.
- Ciąża – brak danych dotyczących stosowania produktu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Produktu ADCETRIS nie stosować w okresie ciąży z wyjątkiem, gdy potencjalne korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. Jeśli zachodzi potrzeba leczenia kobiety w ciąży, należy wyraźnie poinformować ją o potencjalnym ryzyku dla płodu. W punkcie dotyczącym płodności znajdującym się poniżej podano wskazówki dla kobiet, których partnerzy są leczeni.
- Płodność – w badaniach nieklinicznych leczenie brentuksymabem vedotin powodowało toksyczne działanie na jądra, co może zmieniać płodność u mężczyzn. Zaleca się, aby mężczyźni leczeni tym produktem leczniczym zamrozili próbki nasienia przed rozpoczęciem leczenia. Wskazane jest, aby

mężczyźni leczeni tym produktem powstrzymali się od reprodukcji podczas leczenia i do 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki.

EMA, FDA, URPL

Na stronach EMA oraz URPL nie odnaleziono żadnych dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Adcetris, które nie znajdują się w ChPL.

Na stronie internetowej FDA odnaleziono informacje o potencjalnych sygnałach poważnego ryzyka / nowych informacjach dotyczących bezpieczeństwa brentuksymabu wedotyny, które zostały zidentyfikowane przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS). Od kwietnia do czerwca 2021 roku zgłoszono informacje o potencjalnym związku brentuksymabu wedotyny z zespołem Guillaina-Barrego (ang. Guillain-Barre syndrome). Jak wskazują informacje aktualne na dzień 30.09.2021 roku, FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych (FAERS)⁵.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin (Adcetris) w skojarzeniu z AVD (doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina u pacjentów w IV stadium zaawansowania w porównaniu ze schematem ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna).

Do AKL włączono jedno otwarte, randomizowane badanie III fazy ECHELON-1 dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu wedotyny (A) w skojarzeniu z AVD (doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) (A+AVD) w I linii leczenia pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w III i IV stadium zaawansowania, w porównaniu do schematu ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna). W AKL przedstawiono wyniki dla pacjentów w IV stadium zaawansowania choroby (populacja zgodna z wnioskowanym wskazaniem) w odniesieniu do punktów końcowych, dla których dostępne są opublikowane dane tj. zmodyfikowany PFS (mPFS), PFS, OS i odpowiedź na leczenie wg kryteriów dla chłoniaka złośliwego. Natomiast w ocenie bezpieczeństwa wyniki przedstawiono dla populacji szerszej – III i IV stadium choroby oraz oddzielnie dla subpopulacji w IV stopniu zaawansowania, w tym pacjentów w wieku ≥ 60 lat.

Podczas mediany okresu obserwacji wynoszącej 6 lat w grupie A+AVD w porównaniu do ABVD wykazano IS większą redukcję ryzyka zgonu (HR=0,48 (95% CI: 0,29; 0,80)), mediana OS nie została osiągnięta w żadnym z ramion. W ciągu 2-letniego okresu obserwacji leczenie A+AVD wiązało się z IS większą (o 29%) redukcją ryzyka progresji choroby, zgonu lub uzyskania niepełnej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu w porównaniu z leczeniem ABVD. Natomiast po 6-letniej medianie okresu obserwacji wykazano IS większą (o 28%) redukcję ryzyka progresji choroby w grupie A+AVD vs. ABVD. Nie wykazano IS różnic między grupami w prawdopodobieństwie uzyskania odpowiedzi całkowitej (CR), obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) na zakończenie leczenia przypisanego w randomizacji, jak również negatywnych wyników w badaniu PET na zakończenie 2. cyklu leczenia oraz wyniku ≤ 2 w skali Deauville na zakończenie leczenia pierwszego rzutu.

Przedstawiono ponadto wyniki dla subpopulacji w wieku ≥ 60 lat z badania ECHELON-1 w zakresie mPFS oraz PFS, które wskazują na brak IS różnic między grupami A+AVD i ABVD.

W ChPL Adcetris przedstawiono dodatkowe dane dot. pacjentów w IV stadium zaawansowania z badania ECHELON-1 wskazujące, że wśród pacjentów otrzymujących leczenie A+AVD dalszą chemioterapię ratunkową stosowało $n=45/425$ (11%) pacjentów w porównaniu z pacjentami leczonymi ABVD odpowiednio $n=69/421$ (16%) pacjentów. Chemioterapię wysokodawkową i przeszczepienie otrzymało 29 (7%) pacjentów z grupy A+AVD oraz 37 (9%) z grupy ABVD. Zgodnie z ChPL Adcetris nie wykazano natomiast *żadnej klinicznie istotnej różnicy między dwoma ramionami badania w grupie pacjentów w IV stadium zaawansowania choroby w poprawie jakości życia wg kwestionariusza Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów (EORTC-QLQ-C30)*. Brak jest bardziej szczegółowych danych, w tym zakresie.

W analizie bezpieczeństwa dla subpopulacji pacjentów w IV stadium zaawansowania dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 24,6 miesiące wykazano w grupie A+AVD w porównaniu do ABVD istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia: AEs ≥ 3 . stopnia, AEs związanych z leczeniem jakiegokolwiek stopnia, w tym również ≥ 3 . stopnia, ciężkich AEs, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do modyfikacji dawki (podobne wyniki uzyskano dla populacji w III i IV stopniu zaawansowania). Natomiast ryzyko wystąpienia AEs prowadzących do przerwania leczenia było IS niższe w grupie A+AVD vs. ABVD (w szerszej populacji pacjentów nie odnotowano różnic IS między grupami dla tego punktu końcowego).

⁵ <https://www.fda.gov/drugs/>

W grupie A+AVD w porównaniu do ABVD wykazano również IS wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o nasileniu ≥ 3 . stopnia takich jak: zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, neutropenia oraz gorączka neutropeniczna. Wyniki te są zbieżne z analizą bezpieczeństwa dla szerszej populacji pacjentów. Nie odnotowano różnic IS między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu (natomiast w ogólnej populacji pacjentów ryzyko zgonu było IS niższe w grupie A+AVD, w porównaniu do ABVD).

Ryzyko wystąpienia nowotworów wtórnych, neuropatii obwodowej o 1., 2., 3. i 4. stopniu nasilenia w czasie mediany 37,1 miesiący obserwacji nie różniło się między grupami wśród pacjentów w IV stadium zaawansowania choroby (w populacji pacjentów w III i IV stopniu zaawansowania wykazano IS większe ryzyko wystąpienia: neuropatii obwodowej (ogółem oraz ≥ 3 . stopnia), ruchowej oraz czuciowej w grupie A+AVD w porównaniu do ABVD). W momencie przeprowadzenia oceny po 37,1 miesiącach od rozpoczęcia leczenia u większości (80%) pacjentów w IV st. zaawansowania, u których wystąpiła neuropatia obwodowa, doszło do ustąpienia (65% A+AVD vs. 73% ABVD) lub złagodzenia jej objawów (14% A+AVD vs. 12% ABVD).

W przypadku subpopulacji pacjentów w IV stopniu zaawansowania w wieku ≥ 60 lat dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 24,6 miesiące odnotowano IS wyższe ryzyko wystąpienia AEs związanych z leczeniem ogółem, w tym również ≥ 3 . stopnia, a także ciężkich AEs związanych z leczeniem w grupie A+AVD, w porównaniu do ABVD. Nie wykazano IS różnic między grupami w ryzyku wystąpienia zgonu, AEs ogółem i 3. stopnia, ciężkich AEs, AEs prowadzących do przerwania leczenia, modyfikacji dawki, a także ryzyko wystąpienia neutropenii 3. i 4. stopnia.

Badania wtórne

Celem przeglądu systematycznego Dalal 2020 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych schematów chemioterapii, w tym brentuksymabu wedotyny w skojarzeniu z AVD (doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna), ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna) i BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon) u dorosłych pacjentów nowozdiagnozowanych z chłoniakiem Hodgkina w zaawansowanym stadium HL (stadium III i IV, w przeglądzie Dalal 2020 zdefiniowane również jako stadium IIB). Do przeglądu włączono 62 badania RCT, w tym 1 dla schematu A+AVD (ECHELON-1, uwzględniono wyniki z 2-letniego okresu obserwacji ze względu na brak opublikowanych, dostępnych danych dla dłuższego okresu obserwacji) i 42 badania obserwacyjne. Szczegółowy opis przeglądu znajduje się w AKL wnioskodawcy str. 20.

W ramach przeglądu odnaleziono 8 badań RCT, w których porównano schemat ABVD z BEACOPP, wykazano w nich brak IS różnic między terapiami w zakresie OS (4-letniego, 5-letniego i 7-letniego). W jedynym badaniu wykazano IS różnicę na korzyść schematu BEACOPP (z eskalowaną dawką) vs. ABVD w prawdopodobieństwie 10-letniego OS (odpowiednio: 86% vs. 75%, $p < 0,001$). W trzech badaniach oceniono różnicę między terapiami w zakresie PFS, wyniki wskazały na IS większe prawdopodobieństwo 5-letniego PFS u pacjentów leczonych schematem BEACOPP vs. ABVD ($p < 0,05$). W przeglądzie wskazano, że schematy ABVD i BEACOPP stanowią skuteczne opcje leczenia zaawansowanego stadium HL z 5-letnimi wskaźnikami OS w zakresie odpowiednio 60-97% i 84–99% oraz 5-letnimi wskaźnikami PFS w zakresie 58–81% i 83–96%.

Obie terapie wiążą się z krótko- i długoterminowymi zdarzeniami niepożądanymi, m.in. tj. nudności/wymioty, neutropenia. Przerwanie lub zmniejszenie dawki bleomycyny skutkowało mniejszą liczbą działań niepożądanych, bez znaczącego wpływu na skuteczność. Odnalezione badania wskazują ponadto m.in. na niekorzystny wpływ na płodność oraz zwiększone ryzyko wystąpienia hematologicznych AEs 3/4 stopnia, a także zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów wtórnych u pacjentów stosujących schemat BEACOPP vs. ABVD.

Zdaniem autorów przeglądu odnalezione wyniki badania ECHELON-1 wskazują na IS lepszą skuteczność schematu A+AVD vs. ABVD i jego akceptowalny profil bezpieczeństwa. Brak jest danych z bezpośrednich badań porównujących A+AVD z BEACOPP, a pośrednie porównanie leczenia nie było możliwe.

Ograniczenia analizy klinicznej

Przedmiotowa analiza cechuje się ograniczeniami: badanie ECHELON-1 nie zostało zaprojektowane w celu wykazania istotnych statystycznie różnic w podgrupach, ponadto randomizacja nie została przeprowadzona ze stratyfikacją ze względu na stopień zaawansowania, ani wiek. Brak jest także szczegółowych danych dot. subpopulacji w IV stopniu zaawansowania (w zakresie m.in. wieku, średniej masy i powierzchni ciała, rodzaju kolejnych terapii zastosowanych u pacjentów po progresji i leczenia wspomagającego), dane dot. skuteczności w ocenianej grupie pacjentów w IV stopniu zaawansowania są ograniczone jedynie do wybranych punktów końcowych.. Ponadto w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego badania obserwacyjnego lub przeprowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej spełniającego zdefiniowane kryteria, nie przedstawiono również porównania ze schematami: AVD i BEACOPP, które są wymieniane przez eksperta oraz wytyczne kliniczne, jako komparatory w zawężonej populacji w wieku < 60 lat oraz ≥ 60 lat.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności brentuksymabu wedotyny (Adcetris) stosowanego w skojarzeniu ze schematem chemioterapii AVD: doksorubicyna (A), winblastyna (V) i dakarbazyna (D) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA).

Populacja

Subpopulacja z badania ECHELON-1 w IV stopniu zaawansowania chłoniaka Hodgkina.

Porównywane interwencje

Interwencją ocenianą jest lek Adcetris (brentuksymab wedotyny) stosowany w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną, natomiast jako komparator wybrano schemat ABVD, w którego skład wchodzi: doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna.

Perspektywa

Z uwagi na wnioskowaną kategorię refundacyjną tj. program lekowy i wynikający z niej brak dopłat świadczeniobiorców, wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim tj.: 70-letnim horyzoncie czasowym.

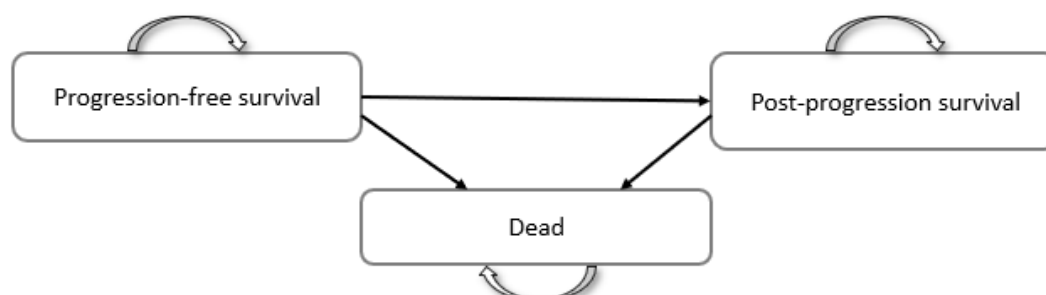
Model

W analizie wykorzystano model globalny utworzony w programie MS Excel, udostępniony przez wnioskodawcę, adaptowany do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń.

W modelu uwzględniono 3 stany zdrowia:

- brak progresji choroby (PFS),
- po progresji choroby (PPS),
- zgon (ZGON).

Długość cyklu w modelu wynosi 7 dni, zastosowano korektę połowy cyklu. Schemat modelu został przedstawiony na poniższym rysunku.



Rysunek 3. Schemat modelu wnioskodawcy – AE wnioskodawcy rozdz. 2.5

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji

Charakterystyka pacjentów w modelu uwzględnia dane dla subpopulacji z IV stopniem zaawansowania chłoniaka Hodgkina z badania ECHELON-1. Na podstawie danych z badania ustalono wiek początkowy pacjentów na [redacted] a średnią masę ciała na [redacted]. Powierzchnię ciała wyznaczono na poziomie [redacted].

Skuteczność kliniczna

Prawdopodobieństwa przejścia między stanami w modelu dla interwencji i komparatora wyznaczono na podstawie danych z badania ECHELON-1 dotyczących czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) i czasu przeżycia całkowitego (OS) dla subpopulacji z IV stopniem zaawansowania, poprzez dopasowanie parametrycznych krzywych przeżycia dla daty odcięcia: czerwiec 2021 r. (mediana okresu obserwacji 73,0 mies. (95%CI: 72,3; 73,6)), modelując wyniki badania poza jego horyzont czasowy. Parametry kliniczne zostały wyznaczone z uwzględnieniem kryterium dopasowania Akaikego (AIC) oraz Bayesowskiego (BIC).

Do modelowania czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) zarówno w ramieniu interwencji jak, i komparatora wykorzystano rozkład log-logistyczny. Natomiast do modelowania przeżycia całkowitego (OS) zarówno w ramieniu interwencji, jak i komparatora wykorzystano rozkład Gomperta. Do modelowania czasu przeżycia po progresji wykorzystano rozkład wykładniczy, który nie charakteryzował się najniższym wynikiem dopasowania AIC i BIC, ale uwzględniał stałe prawdopodobieństwo pozostania w tym stanie zdrowia lub przejścia do stanu „zgon” w czasie.

Ekstrapolowanie długoterminowego ryzyka zgonu oszacowano na podstawie tablic trwania życia oraz współczynnika uwzględniającego zwiększone ryzyko zgonu wśród pacjentów leczonych chemioterapią. Natomiast śmiertelność ogólna została skorygowana w celu uwzględnienia zwiększonego ryzyka zgonu wynikającego z długoterminowego wpływu leczenia nowotworu. Założenie oparto na podstawie opinii brytyjskich klinicystów (na etapie budowy modelu) oraz na dowodach klinicznych (publikacja Swerdlow 2007 – pacjenci z chłoniakiem Hodgkina w wyniku leczenia chemioterapią mogą mieć większe ryzyko zgonu z powodu zwiększonego ryzyka zawału mięśnia sercowego).

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. W ramach analizy podstawowej uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków;
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty monitorowania leczenia przed progresją;
- koszty związane z chemioterapią;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty radioterapii;
- koszty kolejnych linii leczenia.

Szczegóły dotyczące kosztów uwzględnionych modelu farmakoekonomicznym znajdują się w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w rozdz. 2.8.

- Koszty wnioskowanej technologii i komparatora

Szczegółowe zestawienie cen leku Adcetris (prezentacja 50 mg) [redacted] przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30 Wnioskowana cena leku Adcetris [redacted]

Prezentacja leku	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB* [PLN]
Adcetris 50 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Skróty: CHB – cena hurtowa brutto, CZN – cena zbytu netto, [redacted], UCZ – urzędowa cena zbytu

Zgodnie z treścią proponowanego programu lekowego i Charakterystyką Produktu Leczniczego, brentuksymab wedotyny podawany będzie w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (A+AVD).

Dawkowanie dla leku Adcetris przyjęto na podstawie ChPL, zgodnie z zapisami projektu programu lekowego oraz schematem leczenia w badaniu ECHELON-1.

Koszty leków wchodzących w skład schematu A+AVD oraz komparatora ABVD określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych⁶, danych refundacyjnych NFZ⁷ oraz danych przetargowych⁸. W przypadku leków refundowanych w ramach listy A1 i B oparto się na danych DGL. Koszt substancji rozliczanych w ramach katalogu chemioterapii (katalog C) oparto na średnim koszcie rozliczenia substancji na podst. danych NFZ. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 27 grudnia 2018 r. od 1 stycznia 2019 r. winblastyna nie jest objęta refundacją, tym samym jej koszt nie jest uwzględniony w analizie.

Szczegółowe informacje dotyczące kosztów substancji czynnych wchodzących w skład wnioskowanego schematu oraz komparatora zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 31 Koszty substancji czynnych uwzględnione w modelu – analiza podstawowa

Substancja	Koszt za opakowanie / mg [PLN]	Źródło
Brentuksymab wedotyny (Adcetris 30 mg)		Dane wnioskodawcy
Doksorubicyna	0,60	DGL
Winblastyna*	0	–
Dakarbazyna	0,16	Obwieszczenie MZ
Bleomycyna	0,007	Obwieszczenie MZ

* winblastyna wchodząca w skład schematu AVD zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych od 1 stycznia 2019 r. nie podlega refundacji. Biorąc pod uwagę powyższe prawdopodobnym jest, że koszty zakupu winblastyny pokrywane są przez świadczeniodawcę

Poniżej omówiono szczegóły dotyczące pozostałych przyjętych kosztów, natomiast w Tabeli 32 zebrano koszty poszczególnych świadczeń przyjęte w modelu.

- Koszty przepisania i podania leków

Wnioskodawca założył, iż koszt podania leków refundowanych w ramach programu lekowego rozliczany będzie w ramach świadczenia: hospitalizacja związana z wykonaniem programu zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ w zakresie programy lekowej (NFZ 82/2023/DGL⁹).

⁶ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r.

⁷ Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia do kwietnia 2023 r.

⁹ Zarządzenie Nr 82/2023/DGL Prezesa NFZ z dnia 26 maja 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej

Koszt podania leków w ramach chemioterapii w ramieniu komparatora oraz w leczeniu po progresji przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ w zakresie chemioterapii (NFZ 19/2023/DGL¹⁰) jako koszt świadczenia: hospitalizacja hematologiczna u dorosłych.

- Koszty monitorowania leczenia przed progresją

W analizie przyjęto, że w przypadku interwencji (A+AVD) koszt monitorowania będzie rozliczany jako koszt świadczenia: diagnostyka w programie leczenia chorych na oporną i nawrotową postać klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem brentuksymabu wedotyny w monoterapii. Jest to roczny ryczałt za diagnostykę w programie lekowym B.77 „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”.

Przyjęto, że koszt monitorowania w chemioterapii (poza programem lekowym) dla komparatora (ABVD) rozliczany będzie w ramach świadczenia okresowa ocena skuteczności chemioterapii¹¹.

W modelu uwzględniono również koszty monitorowania po zakończeniu leczenia zgodnie z wytycznymi PTOK 2020. Założono, że wizyty specjalistyczne będą rozliczane w ramach świadczenia W12 – Świadczenie specjalistyczne 2-ego typu zgodnie z Zarządzeniem (NFZ/12/2023DSOZ¹²) i będą odbywać się co 3 miesiące przez pierwsze pół roku od zakończenia leczenia, następnie co 6 miesięcy do 4. roku, a później raz w roku. Obejmować będą wizyty kontrolne obejmujące wywiad, badanie przedmiotowe, morfologię krwi z rozmazem, OB oraz badanie biochemiczne.

Na podstawie Zarządzenia opieka ambulatoryjna (NFZ 12/2023/DSOZ) w modelu uwzględniono również koszty tomografii komputerowej.

- Koszty związane z chemioterapią

W modelu ekonomicznym uwzględniono koszty leczenia przeciwwymiotnego, przeciwnfekcyjnego, przeciwbólowego i leczenia czynnikami wzrostu. Koszty leków oszacowano na podstawie danych DGL¹³.

- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono zdarzenia w stopniu nasilenia powyżej 3., które występowały z częstością co najmniej 5% pacjentów w poszczególnych ramionach badania. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie średniego kosztu ze statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów¹⁴.

Koszt leczenia anemii, gorączki neutropenicznej i neutropenii przyjęto na poziomie 1 268,73 PLN, a koszt leczenia neuropatii obwodowej na poziomie 1 682,29 PLN.

- Koszty radioterapii

Zgodnie z badaniem ECHELON-1 u pacjentów, u których nie uzyskano pełnej odpowiedzi na leczenie pod koniec pierwszej linii leczenia, zastosowano radioterapię. Na podstawie publikacji Collins 2018 przyjęto, że 15% pacjentów będzie miało zastosowaną radioterapię. Przyjęto również, że pacjenci otrzymują 20 frakcji radioterapii w dawce całkowitej 30 Gy. Koszty radioterapii przyjęto na podstawie Zarządzenia 21/2023/DSOZ¹⁵.

Wycenę kosztu hospitalizacji do teleradioterapii przyjęto na podst. świadczenia hospitalizacja do teleradioterapii/terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku >17 r.ż., natomiast wycenę kosztu teleradioterapii – za cały cykl leczenia przyjęto na podst. świadczeń: teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D) / dwuwymiarowym (2D). Ponadto przyjęto średni koszt teleradioterapii radykalnej. Koszt całkowity (tj.: obejmujący teleradioterapię oraz hospitalizację) przyjęto na poziomie 16 571,00 PLN.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów świadczeń przyjętych w modelu.

¹⁰ Zarządzenie Nr 62/2023/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 stycznia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii

¹¹ Zarządzenie Nr 19/2023/DGL Prezesa NFZ z dnia 31.01.2023 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii

¹² Zarządzenie Nr 12/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 20 stycznia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna

¹³ Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia do kwietnia 2023 r.

¹⁴ NFZ. Statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów w 2020 roku.

¹⁵ Zarządzenie Nr 21/2023/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne

Tabela 32 Koszty świadczeń przyjęte w modelu

Kod	Nazwa świadczenia	Koszt	Źródło
5.08.07.0000001	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	Zarządzenie 82/2023/DGL
5.08.05.0000170	Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych	686,00	Zarządzenie 19/2023/DGL
5.08.08.0000085	Diagnostyka w programie leczenia chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina brentuksymabem	4 478,85 zł	Zarządzenie 82/2023/DGL
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	Zarządzenie 19/2023/DGL
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00	Zarządzenie 12/2023/DSOZ
5.03.00.0000096	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego	233,00	Zarządzenie 12/2023/DSOZ
5.03.00.0000097	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	436,00	
5.03.00.0000073	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	491,00	
5.52.01.0001440	Hospitalizacja do teleradioterapii/terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku >17 r.ż.	352,00	Zarządzenie 21/2023/DSOZ
5.07.01.0000023	Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D)	11 560,00	
5.07.01.0000022	Teleradioterapia radykalna z planowaniem dwuwymiarowym (2D)	7 501,00	

- Koszty leczenia kolejnych linii leczenia

W skład kosztów leczenia po progresji wliczono: chemioterapię, radioterapię, przeszczep szpiku i leczenie zgodnie z zapisami obecnie obowiązującego PL B.77. Koszty oszacowano na podstawie odsetków pacjentów z badania ECHELON-1.

Koszty w kolejnych liniach leczenia oszacowano na podstawie odsetków pacjentów z badania ECHELON-1. Zgodnie z publikacją Collins 2018 przyjęto, że najczęściej stosowanym schematem chemioterapii w kolejnych liniach leczenia jest schemat DHAP (schemat leczenia: deksametazon, cytarabina, cisplatyna). W ramach leczenia po progresji uwzględniono również, że część chorych będzie mogła zostać poddana przeszczepieniu autologicznych lub allogenicznych komórek krwiotwórczych.

Koszty leków stosowanych po progresji choroby przyjęto na podstawie danych refundacyjnych za 2022 r. oraz danych 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. Założono, że uwzględniony zostanie koszt 13 cykli leczenia brentuksymabem i niwolumabem.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie rozpatrywanych substancji bądź schematów stosowanych po progresji choroby i ich koszty.

Tabela 33 Koszt leczenia po progresji

Kategoria	Schemat	Udział [%]		Łączny koszt leczenia [PLN]
		A+AVD	ABVD	
Deksametazon + cytarabina + cisplatyna	DHAP	■	■	5 721,0**
Brentuksymab wedotyny		■	■	298 469,4
Niwolumab		■	■	120 952,0
Przeszczep autologicznych komórek krwiotwórczych		■	■	56 953,93
Przeszczep allogenicznych komórek krwiotwórczych		■	■	296 215,25

A+AVD – brentuksymab wedotyny stosowany w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną, ABVD – doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna, DHAP – schemat leczenia: deksametazon, cytarabina, cisplatyna

* wartości zaczerpnięte z modelu farmakoekonomicznego wnioskodawcy

** koszt 2 cykli, wartości zaczerpnięte z modelu

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności stanów zdrowia pacjentów w IV st. zaawansowania chłoniaka Hodgkina, zarówno dla ramienia interwencji, jak i komparatora, oszacowano na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-3L z badania ECHELON-1. Otrzymane wyniki zostały następnie przeliczone w modelu na użyteczności zgodnie z brytyjskimi normami. Wykorzystano model powtarzanych pomiarów dopasowany do wyników oceny HRQoL z badania ECHELON-1, zgodnie z AE wnioskodawcy: „(...) W ramach modelu powtarzanych pomiarów zawarto tzw. efekt losowy w celu uwzględnienia autokorelacji wyników użyteczności z powodu wielu obserwacji zarejestrowanych dla danego pacjenta.” W modelach regresji początkowo uwzględniono m.in. zmienne: rodzaj leczenia, wiek, bazowa użyteczność, czas od randomizacji i transformowany czas od randomizacji. Dla oszacowania użyteczności w subpopulacji w IV stadium zaawansowania zostały dodatkowo uwzględnione następujące zmienne: IV stadium zaawansowania w ramieniu A + AVD, IV stadium zaawansowania i leczenie i IV stadium zaawansowania i leczenie A + AVD. Uwzględniając wyniki modelowania oraz wyniki badania ECHELON-1 oszacowano średnie wartości użyteczności pacjentów „przed wyleczeniem”.

W poniższej tabeli zaprezentowano wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej.

Tabela 34. Wartości użyteczności przyjęte w modelu w ramach analizy podstawowej na podstawie badania ECHELON-1

Stan zdrowia	Wartość użyteczności

*Średnia użyteczność dla pacjentów, którzy ukończyli leczenie, ale nie mają progresji, przed punktem czasowym określającym „wyleczenie”. Po punkcie czasowym określającym „wyleczenie” model przypisuje wartości użyteczności populacji ogólnej dla stanów zdrowia wolnych od progresji.

A+AVD – brentuksymab wedotyny stosowany w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną, ABVD – doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna

Dodatkowo wnioskodawca w modelu zastosował korektę użyteczności związaną z przebywaniem pacjenta w stanie PFS. Założono, że pacjenci określani jako „wyleczeni” wykazują taką samą użyteczność jak dla populacji ogólnej Polski w zależności od wieku.

W modelu uwzględniono również spadki użyteczności spowodowane występowaniem zdarzeń niepożądanych (dane dotyczące obniżek jakości życia zostały zebrane z badania ECHELON-1). Uwzględniono działania/zdarzenia w stopniu nasilenia powyżej 3., które występowały z częstością co najmniej 5%. Założono, że dla populacji w IV stadium zaawansowania zdarzenia niepożądane będą odpowiadały tym z populacji ogólnej (ITT).

Szczegółowe wartości spadków użyteczności dla danych zdarzeń zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35. Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi przyjęte w modelu (źródło: AE wnioskodawcy)

Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania		Długość trwania, średnia (dni)	Spadek użyteczności
	A+AVD	ABVD		
Anemia				
Gorączka neutropeniczna				
Neutropenia				
Zmniejszona liczba neutrofilii				
Neuropatia obwodowa				

A+AVD – brentuksymab wedotyny stosowany w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną, ABVD – doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie schematu A+AVD w miejsce schematu ABVD jest

[Redacted text]

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36. Wyniki CUA z perspektywy NFZ dla porównania A+AVD vs ABVD

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[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]

Szczegółowe kategorie kosztów wchodzące w skład kosztów całkowitych zaprezentowano w uzupełnieniu wymagań minimalnych str. 14-15 oraz w modelu farmakoekonomicznym.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

[Redacted text]

W opinii analityków Agencji, z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne, dowodzące wyższości w zakresie skuteczności interwencji nad komparatorem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie zachodzą.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne wartości parametrów analizy:

[Redacted text]

¹⁶ 175 926 PLN/QALY

[Redacted text block]

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości zaprezentowano w uzupełnieniu wymagań minimalnych oraz w modelu farmakoekonomicznym.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

Uzyskane

wyniki przedstawiono również na wykresach poniżej.



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	W ramach wszystkich analiz wnioskodawca jako komparator obrał schemat ABVD (w którego skład wchodzi doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna). Należy jednak zaznaczyć, że ekspert prof. Lidia Gil wśród innych opcji terapeutycznych dla wnioskowanego schematu wymieniła schemat AVD (stosowany u 15% pacjentów), schemat BEACOPP (stosowany u 10%) oraz radioterapię stosowaną u 5%. Zdaniem analityków Agencji pozostałe opcje terapeutyczne wymienione przez eksperta oraz wytyczne kliniczne (AVD i BEACOPP) powinny zostać uznane jako komparatory dodatkowe z zawężeniem do populacji w wieku <60 lat oraz ≥60 lat. Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 3.6.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizach przedstawiono oszacowania z perspektywy płatnika publicznego. Biorąc pod uwagę, iż wnioskowany produkt miałby być dostępny w ramach programu lekowego, wyniki w perspektywie wspólnej są tożsame z wynikami uzyskanymi w perspektywie płatnika publicznego.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK/?	Analizę przeprowadzono w dożywotnim tj.: 70-letnim horyzoncie czasowym. Wnioskodawca zaznacza, że przyjęty horyzont jest wystarczająco długi, aby możliwe było określenie długoterminowych skutków klinicznych i ekonomicznych związanych z chorobą i jej leczeniem. W ramach analizy wrażliwości [redacted] [redacted] Komentarz zawarto w rozdziale 5.3.2.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Przyjęto stopy dyskontowe zgodne z Wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony tylko w bazie informacji medycznej Medline (Pubmed).
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK/?	W celu odszukania wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny pierwotnych badań użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline. Szczegółowy komentarz odnośnie do przyjętych wartości użyteczności przedstawiono w rozdz. 5.3.2 niniejszej AWA.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia według wnioskodawcy (rozdz. 4 AE):

- Jednym z ograniczeń analizy może być przyjęte założenie o 73 miesiącu jako punkcie odcięcia pacjentów traktowanych jako wyleczonych. Wyniki krzywych KM przeżycia bez progresji oraz przeżycia całkowitego

z badania ECHELON-1 (mediana obserwacji: 73 miesiące) wykazują pojawienie się wydłużonej fazy plateau, która może być interpretowana jako możliwość wyleczenia pacjentów. O możliwym wyleczeniu mówią też wytyczne kliniczne wskazując ograniczenie monitorowania chorego po okresie 5 lat, stąd także ten wariant przetestowano w analizie wrażliwości jako możliwy punkt odcięcia dla wyleczenia. Wynik z analizy wrażliwości dla tego scenariusza (wzrost ICUR o 11% w wariancie z RSS) wskazuje, że parametr punktu odcięcia nie ma kluczowego znaczenia dla końcowych wyników analizy i nie zmienia wnioskowania o opłacalności terapii brentuksymabem.

- Innym ograniczeniem może być również oszacowanie kosztów diagnostyki i monitorowania w PL B.77. W scenariuszu podstawowym przyjęto ryczałt roczny za diagnostykę, jednak w ramach analizy wrażliwości przetestowano warianty uwzględniające niepewność wielkości tego kosztu (+/- 10%).

Dodatkowe uwagi analityków Agencji

- Według analityków Agencji przyjęcie 70-letniego horyzontu czasowego wiąże się z niepewnością. Wnioskodawca podkreśla, że przyjęcie dożywotniego horyzontu czasowego uwzględnia fakt, że chłoniak Hodgkina jest chorobą przewlekłą. Jednak biorąc pod uwagę wiek pacjentów wchodzących do modelu założony przez wnioskodawcę (tj.: średnio 39,5 lat) przyjęty horyzont może być za długi.

W analizach ekonomicznych przytoczonych w ramach walidacji konwergencji przyjmowano znacznie krótsze horyzonty czasowe tj.: 15-letni (Raymakers 2020) i 20-letni (Vijenthira 2020).

Do modelowania czasu przeżycia po progresji wykorzystano rozkład wykładniczy, który nie charakteryzował się najniższym wynikiem dopasowania AIC i BIC, ale uwzględniał stałe prawdopodobieństwo pozostania w tym stanie zdrowia lub przejścia do stanu „zgon” w czasie.

W ChPL Adcetris wskazano, że „Adcetris jest wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.” Ze względu na zawartość fiołki (50 mg), część leku może zostać niewykorzystana.

Należy zauważyć, że zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 31/2023/DGL § 23. punkt 6. świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość leku, która została podana lub wydana świadczeniobiorcom. Niewykorzystana część leku nie podlega rozliczeniu.

- Ograniczenia wskazane w analizie klinicznej mają również zastosowanie w analizie ekonomicznej, ze względu na oparcie AE na jej wynikach.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Uwagi analityków Agencji

- Użyteczności stanów zdrowia oszacowano na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-3L z badania ECHELON 1 zgodnie z brytyjskimi normami. W analizie nie uwzględniono norm polskich. Ponadto użyteczności stanów zdrowia pacjentów „wyleczonych” oszacowano na podstawie opinii brytyjskich ekspertów. Współczynnik uwzględniający zwiększone ryzyko zgonu wynikające z długoterminowego wpływu leczenia raka również został oparty na opinii brytyjskich klinicystów na etapie budowy modelu.

- Ponadto należy zauważyć, że wartości użyteczności uwzględnione w modelu zostały oszacowane na podstawie danych pojedynczych pacjentów z badania ECHELON-1. Szczegółowe dane zostały udostępnione przez wnioskodawcę wyłącznie na potrzeby tworzenia modelu ekonomicznego i stanowią dane wewnętrzne wnioskodawcy, tym samym nie są dostępne w domenie publicznej i nie zostały uwzględnione w ramach analizy klinicznej.
- W ramach leczenia po progresji w ramieniu komparatora, odsetki pacjentów stosujących radioterapię oraz chemioterapię oparto na badaniu Collins 2018, a nie badaniu ECHELON-1, nie wyszukiwano też danych dla polskiej populacji. Publikacja Collins 2018 to badanie typu RWE (ang. real-world data), w którym analizie poddano retrospektywne dane kliniczne i epidemiologiczne z pięciu krajów europejskich dotyczące 509 pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina (R/R HL). Średni wiek pacjentów wynosił 46,3 lat; 73,3% pacjentów otrzymywało terapię drugiej linii. Większość pacjentów włączonych do badania jako 1. linię leczenia otrzymywało schemat ABVD. Drugim najczęściej stosowanym schematem był BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon).
- Założono, że dla populacji w IV stadium zaawansowania zdarzenia niepożądane będą odpowiadały tym z populacji ogólnej (ITT, tj.: pacjenci z chłoniakiem Hodgkina w III lub IV stopniu). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w subpopulacji pacjentów w IV st. zaawansowania zostały przedstawione w analizie klinicznej, lecz nie zostały zaimplementowane w modelu farmakoekonomicznym. Należy jednak zaznaczyć, że wyniki dla populacji ogólnej badania i dla subpopulacji w IV st. zaawansowania są zbliżone.
- Należy zaznaczyć, że w skład schematu A+ABVD wchodzi winblastyna, która zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dn. 27 grudnia 2018 r. od 1 stycznia 2019 r. nie podlega refundacji ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę powyższe prawdopodobnym jest, że koszty zakupu winblastyny pokrywane są przez świadczeniodawcę.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną w celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń. Wnioskodawca wskazał, że walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu.

Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna była przeprowadzana przez autorów modelu na etapie jego budowania i implementacji. W ramach walidacji zewnętrznej nie dokonano oceny zgodności wyników modelowania krzywych z opublikowanymi wynikami badań obserwacyjnych. Wnioskodawca nie wskazał, czy w jego ocenie wykonana walidacja zewnętrzna wykazała poprawność przyjętych założeń czy estymacji.

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem wnioskowanej interwencji w ocenianej populacji pacjentów. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 analizy ekonomiczne: Raymakers 2020, Vijenthira 2020, Delea 2019 i Huntington 2018.

W analizie Raymakers 2020 przeprowadzono analizę użyteczności-kosztów (CUA) w 15-letnim horyzoncie czasowym. Wyniki analizy wykazały, iż zastosowanie schematu A+AVD w miejsce schematu ABVD było droższe i skuteczniejsze (inkrementalne QALY = 0,46). Wartość parametru ICER wyniosła 1 343 468 PLN/QALY.

W ramach analizy Delea 2019 przeprowadzono analizę użyteczności kosztów w dożywotnym horyzoncie czasowym. Użycie schematu A+AVD wiązało się z uzyskaniem o 0,76 większego QALY w porównaniu z zastosowaniem schematu ABVD. Wartość parametru ICER wyniosła 763 251 PLN/QALY.

Analizę CUA Vijenthira 2020 przeprowadzono w 20-letnim horyzoncie czasowym. Wyniki analizy wykazały, iż zastosowanie schematu A+AVD w miejsce schematu ABVD (oraz innych schematów leczenia) było droższe i skuteczniejsze (inkrementalne QALY = 0,6). Wartość parametru ICER wyniosła 782 149 PLN/QALY.

W analizie Huntington 2018 zastosowanie schematu A + AVD pozwalało uzyskać wyższe o 0,56 QALY w porównaniu do zastosowania schematu ABVD. Wartość ICUR wyniosła 1 407 212 PLN/QALY. Analizę przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym. Różnice w wartości inkrementalnego QALY między

analizą Huntington 2018, a analizą ekonomiczną ocenianą ramach niniejszej AWA mogą wynikać ze sposobu modelowania prawdopodobieństwa przejścia pacjentów, którzy doświadczyli nawrotu po 1. linii leczenia.

Szczegółowe wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38 Wyniki analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach walidacji konwergencji

Publikacja	wynik zdrowotny QALY			Koszt inkrementalny*	ICUR [PLN*/QALY]
	A + AVD	ABVD	Inkrementalne QALY		
Raymakers 2020	9,62	9,16	0,46	\$192,336 (617 995 PLN)	\$418,122 (1 343 468 PLN/QALY)
V jenthira 2020	12,3	11,7	0,6	\$146,055 (469 289 PLN)	782 149 PLN/QALY
Delea 2019	15,07	14,31	0,76	\$130,706 (579 760 PLN)	\$172,074 (763 251 PLN/QALY)
Huntington 2018	19,86	19,30	0,56	\$176,846 (784 418 PLN)	\$317,254 (1 407 212 PLN/QALY)

* kurs walut określono na podstawie danych Narodowego Banku Polskiego na dzień 09.03.2023 r., 1 USD kanadyjski = 3,2131 PLN; 1 USD = 4,4356 PLN

A + AVD – schemat leczenia skojarzonego brentuksymab wedotyny z chemioterapią: doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna, ABVD – schemat chemioterapii: doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, i dakarbazyna, ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. incremental cost-utility ratio), QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)

Analitycy Agencji odnaleźli dodatkowo analizę ekonomiczną CADTH 2020, w której przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) w dożywotnim horyzoncie czasowym. Wartość parametru ICER wyniosła 134 059 USD CAD/QALY (407 324,86 PLN/QALY). Na podstawie przedłożonej analizy ekonomicznej komitet CADTH stwierdził, że lek Adcetris w porównaniu ze schematem ABVD nie jest opłacalny kosztowo.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała konieczności przeprowadzenia oszacowań własnych. Wątpliwości dotyczące założeń zostały częściowo przetestowane w analizie wrażliwości wnioskodawcy.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy jest ocena opłacalności brentuksymabu wedotyny (Adcetris) stosowanego w skojarzeniu ze schematem chemioterapii AVD: doksorubicyna, winblastyna, i dakarbazyna, w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania.

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności.

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne wartości parametrów analizy.

W opinii analityków Agencji, z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne, dowodzące wyższości w zakresie skuteczności interwencji nad komparatorem okoliczności, o których mowa w **art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie zachodzą.**

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna charakteryzuje się ograniczeniami.

Przyjęcie 70-letniego horyzontu czasowego wiąże się z koniecznością ekstrapolacji wyników badań o znacznie krótszym okresie obserwacji. Należy podkreślić, że chłoniak Hodgkina jest chorobą przewlekłą, jednak biorąc pod uwagę wiek pacjentów wchodzących do modelu powyższe założenie związane jest z niepewnością. Ponadto należy zauważyć, że wartości użyteczności uwzględnione w modelu zostały oszacowane na podstawie danych pojedynczych pacjentów z badania ECHELON 1. Szczegółowe dane zostały udostępnione przez wnioskodawcę wyłącznie na potrzeby tworzenia modelu ekonomicznego i stanowią dane wewnętrzne wnioskodawcy, tym samym nie są dostępne w domenie publicznej i nie zostały poddane ocenie *peer review*. Dodatkowo w ramach analizy nie uwzględniono wszystkich możliwych komparatorów. Zdaniem analityków Agencji jako komparatory dodatkowe powinny zostać uznane: schemat AVD oraz schemat BEACOPP z zawężeniem do populacji w wieku <60 lat oraz ≥60 lat.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Adcetris (brentuksymab wedotyny) w leczeniu skojarzonym z chemioterapią (schemat AVD: doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina CD30+ w IV stadium zaawansowania w ramach programu lekowego B.77 „Leczenie chorych na klasyczny chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z uwagi na wnioskowaną kategorię refundacyjną tj. program lekowy i wynikający z niej brak dopłat świadczeniobiorców, wyniki z perspektywy płatnika publicznego są zbieżne z wynikami z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym lek Adcetris nie podlega refundacji, a pacjenci we wnioskowanym wskazaniu stosują schemat ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna).

Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym założono finansowanie leczenia skojarzonego brentuksymabem wedotyny ze schematem AVD (doksorubicyna, winblastyna, dakarbazyna) ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu i stopniowe włączanie pacjentów do programu lekowego.

Warianty analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z wariantu podstawowego, wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego) oraz jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest włączenie leku Adcetris we wnioskowanym wskazaniu do istniejącej grupy limitowej – 1142.0, Brentuksymab vedotin.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli chorzy wcześniej nieleczeni z chłoniakiem ziarniczym (chłoniakiem Hodgkina) CD30+ w IV stadium zaawansowania choroby, spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

oszacowano liczbę nowych zachorowań na chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C831). W kolejnym etapie przyjęto, iż

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Etapy oszacowania wnioskodawcy analiza podstawowa – populacja docelowa

Parametr	Źródło	Odsetek/założenie	Liczba pacjentów
Liczba nowych zachorowań na chłoniaka Hodgkina ICD-10" C81			
Odsetek pacjentów z obecnością antygenu CD30 wśród chorych na chłoniaka Hodgkina ICD-10: C81			
Chorzy w IV stadium zaawansowania choroby			
Odsetek pacjentów stosujących schemat ABVD			
Pacjenci kwalifikujący się do leczenia A+AVD			
Chorzy ze stopniem sprawności wg skali ECOG 0-2			
Populacja docelowa			

Udział w rynku

Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której Adcetris będzie stosowany po objęciu go refundacją w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w ramach programu lekowego B.77 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40. Liczebność populacji docelowej

Wariant analizy	I rok	II rok
prawdopodobny	■	■
minimalny	■	■
maksymalny	■	■

Koszty

W modelu uwzględniono następujące koszty różniące:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty leczenia towarzyszącego,
- koszty zdarzeń niepożądanych,
- koszty radioterapii,
- koszty monitorowania i opieki w programie lekowy.

Szczegółowe dane przedstawiono w rozdz. 5.1.2 niniejszej AWA.

Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowania z uwzględnieniem wariantu minimalnego oraz maksymalnego oszacowań populacji oraz jednokierunkową analizę wrażliwości dla wybranych parametrów.

Inne założenia

(ECHELON-1). Szczegółowe dane przedstawiono w rozdz. 5.1.2 niniejszej AWA.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Adcetris w ramach proponowanego programu lekowego nastąpi

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy w perspektywie płatnika publicznego (NFZ)

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]	I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]
Scenariusz istniejący				
Koszt Adcetris	■	■	■	■
Koszt Adcetris + AVD	■	■	■	■
Koszty ABVD	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszt Adcetris	■	■	■	■
Koszt Adcetris + AVD	■	■	■	■
Koszty ABVD	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszt Adcetris	■	■	■	■
Koszt Adcetris + AVD	■	■	■	■
Koszty ABVD	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

* koszty podania leków; leczenia zdarzeń niepożądanych; leczenia towarzyszącego; radioterapii; diagnostyki, monitorowania i opieki w PL; Skróty: AVD – schemat doksorubicyna, winblastyna, dakarbazyna; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, ██████████

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 43. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca w analizie podstawowej przedstawił oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzone z wykorzystaniem danych z ██████████. Oszacowania, ze względu na niepewność oraz szeroki zakres sprawozdawanej liczby zachorowań na chłoniaka Hodgkina, w zależności od przyjętego źródła ██████████ pacjentów, budzą wątpliwości analityków Agencji. Dane dot. najwyższej prognozowanej liczby zachorowań na chłoniaka Hodgkina ██████████ zostały uwzględnione w ramach analizy wrażliwości. Ekspert kliniczny Agencji prof. dr hab. n. med. Lidia Gil wskazała natomiast na ██████████ populacji docelowej, która mogłaby stosować wnioskowaną technologię, rodz. 3.3 AWA (150 osób). Biorąc pod uwagę powyższe rozbieżności trudno jest wnioskować o prawidłowości przyjętych założeń.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK/?	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytocznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w

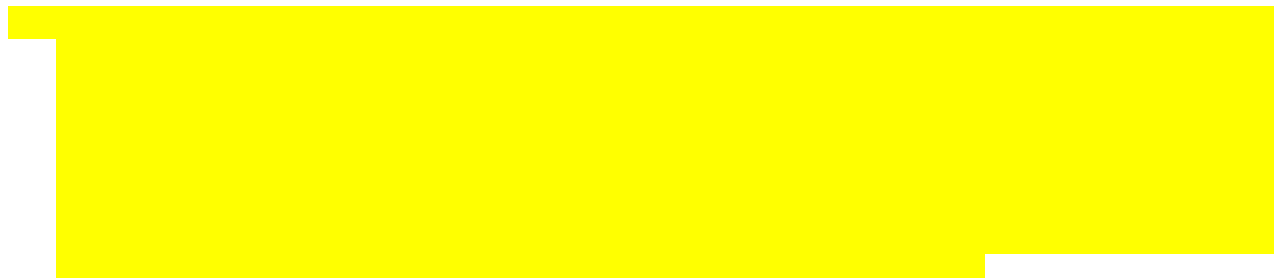
Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		sprawie minimalnych wymagań. Należy jednak podkreślić, że założono stopniowe wejście pacjentów do programu w danym roku, dlatego też koszt terapii pacjentów, którzy wejdą do programu w I roku refundacji nie został w pełni uwzględniony w 2-letnim horyzoncie analizy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/?	W ramach AKL i AE wnioskodawca wskazuje, iż komparatorem dla wnioskowanego skojarzenia jest schemat ABVD, który wg prof. dr hab. n. med. Lidii Gil, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie hematologii, stosuje 70% pacjentów we wnioskowanym wskazaniu. Wśród innych opcji terapeutycznych wymienionych przez eksperta znalazły się: schemat AVD (doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) stosowany u 15% pacjentów, schemat BEACOPP u 10% oraz radioterapia u 5%. Zdaniem analityków Agencji pozostałe opcje terapeutyczne wymienione przez eksperta oraz wytyczne kliniczne powinny zostać uznane jako komparatory dodatkowe z zawężeniem do populacji w wieku <60 lat oraz ≥60 lat, z uwagi na ograniczenia stosowania części schematów w populacji osób starszych. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.6 oraz 6.3.1.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Produkt leczniczy Adcetris jest obecnie refundowany w PL B.66 „Leczenie chorych na chłoniaki T-komórkowe (ICD 10: C84)” oraz B.77 „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”. W ramach B.77 Adcetris podlega refundacji w II linii leczenia. Dane NFZ nie pozwalają na oszacowania dotyczące przyszłej sprzedaży leku z uwagi na brak danych dotyczących poszczególnych linii leczenia, w ramach których stosowane były poszczególne substancje czynne wchodzące w skład schematów stosowanych obecnie w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina sprawozdawanych w ramach NFZ, a także stopnia zaawansowania choroby u leczonych pacjentów.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności – bezpłatnie w ramach programu lekowego, spełnia kryteria o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz do uzasadnienia refundacji w ramach istniejącej grupy limitowej 1142.0, Brentuksymab vedotin dla technologii wnioskowanej przedstawiono w rozdziale 3.1.2.3 niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK/?	W ramach AWB przedstawiono wariant minimalny i maksymalny oszacowań, a także przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu, zdaniem wnioskodawcy, wpływają na wyniki analizy oraz cechujących się największą niepewnością. Jednakże w ramach analizy wrażliwości uwzględniono jedynie dwa parametry.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy (rozdz. 4 AWB wnioskodawcy):

- Do parametrów, na podstawie których docelowa liczba pacjentów ulegała zmianie w odniesieniu do wariantu podstawowego analizy należały: ekspresja CD30 i IV stadium zaawansowania HL. W przypadku pozostałych parametrów stanowiących kryteria kwalifikacji do programu lekowego nie odnaleziono równie wiarygodnych źródeł danych odnoszących się ściśle do kryteriów włączenia zawartych w programie lekowym w odniesieniu do scenariusza podstawowego.



Ograniczenia AWB według analityków Agencji

- W ChPL Adcetris wskazano, że „Adcetris jest wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.” Ze względu na zawartość fiołki (50 mg), część leku może zostać niewykorzystana. W ramach analizy podstawowej przyjęto założenie zakładające rozliczenie za zużytą liczbę mg substancji. W ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym przyjęto rozliczenie za zużyte fiołki, co skutkuje wzrostem kosztów inkrementalnych o ok. 20% [redacted]. Należy podkreślić, że zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 31/2023/DGL § 23. punkt 6. świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość leku, która została podana lub wydana świadczeniobiorcom. Niewykorzystana część leku nie podlega rozliczeniu.
- W ramach analizy podstawowej nie uwzględniono kosztów leczenia po progresji.
- Oszacowania kosztowe w analizie wpływu na budżet opierają się na modelu z analizy ekonomicznej, w związku z tym jej ograniczenia dotyczą także niniejszej analizy.
- Jako komparator przyjęto schemat ABVD, należy jednak podkreślić, że wśród opcji alternatywnych wymienionych przez prof. Lidę Gil znalazły się także schemat BEACOPP (10% pacjentów) oraz radioterapia (5% pacjentów). Schemat BEACOPP wymieniany jest również przez aktualne wytyczne kliniczne z zawężeniem do chorych <60 lat. Zdaniem analityków Agencji pozostałe opcje terapeutyczne wymienione przez eksperta oraz wytyczne kliniczne powinny zostać uznane jako komparatory dodatkowe z zawężeniem do populacji w wieku <60 lat oraz ≥60 lat, z uwagi na ograniczenia stosowania części schematów w populacji osób starszych.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił analizę wrażliwości, uwzględniającą wariant minimalny oraz maksymalny oszacowań populacji oraz jednokierunkową analizę wrażliwości uwzględniającą:

- koszt brentuksymabu wedotyny uwzględniający liczbę zużytych fiołek leku (na jedno podanie leku zużywane są 2 fiołki, podczas gdy w analizie podstawowej obliczano koszt za zużyte mg leku);
- liczebność populacji docelowej obliczoną na podstawie danych dot. zachorowań na chłoniaka Hodgkina [redacted] ([redacted]).



Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości zostały przedstawione w odpowiedzi wnioskodawcy na wymagania minimalne.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wskazała nieprawidłowości.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Adcetris (brentuksymab wedotyny) w leczeniu skojarzonym z chemioterapią (schemat AVD: doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina CD30+ w IV stadium zaawansowania spełniających kryteria wnioskowanego programu lekowego.

W opinii analityków Agencji głównym ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest niepewność związana z oszacowaniem wielkości populacji. Oszacowania, ze względu na niepewność oraz szeroki zakres sprawozdawanej liczby zachorowań na chłoniaka Hodgkina, w zależności od przyjętego źródła danych, budzą wątpliwości analityków Agencji. Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil w swojej opinii wskazała z kolei na populacji docelowej, która mogłaby stosować wnioskowaną technologię (150 osób). Ponadto jako komparator dla ocenianej interwencji wnioskodawca obrał schemat ABVD, który zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Lidii Gil, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie hematologii, stosuje 70% pacjentów we wnioskowanym wskazaniu. Wśród innych opcji terapeutycznych wymienionych przez eksperta znalazły się również schemat AVD (doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) stosowany u 15% pacjentów, schemat BEACOPP u 10% oraz radioterapia u 5%. Schematy AVD i BEACOPP są także wskazywane przez wytyczne kliniczne i zdaniem analityków Agencji powinny zostać uznane jako komparatory dodatkowe z zawężeniem do populacji w wieku <60 lat oraz ≥60 lat, z uwagi na ograniczenia stosowania części schematów w populacji.

Biorąc pod uwagę powyższe, trudno jest wnioskować o prawidłowości przyjętych założeń.

¹⁷ Podano wartości z modelu BIA

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie umożliwiające wygenerowanie oszczędności dla płatnika publicznego.

W analizie zaproponowano obniżenie ceny detalicznej leków, wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla

[REDAKCYJA]. Wprowadzenie tańszych odpowiedników spowoduje automatyczne, natychmiastowe obniżenie ceny wszystkich leków refundowanych w obrębie grupy limitowej do poziomu ceny wprowadzonego odpowiednika – w tym wypadku oznacza to co najmniej 25% redukcję obowiązującej ceny urzędowej tych leków.

Zgodnie z wynikami AR, [REDAKCYJA]

[REDAKCYJA] na budżet. Kwota ta pozwoli na pokrycie dodatkowych wydatków płatnika publicznego związanych z objęciem refundacją technologii lekowej Adcetris we wnioskowanym wskazaniu, [REDAKCYJA] w wariantcie maksymalnym analizy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych:

Ankietowana ekspertka (prof. dr hab. n. med. Lidia Gil, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii) nie zgłosiła uwag do zapisów programu lekowego.

Uwagi analityków Agencji:

Brak.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Adcetris (brentuksymab wedotyny) w leczeniu skojarzonym z chemioterapią (schemat AVD: doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina CD30+ w IV stadium zaawansowania przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia – <http://www.awmsg.org>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 07.08.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Adcetris, brentuximab vedotin. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną warunkowo: CADTH 2020 i 1 negatywną: HAS 2020. Odnaleziono również rekomendację dotyczącą oceny dodatkowej korzyści ze stosowania leku Adcetris: G-BA 2019 oraz ocenę dot. prognozowanej liczby pacjentów i kosztów leczenia: IQWiG 2019.

Komisja CADTH 2020 rekomenduje pozytywnie terapię lekiem Adcetris pod warunkiem obniżenia ceny – wskazano konieczność poprawy efektywności kosztowej. Zwrócono uwagę na znaczącą poprawę w zakresie zmodyfikowanego czasu przeżycia bez progresji choroby (mPFS), podkreślono jednocześnie niepewność wyników badania ECHELON-1 i jego ograniczenia. Ponadto komitet zwrócił uwagę na znaczną, ale możliwą do kontrolowania toksyczność bez znaczącego uszczerbku dla jakości życia (QoL).

W negatywnej rekomendacji HAS 2020 zwrócono uwagę na ograniczenia badania ECHELON-1 oraz brak danych długoterminowych w zakresie bezpieczeństwa. Uznano, że rzeczywista korzyść kliniczna preparatu Adcetris jest niewystarczająca w porównaniu z dostępnymi terapiami alternatywnymi. W rekomendacji G-BA zwrócono uwagę na brak dodatkowej korzyści ze stosowania schematu Adcetris +AVD. Komisja G-BA w przeciwieństwie do komisji CADTH podkreśliła niekorzystny wpływ na jakość życia pacjentów stosujących A+AVD ze względu na zdarzenia niepożądane.

Ponadto na stronach agencji HTA: SMC¹⁸, NICE¹⁹ i AWMSG²⁰ widnieje informacja o braku rekomendacji dla leku Adcetris ze względu na brak wniosku złożonego przez podmiot odpowiedzialny.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 44. Rekomendacje refundacyjne dla leku Adcetris (brentuksymab wedotyny)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2020 (Kanada)	Nieleczeni wcześniej pacjenci z chłoniakiem Hodgkina w IV stopniu zaawansowania	Rekomendacja pozytywna warunkowo Komisja rekomenduje refundację brentuksymabu wedotyny pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu i obniżenia ceny. W dokumencie CADTH podkreślono korzyść kliniczną uzyskaną podczas stosowania leku Adcetris w skojarzeniu z AVD w porównaniu ze schematem ABVD. Zwrócono uwagę na znaczącą poprawę w zakresie zmodyfikowanego czasu przeżycia bez progresji choroby (mPFS) w subpopulacji pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w IV st. zaawansowania. Podkreślono jednak niepewność co do wielkości korzyści mPFS, biorąc pod uwagę, że badanie ECHELON-1 nie zostało zaprojektowane w celu oceny specyficznych efektów leczenia ani testowania konkretnych hipotez w poszczególnych podgrupach pacjentów. Komitet zwrócił

¹⁸ <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4448/brentuximab-vedoten-adcetris-non-sub-final-may-2019-for-website.pdf>

¹⁹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta594/resources/brentuximab-vedotin-for-untreated-advanced-hodgkin-lymphoma-terminated-appraisal-pdf-82607263737541>

²⁰ <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/brentuximab-vedotin-adcetris1/>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>uwagę na znaczną, ale możliwą do kontrolowania toksyczność bez znaczącego uszczerbku dla jakości życia (QoL).</p> <p>Na podstawie przedłożonej analizy ekonomicznej stwierdza się, że lek Adcetris w porównaniu ze schematem ABVD nie jest opłacalny kosztowo. Komitet zwrócił uwagę, że brak opłacalności kosztowej wynika z wysokiej ceny Adcetris.</p> <p>Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywnym horyzoncie czasowym (65 lat). Komitet zwrócił uwagę na ograniczenia analizy ekonomicznej, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • porównawcza skuteczność leczenia została oparta na mPFS ocenionym przez badaczy, co wiąże się z większym ryzykiem błędu systematycznego w porównaniu z tym samym wynikiem ocenianym przez niezależną komisję (IRS). Mogło wpłynąć to na potencjalne przeszacowanie wielkości korzyści klinicznej z Adcetris + AVD w porównaniu z ABVD. • niepewność związana z założeniem zakładającym, że ryzyko zgonu z powodu toksyczności płucnej u pacjentów stosujących ABVD będzie utrzymywać się przez całe życie pacjenta, podczas gdy prawdopodobnie będzie to trwało znacznie krócej (najwyżej pięć lat). <p>Wartość parametru ICER wyniosła 134 059 USD CAD/QALY (407 324,86 PLN/QALY²¹).</p> <p>Komitet podkreślił również niezaspokojoną potrzebę pacjentów z chłoniakiem Hodgkina.</p>
HAS 2020 (Francja)		<p>Rekomendacja negatywna</p> <p>Uznano, że rzeczywista korzyść kliniczna preparatu Adcetris jest niewystarczająca w porównaniu z dostępnymi terapiami alternatywnymi.</p> <p>Komitet zwrócił uwagę na ograniczenia badania ECHELON-1: wybór mPFS zamiast PFS jako pierwszorzędowy punkt końcowy, mały odsetek pacjentów w wieku powyżej 60 lat, brak pacjentów z oceną sprawności ECOG >1, znaczna dysproporcja między badanymi grupami w liczbie pacjentów, którzy otrzymali profilaktycznie mieloidalny czynnik wzrostu (A+AVD: 81% vs ABVD: 57%) co mogło mieć wpływ na wyniki dot. bezpieczeństwa i skuteczności i brak danych dotyczących długoterminowej tolerancji leku, w szczególności dotyczących występowania wtórnych nowotworów złośliwych.</p> <p>Zwrócono również uwagę na brak danych porównawczych w porównaniu z protokołem BEACOPP, który jest standardem leczenia we Francji.</p>
G-BA 2019 (Niemcy)		<p>Brak dodatkowej korzyści ze stosowania A+AVD</p> <p>Zwrócono uwagę na niekorzystny wpływ na jakość życia pacjentów stosujących A+AVD ze względu na zdarzenia niepożądane. Interpretacja wyników jest jednak niepełna ze względu na fakt, że stosowanie ABVD w ramieniu kontrolnym nie jest już zgodne z wytycznymi klinicznymi. Podkreślono, że stosowanie bleomycyny w badaniu ECHELON-1 przez sześć cykli chemioterapii nie odpowiada już aktualnemu stanowi wiedzy medycznej. Zgodnie z niemieckimi wytycznymi klinicznymi, pacjenci w podeszłym wieku z zaawansowanym chłoniakiem Hodgkina powinni otrzymać tylko dwa cykle ABVD, a następnie kontynuować leczenie AVD (doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną) przez kolejne 4 do 6 cykli.</p> <p>Zaznaczono, że odnotowano korzyści w zakresie przeżycia całkowitego, jednak podkreślono niepewność wyników ze względu na małą liczbę zdarzeń. W przypadku oceny jakości życia między ramionami badania nie odnotowano IS różnic, które można by interpretować z wystarczającą pewnością jako klinicznie istotne.</p> <p>Komitet G-BA określił liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia. G-BA przyjął, że liczba pacjentów wyniesie około 220 – 380 rocznie, a roczne koszty terapii na pacjenta mogą wynieść 91 443,52 € (406 356,71 PLN²²).</p>
IQWiG 2019 (Niemcy)		<p>Ocena dotyczyła wyłącznie informacji dot. prognozowanej liczby pacjentów i kosztów leczenia</p> <p>Zakres liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia preparatem Adcetris w ramach wnioskowanego wskazania oszacowano na 223 – 377. Roczny koszt terapii preparatem Adcetris jednego pacjenta oszacowano na 114 522,65 € (508 915,75 PLN).</p>

A + AVD – schemat leczenia skojarzonego brentuksymab wedotyny z chemioterapią: doksorubicyna, winblastyna, i dakarbazyna, ABVD – schemat chemioterapii: doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, i dakarbazyna, BEACOPP – bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon, CADTH – Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss, HAS – Haute Autorité de Santé, IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, mPFS –

²¹ kurs dolara kanadyjskiego określono na podstawie danych Narodowego Banku Polskiego na dzień 07.08.2023 r., 1 CAD = 3,0384

²² kurs euro określono na podstawie danych Narodowego Banku Polskiego na dzień 07.08.2023 r., 1 EUR = 4,4438

zmodyfikowany czas przeżycia wolny od progresji, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, PFS – przeżycie bez progresji choroby (ang. progression free survival), SMC – Scottish Medicines Consortium

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 09.06.2023 r., znak PLR.4500.514.2023.15.PRU (data wpływu do AOTMiT 09.06.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Adcetris, brentuximabum vedotinum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol. proszku, kod GTIN: 05909991004545

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD 10: C81)”, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Dodatkowo MZ poprosił o ocenę, czy wymienione wskaźniki skuteczności terapii w części „Monitorowanie programu lekowego” uzgodnionego programu lekowego, tj. projektu programu lekowego B.77. „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)” z dołączoną wnioskowaną terapią, są wystarczające w celu oceny skuteczności terapii refundowanych w ramach ww. programu., a jeśli nie, to proszę o wskazanie dodatkowych wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane w przypadku ww. terapii.

Problem zdrowotny

Chłoniak Hodgkina (HL, ang. Hodgkin Lymphoma, dawniej ziarnica złośliwa) (kod ICD-10: C81) to klonalny rozrost tzw. komórek Reed i Sternberga oraz komórek Hodgkina, wywodzących się z linii komórek B, otoczonych komórkami odczynowymi, głównie w obrębie węzłów chłonnych. Etiologia choroby nie jest znana. Jako potencjalne czynniki etiologiczne bierze się pod uwagę m.in.: zakażenia wirusowe, promieniowanie jonizujące i immunosupresję. Przy stosowaniu współczesnych strategii leczenia 80–90% chorych na HL zostaje trwale wyleczonych. U 10% chorych we wczesnych i u 25–30% w zaawansowanych stadiach choroby dochodzi do nawrotu lub oporności na leczenie. Wieloletnie przeżycia całkowite w grupie chorych po auto-HCT wynoszą ~50%.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator wnioskodawca wskazał schemat ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna). Wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę pokrywa się z opinią eksperta ankietowanego przez Agencję: prof. dr hab. n. med. Lidii Gil, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie hematologii, która wskazała, że 70% pacjentów we wnioskowanym wskazaniu otrzymuje schemat ABVD. Wśród innych opcji terapeutycznych wymienionych przez eksperta znalazły się też schemat AVD (doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) stosowany u 15% pacjentów, schemat BEACOPP u 10% oraz radioterapia u 5%. Schemat BEACOPP wymieniany jest również przez aktualne wytyczne kliniczne PTOK 2020, NCCN 2023, BSH 2022, konsensus Relecom 2020, panel Szwajcaria 2022 oraz ESMO 2018 z taką samą siłą zaleceń jak ABVD, z zawężeniem do chorych <60 lat. Natomiast u pacjentów starszych (powyżej 60 lat) m.in. wytyczne NCCN 2023, ESMO 2018, BSH 2022 wśród opcji zalecanych wymieniają schemat ABVD (2 cykle), a następnie AVD (4 cykle, bez bleomycyny, ze względu na zwiększoną częstość występowania neutropenii, zakażeń i toksyczności płucnej wywołanej bleomycyną). Również w rekomendacji refundacyjnej HAS 2020 zwrócono uwagę na brak porównania z BEACOPP, który jest standardem leczenia we Francji. Zdaniem analityków Agencji pozostałe opcje terapeutyczne wymienione przez eksperta oraz wytyczne kliniczne (AVD i BEACOPP) powinny zostać uznane jako komparatory dodatkowe z zawężeniem do populacji w wieku <60 lat oraz ≥60 lat, z uwagi na ograniczenia stosowania części schematów w populacji osób starszych.

Skuteczność kliniczna

Do AKL włączono jedno otwarte, randomizowane badanie III fazy ECHELON-1 dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu wedotyny w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (A+AVD) w I linii leczenia pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w III i IV stadium zaawansowania, w porównaniu do schematu ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna). W AKL przedstawiono wyniki dla pacjentów w IV stadium zaawansowania choroby (populacja zgodna z wnioskowanym wskazaniem) w odniesieniu do punktów końcowych, dla których dostępne są opublikowane dane tj. zmodyfikowany PFS (mPFS – przeżycie wolne od progresji choroby, zgonu lub uzyskania niepełnej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu wg oceny niezależnego ośrodka), PFS, OS i odpowiedź na leczenie wg kryteriów dla chłoniaka złośliwego. Natomiast ocenie bezpieczeństwa wyniki przedstawiono również dla subpopulacji w IV stopniu zaawansowania, w tym pacjentów w wieku ≥60 lat oraz dodatkowo dla populacji szerszej – III i IV stadium choroby.

Podczas mediany okresu obserwacji wynoszącej 6 lat w grupie A+AVD w porównaniu do ABVD wykazano IS większą redukcję ryzyka zgonu (HR=0,48 (95% CI: 0,29; 0,80)), mediana OS nie została osiągnięta w żadnym z ramion. W ciągu 2-letniego okresu obserwacji leczenie A+AVD wiązało się z IS większą (o 29%) redukcją ryzyka progresji choroby, zgonu lub uzyskania niepełnej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu w porównaniu z leczeniem ABVD. Natomiast po 6-letniej medianie okresu obserwacji wykazano IS większą (o 28%) redukcję ryzyka progresji choroby w grupie A+AVD vs. ABVD. Wyniki dla subpopulacji w wieku ≥ 60 lat z badania ECHELON-1 w zakresie mPFS oraz PFS wskazują na brak IS różnic między grupami A+AVD i ABVD. Nie wykazano IS różnic między grupami w prawdopodobieństwie uzyskania odpowiedzi całkowitej (CR), obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) na zakończenie leczenia przypisanego w randomizacji, jak również negatywnych wyników w badaniu PET na zakończenie 2. cyklu leczenia oraz wyniku ≤ 2 w skali Deauville na zakończenie leczenia pierwszego rzutu.

W ChPL Adcetris przedstawiono dodatkowe dane dot. pacjentów w IV stadium zaawansowania z badania ECHELON-1. Wśród pacjentów otrzymujących leczenie A+AVD dalszą chemioterapię ratunkową stosowało 11% pacjentów w porównaniu z pacjentami leczonymi ABVD odpowiednio 16% pacjentów. Nie wykazano natomiast *żadnej klinicznie istotnej różnicy między dwoma ramionami badania w poprawie jakości życia wg kwestionariusza EORTC-QLQ-C30*. Brak jest bardziej szczegółowych danych, w tym zakresie.

Analiza bezpieczeństwa

W analizie bezpieczeństwa dla subpopulacji pacjentów w IV stadium zaawansowania dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 24,6 miesiące wykazano w grupie A+AVD w porównaniu do ABVD istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia: AEs ≥ 3 . stopnia, AEs związanych z leczeniem jakiegokolwiek stopnia, w tym również ≥ 3 . stopnia, ciężkich AEs, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do modyfikacji dawki (podobne wyniki uzyskano dla populacji w III i IV stopniu zaawansowania). Natomiast ryzyko wystąpienia AEs prowadzących do przerwania leczenia było IS niższe w grupie A+AVD vs. ABVD (w szerszej populacji pacjentów nie odnotowano różnic IS między grupami dla tego punktu końcowego). W grupie A+AVD w porównaniu do ABVD wykazano również IS wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o nasileniu ≥ 3 . stopnia takich jak: zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, neutropenia oraz gorączka neutropeniczna. Wyniki te są zbieżne z analizą bezpieczeństwa dla szerszej populacji pacjentów. Nie odnotowano różnic IS między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu (natomiast w ogólnej populacji pacjentów ryzyko zgonu było IS niższe w grupie A+AVD, w porównaniu do ABVD).

Ryzyko wystąpienia nowotworów wtórnych, neuropatii obwodowej o 1., 2., 3. i 4. stopniu nasilenia w czasie mediany 37,1 miesięcy obserwacji nie różniło się między grupami wśród pacjentów w IV stadium zaawansowania choroby (w populacji pacjentów w III i IV stopniu zaawansowania wykazano IS większe ryzyko wystąpienia: neuropatii obwodowej (ogółem oraz ≥ 3 . stopnia), ruchowej oraz czuciowej w grupie A+AVD w porównaniu do ABVD). W momencie przeprowadzenia oceny po 37,1 miesiącach od rozpoczęcia leczenia u większości (80%) pacjentów w IV st. zaawansowania, u których wystąpiła neuropatia obwodowa, doszło do ustąpienia (65% A+AVD vs. 73% ABVD) lub złagodzenia jej objawów (14% A+AVD vs. 12% ABVD).

W przypadku subpopulacji pacjentów w IV stopniu zaawansowania w wieku ≥ 60 lat dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 24,6 miesiące odnotowano IS wyższe ryzyko wystąpienia AEs związanych z leczeniem ogółem, w tym również ≥ 3 . stopnia, a także ciężkich AEs związanych z leczeniem w grupie A+AVD, w porównaniu do ABVD. Nie wykazano IS różnic między grupami w ryzyku wystąpienia zgonu, AEs ogółem i 3. stopnia, ciężkich AEs, AEs prowadzących do przerwania leczenia, modyfikacji dawki, a także ryzyko wystąpienia neutropenii 3. i 4. stopnia.

Przedmiotowa analiza cechuje się ograniczeniami. Badanie ECHELON-1 nie zostało zaprojektowane w celu wykazania istotnych statystycznie różnic w podgrupach, ponadto randomizacja nie została przeprowadzona ze stratyfikacją ze względu na stopień zaawansowania choroby, ani wiek (w badaniu chorych stratyfikowano tylko ze względu na region zamieszkania oraz Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny IPS). Brak jest także szczegółowych danych dot. subpopulacji w IV stopniu zaawansowania, w zakresie m.in. wieku, średniej masy i powierzchni ciała, rodzaju kolejnych terapii po progresji i leczenia wspomagającego. Dane dot. skuteczności w ocenianej grupie pacjentów w IV stopniu zaawansowania są ograniczone jedynie do wybranych punktów końcowych. Ponadto brak jest badań obserwacyjnych lub przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej spełniających zdefiniowane kryteria. Nie przedstawiono również porównania ze schematami: AVD i BEACOPP, które są wymieniane przez eksperta oraz wytyczne kliniczne, jako komparatory w zawężonej populacji w wieku < 60 lat oraz ≥ 60 lat.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów użyteczności porównując skuteczność i bezpieczeństwo brentuksymabu wedotyny (Adcetris) stosowanego w skojarzeniu ze schematem chemioterapii AVD

(doksorubicyna, winblastyna, i dakarbazyna) w porównaniu ze schematem ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania.

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne wartości parametrów analizy.

W opinii analityków Agencji, z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne, dowodzące wyższości w zakresie skuteczności interwencji nad komparatorem okoliczności, o których mowa w **art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie zachodzą.**

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna charakteryzuje się ograniczeniami.

Przyjęcie 70-letniego horyzontu czasowego wiąże się z koniecznością ekstrapolacji wyników badań o znacznie krótszym okresie obserwacji. Należy podkreślić, że chłoniak Hodgkina jest chorobą przewlekłą, jednak biorąc pod uwagę wiek pacjentów wchodzących do modelu powyższe założenie związane jest z niepewnością. Ponadto należy zauważyć, że wartości użyteczności uwzględnione w modelu zostały oszacowane na podstawie danych pojedynczych pacjentów z badania ECHELON 1. Szczegółowe dane zostały udostępnione przez wnioskodawcę wyłącznie na potrzeby tworzenia modelu ekonomicznego i stanowią dane wewnętrzne wnioskodawcy, tym samym nie są dostępne w domenie publicznej i nie zostały poddane ocenie *peer review*. Dodatkowo w ramach analizy nie uwzględniono wszystkich możliwych komparatorów. Zdaniem analityków Agencji jako komparatory dodatkowe powinny zostać uznane: schemat AVD oraz schemat BEACOPP z zawężeniem do populacji w wieku <60 lat oraz ≥60 lat.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Adcetris (brentuksymab wedotyny) w leczeniu skojarzonym z chemioterapią (schemat AVD: doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina CD30+ w IV stadium zaawansowania spełniających kryteria wnioskowanego programu lekowego.

W opinii analityków Agencji głównym ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest niepewność związana z oszacowaniem wielkości populacji. Oszacowania, ze względu na niepewność oraz szeroki zakres sprawozdawanej liczby zachorowań na chłoniaka Hodgkina, w zależności od przyjętego źródła danych budzą wątpliwości analityków Agencji. Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil w swojej opinii wskazała z kolei na populacji docelowej, która mogłaby stosować wnioskowaną technologię (150 osób). Ponadto jako komparator dla ocenianej interwencji wnioskodawca obrał schemat ABVD, który zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Lidii Gil, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie hematologii, stosuje 70% pacjentów we wnioskowanym wskazaniu. Wśród innych opcji terapeutycznych wymienionych przez eksperta znalazły się również schemat AVD (doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) stosowany u 15% pacjentów, schemat BEACOPP u 10% oraz radioterapia u 5%. Schematy AVD i BEACOPP są także wskazywane przez wytyczne kliniczne i zdaniem analityków Agencji powinny

zostać uznane jako komparatory dodatkowe z zawężeniem do populacji w wieku <60 lat oraz ≥60 lat, z uwagi na ograniczenia stosowania części schematów w populacji. Biorąc pod uwagę powyższe, trudno jest wnioskować o prawidłowości przyjętych założeń.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ankietowani przez AOTMiT eksperci nie mieli uwag do zapisów programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną warunkowo: CADTH 2020 i 1 negatywną: HAS 2020. Odnaleziono również rekomendację dotyczącą oceny dodatkowej korzyści ze stosowania leku Adcetris: G-BA 2019 oraz ocenę dot. prognozowanej liczby pacjentów i kosztów leczenia: IQWiG 2019.

Komisja CADTH 2020 rekomenduje pozytywnie terapię lekiem Adcetris pod warunkiem obniżenia ceny – wskazano konieczność poprawy efektywności kosztowej. Zwrócono uwagę na znaczącą poprawę w zakresie zmodyfikowanego czasu przeżycia bez progresji choroby (mPFS), podkreślono jednocześnie niepewność wyników badania ECHELON-1 i jego ograniczenia. Ponadto komitet zwrócił uwagę na znaczną, ale możliwą do kontrolowania toksyczność bez znaczącego uszczerbku dla jakości życia (QoL).

W negatywnej rekomendacji HAS 2020 zwrócono uwagę na ograniczenia badania ECHELON-1 oraz brak danych długoterminowych w zakresie bezpieczeństwa. Uznano, że rzeczywista korzyść kliniczna preparatu Adcetris jest niewystarczająca w porównaniu z dostępnymi terapiami alternatywnymi. W rekomendacji G-BA zwrócono uwagę na brak dodatkowej korzyści ze stosowania schematu Adcetris +AVD. Komisja G-BA w przeciwieństwie do komisji CADTH stwierdziła niekorzystny wpływ na jakość życia pacjentów stosujących A+AVD ze względu na zdarzenia niepożądane.

Uwagi dodatkowe

Prof. Lidia Gil w swojej opinii odniosła się również do prośby MZ o ocenę, czy wymienione wskaźniki skuteczności terapii w części „Monitorowanie programu lekowego” uzgodnionego programu lekowego, tj. projektu programu lekowego B.77. „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)” z dołączoną wnioskowaną terapią, są wystarczające w celu oceny skuteczności terapii refundowanych w ramach ww. programu., a jeśli nie, to proszę o wskazanie dodatkowych wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane w przypadku ww. terapii. Pani prof. Lidia Gil odpowiedziała na powyższe pytanie twierdząco.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>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 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.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe niespełnione są również zapisy: § 4 ust. 1-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia, § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.</p> <p>Wyjaśnienie: Proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoeconomicznych tak, aby odpowiadały aktualnym zapisom projektu programu lekowego i zachowywały spójność w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności oraz bezpieczeństwa, populacji i komparatorów.</p>	NIE	Szczegółowy komentarz w rozdz. 3.6
W ramach analizy klinicznej		
<p>2. Opis metodyki włączonego do przeglądu badania nie uwzględnia charakterystyki grupy osób badanych (§4 ust. 3 pkt 5 lit. d Rozporządzenia).</p> <p>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.</p>	NIE	Dane zostały uwzględnione jedynie w modelu ekonomicznym i pochodzą od pojedynczych pacjentów z badania ECHELON-1. Dostępne tylko dla autorów modelu, nieopublikowane.
<p>3. 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).</p> <p>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.</p>	NIE	j.w
W ramach analizy ekonomicznej		
<p>4. 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).</p> <p>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.</p>	NIE	Dane zostały uwzględnione jedynie w modelu ekonomicznym i pochodzą od pojedynczych pacjentów z badania ECHELON-1. Dostępne tylko dla autorów modelu, nieopublikowane.
<p>5. AE nie zawiera prawidłowo przeprowadzonej analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p>	NIE	Przedstawiono wyjaśnienie, jednak jak

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>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.</p>		<p>wskazał wnioskodawca w odp. na uwagę 7 dot. danych odnoszących się do jakości życia, miał on dostęp do wyników badania ECHELON-1 pochodzących od pojedynczych pacjentów, co umożliwia oszacowanie użyteczności przy zastosowaniu norm polskich.</p>
<p>6. „Analizę przeprowadzono dla 70-letniego horyzontu czasowego utożsamianego z horyzontem dożywoć. Biorąc pod uwagę wiek wejścia pacjentów do modelu (39,5 lat), przyjęty horyzont wydaje się nierealny.</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Proszę o przyjęcie horyzontu czasowego uwzględniającego średnie oczekiwane przeżycie pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina.”</p>	NIE	Przedstawiono wyjaśnienie

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Ansell SM, 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, 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.
- Evens AM, 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 May 1;107(5):1086-1094.
- ECHELON-1** 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.
- Dalal 2020** Dalal M, et al., Efficacy and safety of front-line treatments for advanced Hodgkin lymphoma: a systematic literature review. *Expert Rev Hematol*. 2020 Aug;13(8):907-922.
- Fujii 2021** Fujii H, 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.
- Hoshi 2021** Hoshi M, et al. Diagnostic utility of transbronchial biopsy for Hodgkin's lymphoma: A case study. *Thorac Cancer*. 2021;12(23):3281-3285.
- Ichikawa 2020** Ichikawa S, 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, et al. Pulmonary Toxicity of Hodgkin Lymphoma Treatment: A Prospective Single-Center Study. *J Hematol* 2021;10(6):266-273.
- Knox 2019** Knox B, et al., Hodgkin's lymphoma with HLH and complete remission with brentuximab-based therapy. *BMJ Case Rep*. 2019 8;12(12):e231629.
- Perez 2023** Perez FM, 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.
- Quintas 2021** Quintas JB, et al., 624.HODGKIN LYMPHOMAS AND T/NK CELL LYMPHOMAS: CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL. 63rd ASH Annual Meeting Abstracts. *Blood* 138 (2021) 4540–4541.
- Sekiguchi 2020** Sekiguchi Y, et al., 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.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- BSH 2022** G. A. Follows et al., Guideline for the first-line management of Classical Hodgkin Lymphoma —A British Society for Haematology guideline, 2022 British Society for Haematology and John Wiley & Sons Ltd., <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.18083>
- CADTH 2020** Brentuximab Vedotin (Adcetris) for Hodgkin lymphoma in combination with doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine - <https://www.cadth.ca/brentuximab-vedotin-adcetris-hodgkin-lymphoma-combination-doxorubicin-vinblastine-and-dacarbazine>
- ESMO 2018** D. A. Eichenauer et al., Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 29 (Supplement 4): iv19–iv29, 2018, <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/haematological-malignancies/hodgkin-lymphoma>
- G-BA 2019** Beschluss Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, Erstlinie), <https://www.g-ba.de/beschluesse/3944/>

HAS 2020	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 22 JANVIER 2020 brentuximab vedotin ADCETRIS 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, https://www.has-sante.fr/jcms/p_3149192/fr/adcetris-brentuximab-vedotin
IQWiG 2019	[G19-09] Brentuximab Vedotin (fortgeschrittenes Hodgkin-Lymphom) - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V Letzte Aktualisierung 17.06.2019, https://www.iqwig.de/projekte/g19-09.html
NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Hodgkin Lymphoma, Version 2.2023 — November 8, 2022, https://www.nccn.org/guidelines/category_1
Pan London 2020	L. Eccersley et al., Pan London Haemato Oncology Clinical Guidelines, Lymphoid Malignancies Part 1: Hodgkin Lymphoma, January 2020, RM Partners, South East London Cancer Alliance, North Central and East London Cancer Alliance 2020, https://rmpartners.nhs.uk/haemato-oncology-clinical-guidelines/
PTOK 2020	T. Wróbel, Chłoniak Hodgkina, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2013-2020 rok, http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.17.%20Chloniak_Hodgkina_2005_20.pdf
Relecom 2020	A. Relecom et al., Resources-Stratified Guidelines for Classical Hodgkin Lymphoma, Int. J. Environ. Res. Public Health 2020, 17, 1783, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7084688/
SITC 2020	S. S. Neelapu 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, https://jitc.bmj.com/content/8/2/e001235
Szwajcaria 2022	F. Hitz et al., Decision-making among experts in advanced Hodgkin Lymphoma, Oncology. 2023;101(3):159-165, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36103806/

Pozostałe publikacje

	Charakterystyka	Produktu	Leczniczego	Adcetris
ChPL Adcetris	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adcetris-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 09.08.2023 r.)			
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r.			
EMA 2019	EMA Assessment report. Adcetris. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 13 December 2018. EMA/6661/2019.			

14. Załączniki

- Zał. 1. [REDACTED], Adcetris w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania, Analiza problemu decyzyjnego, HealthQuest spółka z o.o., Warszawa 2023
- Zał. 2. [REDACTED], Brentuksymab vedotin (Adcetris) w leczeniu chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania, Analiza kliniczna, HealthQuest spółka z o.o., Warszawa 2023
- Zał. 3. [REDACTED], Adcetris w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania, Analiza ekonomiczna, HealthQuest spółka z o.o., Warszawa 2023;
- Zał. 4. [REDACTED], Adcetris w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania, Analiza wpływu na budżet, HealthQuest spółka z o.o., Warszawa 2023;
- Zał. 5. [REDACTED], Adcetris w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania, Analiza racjonalizacyjna, HealthQuest spółka z o.o., Warszawa 2023;
- Zał. 6. [REDACTED], Adcetris w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania, Odpowiedź na pismo nr OT.423.1.26.2023.2.AM, HealthQuest spółka z o.o., Warszawa 2023.