

Brentuksymab vedotin (Adcetris[®]) w leczeniu chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania

Analiza kliniczna

Warszawa, 2023

Autorzy

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

Wkład pracy

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

Konflikt interesów

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

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

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

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Analiza problemu decyzyjnego	11
2 Cel analizy	12
3 Metodyka.....	14
3.1 Strategia wyszukiwania badań.....	14
3.2 Kryteria kwalifikacji badań	15
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	16
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	16
3.5 Metody syntezy danych	17
4 Wyniki	19
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych	19
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych	22
4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy	24
4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy	24
4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań	27
4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.....	29
4.2.1.4 Opis populacji	30
4.2.1.4.1 Populacja całkowita.....	30
4.2.1.4.2 Populacja w IV stadium zaawansowania HL	31
4.2.1.5 Opis punktów końcowych	32
4.3 Analiza skuteczności	34
4.3.1 Skuteczność A+AVD w porównaniu z ABVD w IV stadium zaawansowania (porównanie bezpośrednie)	34
4.3.1.1 Zmodyfikowane przeżycie wolne od progresji choroby (mPFS).....	34
4.3.1.1.1 mPFS - 2-letni okres obserwacji.....	34
4.3.1.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	35
4.3.1.2.1 PFS - 3-letni okres obserwacji	35
4.3.1.2.2 PFS - 5-letni okres obserwacji	36
4.3.1.2.3 PFS - 6-letni czas obserwacji	37
4.3.1.3 Przeżycie ogólne (OS)	37
4.3.1.3.1 OS - 2-letni okres obserwacji	38
4.3.1.3.2 OS - 6-letni czas obserwacji	38
4.3.1.4 Odpowiedź na leczenie.....	39
4.4 Analiza bezpieczeństwa	41
4.4.1 Bezpieczeństwo schematu A+AVD w porównaniu z ABVD (porównanie bezpośrednie)	41

4.4.1.1	Zdarzenie niepożądane ogółem	41
4.4.1.2	Zgony	42
4.4.1.3	Zaburzenia układu nerwowego	43
4.4.1.4	Zaburzenia krwi i układu chłonnego	45
4.4.1.5	Zakażenia i zarażenia	46
4.4.1.6	Pozostałe częste zdarzenia niepożądane	47
4.4.1.7	Wpływ profilaktyki ze wspomaganie G-CSF na bezpieczeństwo terapii	50
4.5	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL	53
5	Ograniczenia	57
6	Dyskusja.....	58
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody	58
6.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych	59
6.3	Wyniki innych analiz	63
6.3.1	Metaanalizy i przeglądy systematyczne	63
7	Wnioski	64
8	Aneks	65
8.1	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych	65
8.2	Kryteria Cook'a	67
8.3	Skala AMSTAR	68
8.4	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.....	70
8.5	Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych	72
8.6	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych	73
8.7	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych	74
8.8	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych	75
8.9	Zestawienie odrzuconych badań dotyczących efektywności praktycznej	77
8.10	Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy	78
8.10.1	Skala sprawności ECOG	78
8.10.2	Skala Deauville stosowana w ocenie badania PET/TK	78
8.11	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej	79
	Spis rycin	80
	Spis tabel	81
	Bibliografia	83

Wykaz skrótów i akronimów

A+AVD	Schemat chemioterapii: brentuksymab vedotin, doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ABV	Schemat chemioterapii: doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna
ABVD	Schemat chemioterapii: doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna
AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AVD	Schemat chemioterapii: doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna
b.d.	Brak danych
BEACOPP	Schemat chemioterapii: bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon
BEACOPPesc	Schemat chemioterapii: bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon w dawkach eksalowanych
CAD	Schemat chemioterapii: lomustyna, doksorubicyna i windezyna
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	Całkowita odpowiedź/remisja (ang. <i>complete response</i>)
EBV	Schemat chemioterapii: epidoksorubicyna, bleomycyna, winblastyna
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC-QLQ-C30	Kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów z nowotworami (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30</i>)
FAERS	System zgłaszania zdarzeń niepożądanych (ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HL	Chłoniak Hodgkina (ang. <i>Hodgkin's Lymphoma</i>)
HR	Iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ITT	Typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
M(C)EC	Schemat chemioterapii: M(C)OPP z EBV i CAD
M(C)OPP	Schemat chemioterapii: mechloretamina (cyklofosfamid), winkrystyna, prokarbazyna i prednizon
mPFS	Zmodyfikowane przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>Modified progression-free survival</i>)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	Liczba pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. <i>number needed to harm</i>)
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	Przeżycie ogólne (ang. <i>overall survival</i>)
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>Positron Emission Tomography</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i>)

RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RT	Radioterapia (ang. <i>radiotherapy</i>)
SUCRA	Analiza klasyfikująca SUCRA (ang. <i>surface under the cumulative ranking curve</i>)
TK	Tomografia komputerowa
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Streszczenie

Tło kliniczne

Chłoniak Hodgkina (HL), nazywany inaczej ziarnicą złośliwą, to choroba nowotworowa dotycząca tkanki limfoidalnej. HL nacieka głównie węzły chłonne. W przebiegu HL najczęściej następuje zajęcie węzłów chłonnych szyjnych, nadobojczykowych i pachowych. U około 30% przypadków nacieczona jest śledziona. HL zlokalizowany pozawęzłowo występuje dość rzadko. Choroba może się szerzyć przez ciągłość lub rozsiewać drogą krwionośną. Wyróżnia się dwa typy histologiczne chłoniaka Hodgkina: postać klasyczną (CHL, stanowi 95% przypadków) oraz postać guzkową z przewagą limfocytów HL (NLPHL). Kliniczna ocena stopnia zaawansowania HL przeprowadzana jest na podstawie klasyfikacji Ann Arbor (modyfikacja z Lugano), w której pod uwagę brane są: liczba i umiejscowienie zajętych przez nowotwór okolic węzłowych oraz obecność objawów systemowych: stadium I - zajęcie jednego węzła chłonnego lub jednej grupy przylegających węzłów chłonnych, lub pojedynczego narządu albo miejsca pozalimfatycznego, stadium II - zajęcie dwóch lub większej liczby grup węzłowych po jednej stronie przepony albo ograniczone zajęcie narządu lub miejsca pozalimfatycznego z zajęciem jednej lub większej liczby grup węzłów chłonnych po jednej stronie przepony, stadium III - zajęcie węzłów chłonnych lub narządu pozawęzłowego po obu stronach przepony; zajęcie węzłów chłonnych powyżej przepony i zajęcie śledziony, stadium IV - rozlane lub rozsiane zajęcie jednego lub większej liczby narządów pozalimfatycznych albo tkanek z zajęciem węzłów lub bez niego.

Podstawowymi metodami leczenia chłoniaka Hodgkina są chemioterapia i radioterapia. W niektórych przypadkach konieczne może być także przeszczepienie szpiku kostnego. Zakres leczenia HL zależy od wieku, stanu ogólnego pacjenta, zaawansowania choroby, obecności dodatkowych niepomyślnych czynników rokowniczych oraz ewentualnych schorzeń lub okoliczności współistniejących. Rokowanie w HL jest dobre - odsetek wyleczeń wynosi 80%. Około 10% pacjentów (szczególnie w zaawansowanych stadiach) nie osiąga odpowiedzi na leczenie, a u kolejnych 20-30% chorych, którzy początkowo uzyskali odpowiedź na leczenie, dochodzi do nawrotów choroby. Bez leczenia 5 lat przeżywa około 5% chorych.

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

Cel opracowania

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin stosowanego w skojarzeniu z AVD (doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) w I linii leczenia pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w IV stadium zaawansowania. Komparator stanowić będzie schemat ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna).

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane (data wyszukiwania 13.02.2023). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook.

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano i włączono do analizy 1 randomizowane badanie kliniczne brentuksymabu vedotin stosowanego w skojarzeniu z AVD (doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) w porównaniu do schematu ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna), przeprowadzone w populacji pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w III i IV stadium zaawansowania, którzy nie byli wcześniej leczeni (ECHELON-1). Wyniki skuteczności z badania ECHELON-1 przedstawiono wyłącznie dla podgrupy pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w IV stadium zaawansowania, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została dla całej populacji badania ECHELON-1 tj. dla pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w III i IV stadium zaawansowania.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Skuteczność i bezpieczeństwo brentuksymabu vedotin w skojarzeniu z AVD (A+AVD) w porównaniu do ABVD oceniono na podstawie wyników badania ECHELON-1. Pacjenci włączeni do badania ECHELON-1 otrzymywali w grupie A+AVD 1,2 mg/kg (masy ciała) brentuksymabu vedotin, 25 mg/m² (pow. ciała) doksorubicyny, 6 mg/m² (pow. ciała) winblastyny oraz 375 mg/m² (pow. ciała) dakarbazyny. W grupie ABVD zamiast brentuksymabu vedotin podawano bleomycynę w dawce 10 mg/m² (pow. ciała), dawki pozostałych leków były identyczne w obu grupach badanych. Pacjenci przyjmowali leki dożylnie dnia 1. i 15. każdego 28-dniowego cyklu leczenia. Mediana czasu trwania leczenia i liczba ukończonych cykli były podobne w obu analizowanych grupach. Większość pacjentów (89,3% w grupie A+AVD i 90,7% w grupie ABVD) ukończyło wszystkie 6 cykli leczenia. W każdej z analizowanych grup mediana liczby otrzymanych cykli wynosiła 6 (zakres: od 1 do 6). Mediana czasu leczenia w grupie A+AVD wynosiła od 24,21 do 24,57 miesięcy (odpowiednio dla brentuksymabu vedotin oraz doksorubicyny i dakarbazyny). Mediana czasu leczenia w grupie ABVD wynosiła 24,00 miesiące (jednakowa mediana dla każdej składowej schematu).

Skuteczność brentuksymabu vedotin w skojarzeniu z AVD w porównaniu do ABVD w populacji pacjentów z HL w IV stadium zaawansowania (1 RCT, N=846)

Skuteczność A+AVD w porównaniu do ABVD w populacji pacjentów w IV stadium zaawansowania przedstawiono w oparciu o pierwszorzędowy punkt końcowy badania ECHELON-1 - zmodyfikowane przeżycie wolne od progresji choroby (mPFS), definiowany jako czas od randomizacji do progresji choroby, zgonu lub uzyskania niepełnej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu według niezależnego ośrodka kontrolnego (NKO), po którym wdrożono dalsze leczenie przeciwnowotworowe oraz następujące drugorzędowe punkty końcowe: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie ogólne (OS) i odpowiedź na leczenie.

Terapia brentuksymabem vedotin w skojarzeniu z AVD w porównaniu z ABVD w I linii leczenia pacjentów w IV stadium zaawansowania HL wiązała się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka:

- zgonu o 49% w ciągu 2-letniego okresu obserwacji (HR=0,507; 95%CI: 0,265; 0,971; p=0,037) oraz o 52% w ciągu 6-letniego okresu obserwacji (HR=0,48; 95%CI: 0,29; 0,80; p=b.d.),
- progresji choroby, zgonu lub uzyskania niepełnej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu o 29% (HR=0,711; 95%CI: 0,529; 0,956; p=0,023),
- progresji choroby lub zgonu w ciągu 3-, 5- i 6-letniego okresu obserwacji o odpowiednio o 28%, 27% i 28% (odpowiednio HR=0,72; 95%CI: 0,54; 0,97; p=0,032; HR=0,73; 95%CI: 0,55; 0,98; p=0,035 i HR=0,72; 95%CI: 0,53; 0,96).

Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe w ocenie skuteczności, w tym odsetek całkowitej odpowiedzi i odsetek obiektywnych odpowiedzi na zakończenie leczenia przypisanego w randomizacji, odsetek całkowitej odpowiedzi na zakończenie leczenia pierwszego rzutu oraz odsetek negatywnych wyników badania PET na zakończenie 2. cyklu leczenia przemawiały na korzyść leczenia skojarzonego A+AVD w porównaniu do ABVD, różnice te jednak nie były istotne statystycznie.

Bezpieczeństwo brentuksymabu vedotin w skojarzeniu z AVD w porównaniu do ABVD w populacji pacjentów z HL w III i IV stadium zaawansowania (1 RCT, N=1321)

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została dla całej populacji badania ECHELON-1 tj. dla pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w III i IV stadium zaawansowania (N=1321). Bezpieczeństwo terapii A+AVD w porównaniu do ABVD oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonego leczenia.

Leczenie A+AVD nie różniło się istotnie statystycznie względem ABVD w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, zgonu w trakcie leczenia, zgonu w wyniku zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz w zakresie następujących częstych zdarzeń niepożądanych tj. występujących u $\geq 20\%$ pacjentów w którejkolwiek z badanych grup: zakażenia i zarażenia pasożytniczego jakiegokolwiek stopnia, nudności jakiegokolwiek stopnia, wymiotów jakiegokolwiek stopnia, zmęczenia jakiegokolwiek stopnia, łysienia jakiegokolwiek stopnia.

Terapia A+AVD w porównaniu do ABVD wiązała się z istotnie statystycznym mniejszym ryzykiem wystąpienia:

- zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w czasie 6-letniego okresu obserwacji od rozpoczęcia badania (RR=0,61; 95%CI: 0,41; 0,89; p=0,011),
- toksyczności płucnej jakiegokolwiek stopnia (RR=0,27; 95%CI: 0,14; 0,51; p<0,001),
- toksyczności płucnej ≥ 3 . stopnia (RR=0,24; 95%CI: 0,09; 0,62; p=0,004),
- duszności jakiegokolwiek stopnia (RR=0,66; 95%CI: 0,51; 0,85; p=0,001).

Terapia A+AVD w porównaniu do ABVD wiązała się z istotnie statystycznym większym ryzykiem wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia (RR=1,26; 95%CI: 1,18; 1,34; p<0,001),
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem jakiegokolwiek stopnia (RR=1,03; 95%CI: 1,01; 1,06, p=0,007), w tym ≥ 3 . stopnia (RR=1,34; 95%CI: 1,25; 1,45; p<0,001),
- ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (RR=1,59; 95%CI: 1,36; 1,85; p<0,001) i ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (RR=1,91; 95%CI: 1,58; 2,31; p<0,001),
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do modyfikacji dawki (RR=1,44; 95%CI: 1,30; 1,59; p<0,001),
- hospitalizacji (RR=1,30; 95%CI: 1,11; 1,52; p=0,001),
- neuropatii obwodowej (RR=1,54; 95%CI: 1,39; 1,70; p<0,001), w tym obwodowej neuropatii ruchowej (RR=2,54; 95%CI: 1,68; 3,85; p<0,001) i czuciowej (RR=1,56; 95%CI: 1,41; 1,74; p<0,001),
- neutropenii jakiegokolwiek stopnia (RR=1,29; 95%CI: 1,16; 1,43; p<0,001) i neutropenii ≥ 3 . stopnia (RR=1,37; 95%CI: 1,21; 1,54; p<0,001),
- zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej jakiegokolwiek stopnia (RR=2,60; 95%CI: 1,68; 4,04; p<0,001) oraz zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej ≥ 3 . stopnia (RR=21,90; 95%CI: 2,96; 162,01; p=0,003),
- gorączki neutropenicznej ≥ 3 . stopnia (RR=2,45; 95%CI: 1,81; 3,32; p<0,001),
- anemii jakiegokolwiek stopnia (RR=2,08; 95%CI: 1,59; 2,73; p<0,001) i anemii ≥ 3 . stopnia (RR=2,15; 95%CI: 1,36; 3,41; p=0,001),
- zakażenia i zarażenia pasożytniczego ≥ 3 . stopnia (RR=1,75; 95%CI: 1,32; 2,32; p<0,001),
- w zakresie częstych zdarzeń niepożądanych tj. występujących u $\geq 20\%$ pacjentów w którejkolwiek z badanych grup:
 - zaparc jakiegokolwiek stopnia (RR=1,15; 95%CI: 1,01; 1,32; p=0,039),
 - biegunki jakiegokolwiek stopnia (RR=1,49; 95%CI: 1,22; 1,82; p<0,001),

- o gorączki jakiegokolwiek stopnia (RR=1,21; 95%CI: 1,00; 1,47; p=0,047),
- o utraty masy ciała jakiegokolwiek stopnia (RR=3,68; 95%CI: 2,64; 5,13; p<0,001),
- o bólu brzucha jakiegokolwiek stopnia (RR=2,17; 95%CI: 1,66; 2,86; p<0,001),
- o zapalenia jamy ustnej jakiegokolwiek stopnia (RR=1,32; 95%CI: 1,05; 1,66; p=0,018).

U wszystkich dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem ziarnicznym, u których stosowane jest leczenie skojarzone A+AVD zalecane jest stosowanie profilaktyki ze wspomaganie czynnikiem wzrostu (G-CSF), stosowanej od podania pierwszej dawki. Wyniki porównania bezpieczeństwa pacjentów, u których zastosowano profilaktykę pierwotną ze wspomaganie G-CSF z pacjentami niepoddanymi tej profilaktyce wykazały istotny wpływ zastosowania profilaktyki G-CSF na występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z neutropenią, a także występowanie zakażeń i zarażeń pasożytniczych ≥ 3 . stopnia. Profil bezpieczeństwa nie różnił się między populacją w III a IV stadium zaawansowania HL.

Wyniki przeglądu badań wtórnych

W toku systematycznego wyszukiwania odnaleziono i zakwalifikowano do przeglądu systematycznego 1 opracowanie wtórne Dalal 2020, dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa różnych schematów chemioterapii, w tym brentuksymabem vedotin w skojarzeniu AVD. Ponadto, w przeglądzie oceniano schemat ABVD i BEACOPP w różnych wariantach. Dodatkowo w jednym z przeglądów ocenie poddano następujące schematy chemioterapii: Stanford V, M(C)OPP, M(C)OPP naprzemiennie z ABVD, MOPP w chemioterapii sekwencyjnej z ABV, M(C)EC. Wnioski z odnalezionego opracowania wtórnego wskazują, że schemat A+AVD w porównaniu z ABVD wiąże się z lepszą skutecznością oraz akceptowalnym profilem tolerancji. U pacjentów leczonych A+AVD w porównaniu z ABVD odnotowano mniejszą częstość występowania toksyczności płucnej. Należy podkreślić również, że w przeglądzie Dalal 2020 uwzględniono wyniki dla 2-letniego okresu obserwacji z badania ECHELON-1 (nie było innych danych dla porównania A+AVD z ABVD), podczas gdy w niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wyniki dla dłuższego horyzontu czasowego (do 6 lat).

Wnioski

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że brentuksymab vedotin w skojarzeniu z AVD w I linii leczenia pacjentów z HL w IV stadium zaawansowania wiąże się z istotną statystycznie poprawą przeżycia wolnego od progresji choroby, zgonu lub uzyskania niepełnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu ze stosowaniem schematu ABVD. Jak wskazują wyniki badania ECHELON-1 leczenie A+AVD w porównaniu z ABVD w tej populacji pacjentów powoduje redukcję ryzyka zgonu o 49%, ryzyka progresji choroby, zgonu lub uzyskania niepełnej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu o 29%, ryzyka progresji choroby lub zgonu o 28%.

Profil bezpieczeństwa terapii A+AVD był zasadniczo możliwy do kontrolowania, a zdarzenia niepożądane były na ogół odwracalne. Dostępne dowody wskazują, że stosowanie brentuksymabu vedotin w skojarzeniu z AVD wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia toksyczności płucnej względem schematu ABVD. Podczas stosowania schematu A+AVD ryzyko względne wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z neutropenią, gorączką neutropeniczną, neuropatią obwodową, a także anemii, zaparć, biegunki, gorączki, utraty masy ciała, bólu brzucha, zapalenia jamy ustnej było większe względem leczenia ABVD. Zastosowanie profilaktyki pierwotnej ze wspomaganie G-CSF wśród pacjentów leczonych A+AVD wykazało istotny wpływ na mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z neutropenią, a także występowanie zakażeń i zarażeń pasożytniczych ≥ 3 . stopnia. Istotnym jest więc zastosowanie profilaktyki G-CSF u wszystkich pacjentów rozpoczynających leczenie A+AVD. U większości pacjentów z neuropatią obwodową objawy ustąpiły lub uległy złagodzeniu do zakończenia leczenia A+AVD.

Biorąc pod uwagę obecną sytuację refundacyjną w Polsce, istnieją niezaspokojone potrzeby medyczne w zakresie pierwszej linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania. Obecnie istnieje

jący program lekowy dotyczący leczenia chłoniaka Hodgkina obejmuje wyłącznie pacjentów z opornym lub nawrotowym HL, którzy w ramach programu lekowego mogą być leczeni niwolumabem lub brentuksymabem vedotin w monoterapii. Wprowadzenie refundacji brentuksymabu vedotin w I linii leczenia HL w IV stadium zaawansowania zwiększy szanse pacjentów na wczesne całkowite wyleczenie choroby, zmniejszając tym samym ryzyko jej nawrotu.

1 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument Analiza problemu decyzyjnego (APD).

2 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin (Adcetris®) w leczeniu skojarzonym z chemioterapią (schemat AVD: doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania. Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*).

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

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

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym brentuksymabu vedotin i obejmuje nieleczonych wcześniej 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).

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego Adcetris® (brentuksymb vedotin) w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (AVD), w dawkowaniu zgodnym z zapisami ChPL oraz Programu Lekowego. Szczegółowe informacje dotyczące preparatu Adcetris® (tj. mechanizm działania, dawkowanie, sposób podania, przeciwwskazania, działania niepożądane) przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

Wyboru komparatorów dla analizowanej terapii dokonano w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego. Obecnie w Polsce pacjenci z chłoniakiem Hodgkina mogą

być leczeni w ramach programu lekowego B.77 „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”. Program lekowy B.77 obejmuje stosowanie brentuksymabu vedotin i niwolumabu wyłącznie w monoterapii w populacji chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka Hodgkina. W ramach katalogu chemioterapii obecnie w Polsce w leczeniu pacjentów z chłoniakiem Hodgkina (ICD-10: C81) finansowanych jest 24 substancji czynnych: siarczan bleomycyny, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, gemcytabina, hydroksykarbamid, ifosfamid, melfalan, merkaptopuryna, metotreksat, oksaliplatyna, rytuksymab, winkrystyna, winorelbina, hydrochlorek bendamustyny, pleryksafor. W najnowszych wytycznych klinicznych na 2023 rok, opublikowanych przez *National Comprehensive Cancer Network* preferowanymi opcjami leczenia chłoniaka Hodgkina w III-IV stopniu zaawansowania są: ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna) oraz brentuksymab vedotin (BV) w skojarzeniu z AVD (doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną). Zarówno w polskich (PTOK) jak i europejskich (ESMO) wytycznych klinicznych, opublikowanych odpowiednio w 2020 i 2018 roku, w I linii leczenia pacjentów z HL w IV stopniu zaawansowania rekomendowane są dwa schematy: ABVD i eBEACOPP (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna (inaczej doksorubicyna), cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon, G-CSF), zazwyczaj w skojarzeniu z radioterapią na zmiany resztkowe lub okolice pierwotnie zajęte, przy czym schematu BEACOPP nie należy podawać pacjentom >60 r.ż. W wytycznych NCCN na 2023 rok schemat BEACOPP zalecany jest wyłącznie w pewnych okolicznościach tj. u wybranych pacjentów, jeśli międzynarodowy wynik prognostyczny (IPS) ≥ 4 oraz wiek nie przekracza 60 lat. Badanie rejestracyjne brentuksymabu vedotin ECHELON-1 jest randomizowanym badaniem klinicznym, w ramach którego pacjenci otrzymywali schemat A+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).

Ocenianymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności leczenia w niniejszej analizie były te raportowane w badaniu rejestracyjnym brentuksymabu vedotin - ECHELON-1. W ramach analizy bezpieczeństwa oceniano wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane w randomizowanym badaniu klinicznym brentuksymabu vedotin.

Do analizowanych typów badań należały prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych oraz opracowania wtórne.

3 Metodyka

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych brentuksymabu vedotin (Adcetris®) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania.

3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin (Adcetris®) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania:

- Medline (PubMed): do 13.02.2023 r.,
- EMBASE (Embase.com): do 13.02.2023 r.,
- Cochrane Library: do 13.02.2023 r.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- *Center for Reviews and Dissemination*,
- strony agencji oceny technologii medycznych i organizacji 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*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych,
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (■■■■), a następnie sprawdzona przez drugiego (■■■■). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Zastosowano filtr ograniczający wyszukiwanie publikacji od 2013 r. czyli daty opublikowania badania I fazy dla brentuksymabu vedotin. Dla bazy Embase zastosowano również filtr ograniczający wyszukiwanie publikacji z pominięciem doniesień konferencyjnych, które zgodnie z kryteriami wyłączenia do przeglądu nie byłyby kwalifikowane.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■■■■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwóch autorów (■■■■■■■■■■).

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria włączenia, wymienione w poniższej tabeli.

Do przeglądu badań wtórnych kwalifikowano przeglądy systematyczne (spełniające co najmniej 4 spośród 5 kryteriów Cook'a: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badania (aneks 8.2) , a także pod warunkiem, iż miały zdefiniowane źródła danych oraz strategie wyszukiwania w co najmniej 2 bazach danych), w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo brentuksymabu vedotin w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci z chłoniakiem ziarnicznym (chłoniakiem Hodgkina) CD30+ w IV stadium zaawansowania choroby.	Niespełnienie kryteriów włączenia
Interwencja	Brentuksymab vedotin w leczeniu skojarzonym z chemioterapią (schemat AVD: doksorubicyna - A, winblastyna - V i dakarbazyna - D)	Niespełnienie kryteriów włączenia
Komparator	Schemat ABVD (doksorubicyna - A, bleomycyna - B, winblastyna - V i dakarbazyna - D)	Niespełnienie kryteriów włączenia, np. inny schemat leczenia niż ABVD.
Punkty końcowe	Ocena skuteczności: - zmodyfikowany czas przeżycia wolny od progresji (mPFS), - odsetek całkowitej odpowiedzi i odsetek obiektywnych odpowiedzi na zakończenie leczenia, - odsetek całkowitej odpowiedzi na zakończenie leczenia pierwszego rzutu, - odsetek negatywnych wyników badania PET na zakończenie 2. cyklu leczenia, - czas trwania odpowiedzi, - czas trwania całkowitej remisji, - czas przeżycia wolny od choroby, - czas przeżycia wolny od niekorzystnych zdarzeń. Ocena bezpieczeństwa: - raportowane w badaniu zdarzenia niepożądane.	Niespełnienie kryteriów włączenia
Typ badań	- randomizowane badania kliniczne, - badania kliniczne bez randomizacji, - przeglądy systematyczne - oraz w ocenie skuteczności praktycznej: badania obserwacyjne (kontrolowane)	- badania kliniczne jednoramienne, - badania obserwacyjne niekontrolowane, - opisy przypadków, opisy serii przypadków, - przeglądy niesystematyczne
Stan publikacji	Badania opublikowane w formie pełnotekstowej	- raporty badań klinicznych - listy do redakcji - doniesienia konferencyjne

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Inne kryteria	Publikacje w języku angielskim i polskim	- publikacje w innych językach niż angielski i polski - prace opublikowane przed 2013 r. (data opublikowania badania I fazy dla brentuksymabu vedotin)

3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza przez jednego z autorów opracowania (■■■■), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza (■■■■), pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Przeprowadzono ocenę jakości badań włączonych do analizy w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopnia w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (AOT-MiT 2016).

Metodykę badań wtórnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej oceniono za pomocą skali AMSTAR, w której uwzględniane są takie cechy badań wtórnych jak: zaprojektowanie badania *a priori*, metoda selekcji oraz ekstrakcji badań, przeszukane bazy danych i inne źródła danych, ocena jakości badań włączonych do przeglądu, ocena tendencyjności publikacyjnej, konflikt interesów (Aneks 8.3). Maksymalna nota sumaryczna możliwa do uzyskania wynosi 11 punktów, przy czym wynik <5 pkt. charakteryzuje badania o niskiej jakości, 5-8 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, a ≥9 pkt. przegląd o wysokiej jakości (AMSTAR).

Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu procedury oceny ryzyka błędu systematycznego (Aneks 8.4) opisanej w podręczniku *Cochrane (Cochrane Handbook)*.

Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,

- populacji, w której analizowane były wyniki badania (ITT, ACA, PP),
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority, equivalent*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 roku (Tab. 3).

Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).

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

3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano ryzyko względne (*relative risk*, RR) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference*, RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycz-

nie wyniku obliczano liczbę pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (NNT, ang. *number needed to treat* lub NNH, ang. *number needed to harm*). W odniesieniu do zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) w analizie skuteczności przedstawiano wyniki opublikowane w postaci ilorazu ryzyka (HR, ang. *hazard ratio*), wraz z 95% przedziałem ufności.

Do analizy wykorzystywano program RevMan wersja 5.4 oraz Microsoft Excel 2016.

4 Wyniki

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin (Adcetris®) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 1 przegląd systematyczny: Dalal 2020.

Zakwalifikowane badanie wtórne zestawiono w aneksie 8.5, natomiast wykluczone badania wraz z przyczynami odrzucenia w aneksie 8.6.

W odnalezionym badaniu wtórnym Dalal 2020 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo różnych schematów chemioterapii, w tym brentuksymabem vedotin w skojarzeniu z AVD (doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna). Ponadto, w przeglądzie oceniano schemat ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna) i BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon) w różnych wariantach. Populację badania stanowili nowozdiagnozowani dorośli pacjenci z chłoniakiem Hodgkina w zaawansowanym stadium HL (stadium III i IV, w przeglądzie Dalal 2020 zdefiniowane również jako stadium IIB).

W przeglądzie Dalal 2020 przeprowadzono jakościową syntezę wyników. Do badania wtórnego kwalifikowano randomizowane badania kliniczne, a także badania z niższego poziomu wiarygodności (badania obserwacyjne, rejestry pacjentów). Do przeglądu włączono randomizowane badanie kliniczne brentuksymabu vedotin: ECHELON-1, uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej.

Wnioski z odnalezionego opracowania wtórnego wskazują, że schemat A+AVD w porównaniu z ABVD wiąże się z lepszą skutecznością oraz charakteryzuje się akceptowalnym profilem tolerancji. U pacjentów leczonych A+AVD w porównaniu z ABVD odnotowano mniejszą częstość występowania toksyczności płucnej. Należy podkreślić również, że w przeglądzie Dalal 2020 uwzględniono wyniki dla 2-letniego okresu obserwacji z badania ECHELON-1 (nie było innych danych dla porównania A+AVD z ABVD), podczas gdy w niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wyniki dla dłuższego horyzontu czasowego (do 6 lat).

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016 jakość odnalezionych przeglądów systematycznych oceniono za pomocą skali AMSTAR (aneks 8.3), w której uwzględniane są takie cechy badań wtórnych jak: zaprojektowanie badania *a priori*, metoda selekcji oraz ekstrakcji badań, przeszukane bazy danych i inne źródła danych, ocena jakości badań włączonych do przeglądu, ocena błędów publikacji, konflikt interesów. Maksymalna nota sumaryczna możliwa do uzyskania wynosi 11 punktów, przy czym wynik <5 pkt. charakteryzuje badania o niskiej jakości, 5-8 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, a ≥9 pkt. przegląd o wysokiej jakości.

Badania wtórne Dalal 2020 charakteryzowało się umiarkowaną jakością wg skali AMSTAR. Szczegółową ocenę jakości badania wtórnego przedstawiono w aneksie 8.3.

Charakterystykę zidentyfikowanego przeglądu systematycznego wraz z kluczowymi wynikami i wnioskami przedstawiono w Tab. 4.

Tab. 4. Zestawienie charakterystyki, kluczowych wyników i wniosków z odnalezionego opracowania wtórnego dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin stosowanego w I linii leczenia zaawansowanego chłoniaka Hodgkina.

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
<p>Dalal 2020</p> <p>Źródło finansowania: Millennium Pharmaceuticals - spółka zależna od Takeda Pharmaceuticals</p>	<p>Cel: Ocena bezpieczeństwa i skuteczności stosowania schematów ABVD, BEACOPP i A+AVD w leczeniu zaawansowanego chłoniaka Hodgkina</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem): Medline, Embase, Cochrane Library (29 lipca 2016 r., aktualizacja 26 lipca 2018 r.)</p>	<p>Populacja: Nowozdiagnozowani pacjenci z zaawansowanym stadium HL (zdefiniowanym jako stadium IIB, III i IV) leczeni schematem chemioterapii z lub bez radioterapii</p> <p>Porównane interwencje: ABVD, BEACOPP (i warianty), A+AVD</p> <p>Punkty końcowe: przeżycie ogólne (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie wolne od choroby (DFS), przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS), czas do niepowodzenia leczenia (TTF), przeżycie bez zdarzeń, czas do przerwania leczenia ze względu na progresję choroby lub wysoką toksyczność, odpowiedź na leczenie, wyniki PET, zgony związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane, nowotwory wtórne, inne</p> <p>Metodyka badań: RCT (dowolnego rodzaju lub fazy), nie-RCT (obserwacyjne w tym: badania kohortowe, badania na podstawie baz danych, rejestry; zarówno prospektywne jak i retrospektywne) (brak ograniczeń co do liczby włączonych pacjentów, jednak studia pojedynczych</p>	<p>Włączone badania: 62 RCT, w tym 1 dla schematu A+AVD (EHELON-1), 42 nie-RCT/obserwacyjne</p> <p>Kluczowe wyniki: Wyniki bezpośredniego porównania wykazały lepszą skuteczność w przypadku A+AVD w porównaniu z ABVD, z akceptowalnym profilem tolerancji.</p> <p>Wyniki badania EHELON-1 wskazują, że pacjenci w IV stopniu zaawansowania choroby i pacjenci z zajęciem >1 miejsca pozawzłowego uzyskali lepsze wyniki leczenia w grupie A+AVD w porównaniu ze standardowym schematem ABVD. Analiza podgrup tego badania wykazała większą korzyść z leczenia A+AVD w porównaniu z ABVD u pacjentów z HL w IV stadium w porównaniu z HL w III stadium; HR dla PFS wyniósł 0,92 (95% CI: 0,60; 1,42) i 0,71 (95% CI: 0,53; 0,96) odpowiednio dla pacjentów z HL w stadium III i IV.</p> <p>U pacjentów leczonych A+AVD w porównaniu z ABVD odnotowano mniejszą częstość występowania toksyczności płucnej; odpowiednio u 2% vs 7% pacjentów, przy czym mniej niż 1% pacjentów w grupie A+AVD doświadczyło incydentów płucnych 3. stopnia w porównaniu z 3% pacjentów w grupie ABVD. Częstość neutropenii wśród pacjentów leczonych A+AVD i ABVD wynosiła odpowiednio 58% i 45%, a gorączki neutropenicznej odpowiednio 19% i 8%. Zastosowanie profilaktyki ze wspomaganie czynnikiem wzrostu (G-CSF) zmniejsza jednak ryzyko wystąpienia neutropenii. Zaobserwowano, że pacjenci z grupy A+AVD, którzy otrzymywali profilaktycznie G-CSF, mieli mniejszą częstość występowania gorączki neutropenicznej w porównaniu z tymi, którzy jej nie otrzymywali (odpowiednio 11% i 21%). Neuropatia obwodowa dotyczyła 26% i 13% pacjentów odpowiednio z grupy leczonych A+AVD i ABVD.</p>	<p>5/11 pkt.</p> <p>Przegląd umiarkowanej jakości</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
		przypadków zostają wykluczone)	<p>Brak jest badań, w których bezpośrednio porównywano A+AVD z BEACOPP, a pośrednie porównanie leczenia nie było możliwe.</p> <p>Wnioski: Schematy ABVD i BEACOPP stanowią skuteczne opcje leczenia zaawansowanego stadium HL z odnotowanymi odpowiednio 5-letnimi wskaźnikami OS w zakresie 60-97% i 84-99% oraz 5-letnimi wskaźnikami PFS w zakresie 58-81% i 83-96%. Obie terapie wiążą się jednak z krótko- i długoterminowymi zdarzeniami niepożądanymi, szczególnie w odniesieniu do nudności/wymiotów, neutropenii i zdarzeń niepożądanych związanych z radioterapią. Nowe terapie, takie jak A+AVD, mogą stanowić opcję leczenia charakteryzującą się większą tolerancją u pacjentów z zaawansowanym stadium HL, przy zachowaniu skuteczności odnotowywanej przy obecnie stosowanych terapiach.</p>	

A+AVD - brentuksymab vedotin, doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna, ABVD - doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna, BEACOPP - bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon, HL - chłoniak Hodgkina, PET - pozytonowa tomografia emisyjna

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań brentuksymabu vedotin w leczeniu chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (██████████). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby (██████████).

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych przedstawiono na Ryc. 1.

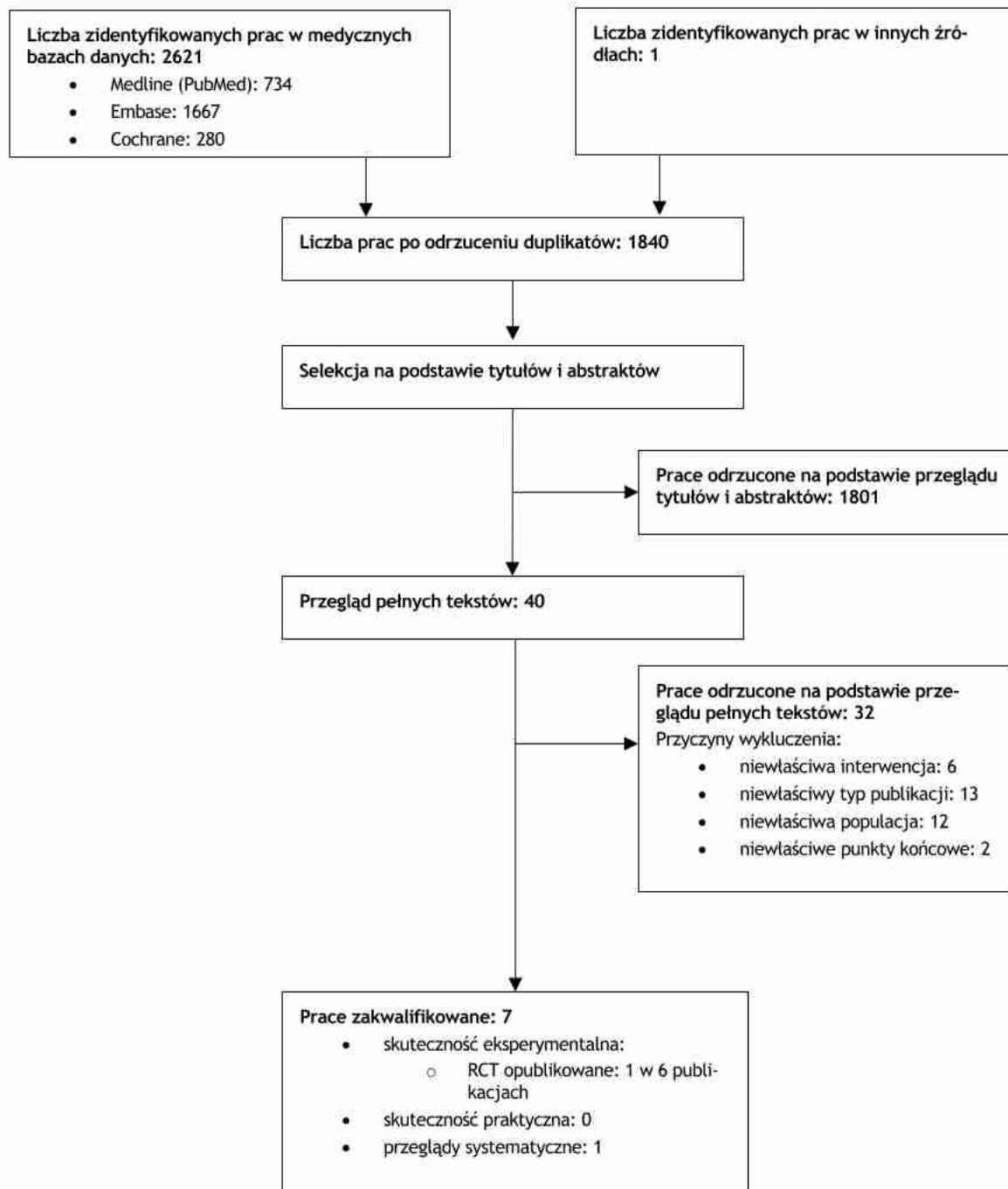
Do dnia 13.02.2023 r. zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej:

- 1 randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne III fazy dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa schematu leczenia: A+AVD (brentuksymab vedotin + doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) w porównaniu z ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna) w leczeniu pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w III lub IV stopniu zaawansowania: ECHELON-1 (opisane w 5 publikacjach: Ansell 2022, Connors 2018, Hutchings 2021, Straus 2020, Straus 2021 oraz raporcie EMA z 2019 roku). W głównej publikacji badania ECHELON-1, tj. Connors 2018 przedstawiono wyniki leczenia dla 2-letniego okresu obserwacji. W pozostałych pięciu publikacjach do badania ECHELON-1 raportowano wyniki dla części punktów końcowych również dla 3-, 5- i 6-letniego okresu obserwacji.

Nie odnaleziono żadnych badań efektywności praktycznej brentuksymabu vedotin w leczeniu chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania.

Badanie pierwotne zakwalifikowane do analizy zestawiono w aneksie 8.7, natomiast badania wykluczone wraz z powodem odrzucenia w aneksie 8.8.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych włączonych do opracowania (PRISMA).



4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy

4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy

Do analizy klinicznej włączono jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania schematu leczenia: A+AVD (brentuksymab vedotin + doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) u dorosłych wcześniej nieleczonych z klasycznym chłoniakiem ziarnicznym (Hodgkina) w III-IV stadium zaawansowania - ECHELON-1. Badanie opisano w 5 publikacjach: Ansell 2022, Connors 2018, Hutchings 2021, Straus 2020, Straus 2021, oraz raporcie EMA z 2019 roku (EMA 2019).

Charakterystykę badania ECHELON-1 przedstawiono w Tab. 5 i Tab. 6.

Badanie ECHELON-1 stanowi wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą grup równoległych, w którym oceniano brentuksymab vedotin w skojarzeniu z AVD (A+AVD) w porównaniu do schematu ABVD. Populację stanowiły osoby dorosłe (≥ 18 lat) z histologicznie potwierdzonym zaawansowanym chłoniakiem Hodgkina w III lub IV stadium zaawansowania (zgodnie z 4-stopniową skalą Ann Arbour). Pacjenci nie byli wcześniej leczeni chemioterapią systemową ani radioterapią. Stan sprawności pacjentów wynosił 0-2 wg skali ECOG. Badanie przeprowadzono w 218 ośrodkach w Europie (w tym w Polsce), Ameryce Północnej i Południowej, Azji, Australii i Afryce Południowej. Do badania włączono 1334 pacjentów, przy czym **846 w IV stadium zaawansowania choroby**.

W ramach badania ECHELON-1 w wyniku randomizacji pacjenci zostali przydzieleni do jednej z dwóch grup: A+AVD lub ABVD. Pacjenci w grupie A+AVD otrzymywali 1,2 mg/kg (masy ciała) brentuksymabu vedotin, 25 mg/m² (pow. ciała) doksorubicyny, 6 mg/m² (pow. ciała) winblastyny oraz 375 mg/m² (pow. ciała) dakarbazyny. W grupie ABVD zamiast brentuksymabu vedotin podawano bleomycynę w dawce 10 mg/m² (pow. ciała), dawki pozostałych leków były identyczne w obu grupach badanych. Pacjenci przyjmowali leki dożylnie dnia 1. i 15. każdego 28-dniowego cyklu leczenia. Mediana liczby otrzymanych cykli leczenia wyniosła 6 cykli (zakres od 1 do 6 cykli). Brentuksymab vedotin był podawany we wlewie dożylnym trwającym 30 minut zaczynając od 1. godziny po podaniu leków AVD.

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. Skala *Deauville* to 5-punktowa skala, w której wyższe wyniki wskazują na większy wychwyty 18F-fluorodeoksyglukozy w miejscach zajętych w PET (Aneks 8.10.2, Tab. 37). 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).

Mediana czasu obserwacji wynosiła od 24,6 miesięcy (Connors 2018) do 73,0 miesięcy (Ansell 2022). Leczenie (w tym chemioterapia lub radioterapia) było kontynuowane do czasu wystąpienia zgonu lub zakończenia badania. Pacjenci byli monitorowani w zakresie przeżycia do momentu wystąpienia zgonu lub przez minimum 5 lat po randomizacji ostatniego pacjenta.

Tab. 5. Charakterystyka badania pierwotnego ECHELON-1 włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n(%)	Metoda badania
ECHELON-1	218 ośrodków w 21 krajach Europy, w tym w Polsce, w Ameryce Północnej i Południowej, Azji, Australii i Afryce Południowej	1334 (w tym 846 pacjentów w IV stadium zaawansowania choroby)	Mediana czasu obserwacji: 2-letnia (24,6 mies., zakres: 0-49,3 mies.), 3-letnia i 5-letnia*	Nieleczeni wcześniej dorośli pacjenci z chłoniakiem ziarnicznym (Hodgkina) w III i IV stadium zaawansowania**	A (brentuksymab vedotin) + AVD (doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) (N=664, w tym 425 w IV stadium zaawansowania)	ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna) (N=670, w tym 421 w IV stadium zaawansowania)	133 (10%) (odsetek osób, które nie ukończyły maksymalnej liczby cykli zgodnie z protokołem)	RCT, otwarte, faza III

* wyniki dla różnych okresów obserwacji raportowano w różnych publikacjach

** w niniejszej analizie w ramach oceny skuteczności uwzględniono wyłącznie pacjentów w IV stadium zaawansowania choroby (zgodnie z wnioskowanym wskazaniem), w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono populację zarówno w III jak i IV stadium choroby

Tab. 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina – cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
ECHELON-1	Ila	Opisanie	Tak	<i>superiority</i>	ITT (analiza skuteczności), <i>per protocol</i> (analiza bezpieczeństwa)	Millennium Pharmaceuticals - spółka zależna od Takeda Pharmaceuticals oraz Seattle Genetics

* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 3)

4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę wiarygodności badania klinicznego ECHELON-1 włączonego do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w Cochrane Handbook (używając wersji pierwszej narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego opracowanej przez Cochrane). W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd wykonania), błąd detekcji, błąd utraty, błąd raportowania.

Badanie ECHELON-1 to poprawnie zaprojektowane badanie kontrolowane z randomizacją. Badanie zostało oceniano jako związane z nieznanym ryzykiem błędu systematycznego w 3 z 6 domen. Głównymi ograniczeniami były: brak informacji o sposobie randomizacji, brak zaślepienia badaczy i pacjentów oraz selektywne raportowanie.

Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego i jej podsumowanie przedstawiono w Tab. 7 i Tab. 8.

Tab. 7. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego ECHELON-1 włączonego do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
ECHELON-1	Randomizację przeprowadzono w stosunku 1:1 ze stratyfikacją ze względu na region zamieszkania (Ameryka vs. Europa vs. Azja) oraz Międzynarodowy Wskaźnik Prognozy IPS (niskie ryzyko 0-1 vs. pośrednie ryzyko 2-3 vs. wysokie ryzyko 4-7). Sekwencja losowego przydziału do grup wygenerowana została przez firmę Millenium. Brak dodatkowych informacji.	Sekwencja losowego przydziału do grup wygenerowana została przez firmę Millenium. Brak dodatkowych informacji. Badanie otwarte. Lekarze i pacjenci byli świadomi przydziału do grup leczenia.	Badanie otwarte. Lekarze i pacjenci byli świadomi przydziału do grup leczenia. Brak dodatkowych informacji.	Zagregowane dane dot. wyników skuteczności były zaślepienie dla zespołu sponsora, lekarzy i pacjentów w czasie trwania badania. Niezależny panel ekspertów (IRF, ang. <i>independent review facility</i>) był zaślepiony na przydział do grup badanych. Brak dodatkowych informacji.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły. Wartości przedstawiono w rozdziale opisującym populację. Około 10% pacjentów w każdej grupie nie ukończyło badania.	Nie wszystkie punkty końcowe zaplanowane w protokole raportowano w publikacjach.	Nie zidentyfikowano.

Tab. 8. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego ECHELON-1 włączonego do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
ECHELON-1	niskie	nieznane	nieznane	niskie	niskie	nieznane	Nieznane ryzyko błędu systematycznego

4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

Do badania ECHELON-1 kwalifikowano dorosłych pacjentów z histologicznie potwierdzonym rozpoznaniem chłoniaka Hodgkina w III lub IV stadium zaawansowania (zgodnie z 4-stopniową skalą Ann Arbour). Pacjenci nie mogli być wcześniej leczeni chemioterapią systemową ani radioterapią. Chorzy musieli wykazać stopień sprawności 0, 1 lub 2 w 5-stopniowej skali sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG, aneks 8.10.1) w której wyższy stopień oznacza wyższy poziom niepełnosprawności. Do kryteriów włączenia należały również odpowiednie parametry laboratoryjne, odpowiednia czynność wątroby i nerek.

Do kryteriów wykluczenia pacjentów z badania ECHELON-1 należały między innymi: postać guzkowa chłoniaka Hodgkina z przewagą limfocytów, obwodowa neuropatia czuciowa lub ruchowa, ciąża lub laktacja.

Szczegółowe kryteria włączenia i wyłączenia z badań zakwalifikowanych do analizy zostały przedstawione w Tab. 9.

Tab. 9. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z badania pierwotnego ECHELON-1 zakwalifikowanego do analizy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
ECHELON-1	<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 <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG); - odpowiednie parametry laboratoryjne, tj. bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 150/\text{mm}^3$, 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). 	<ul style="list-style-type: none"> - chłoniak Hodgkina z przewagą limfocytów guzkowych; - obwodowa neuropatia czuciowa lub ruchowa; - ciąża lub laktacja; - jakakolwiek poważna choroba medyczna lub psychiatryczna, która może wpłynąć na przestrzeganie leczenia zgodnie z protokołem; - znana choroba mózgu lub meningokokowa (niezależnie od etiologii), w tym objawy postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej; - pojemność dyfuzyjna płuc $> 25\%$ niższa niż przewidywana wartość w zakresie normy; - objawowa choroba neurologiczna ograniczająca wykonywanie aktywności życia codziennego lub wymagająca leczenia; - aktywna ogólnoustrojowa infekcja wirusowa, bakteryjna lub grzybicza wymagające antybiotykoterapii ogólnoustrojowej w ciągu 2 tyg. przez pierwszą dawkę badanego leku; - wcześniejsze leczenie chemioterapią immunosupresyjną, radioterapią lub immunoterapią w ciągu 12 tyg. przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku; - znana nadwrażliwość na białka rekombinowane, białka muryny lub inne składniki formuacji badanego produktu leczniczego - brentuksymabu vedotin lub innej składowej schematu leczenia ABVD; - zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV); - zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C; - rozpoznanie i/lub leczenie z powodu innego nowotworu w ciągu 3 lat przed przyjęciem pierwszej dawki leku;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		- istotne zaburzenia układu sercowo-naczyniowego do 6 miesięcy przed przyjęciem pierwszej dawki leku.

4.2.1.4 Opis populacji

4.2.1.4.1 Populacja całkowita

Populację badania ECHELON-1 stanowili dorośli pacjenci z medianą wieku wynoszącą 36 lat (35% pacjentów było w wieku ≥ 45 lat). Przewagę stanowiła płeć męska (58%). Większość pacjentów (64%) w momencie rozpoznania była w IV stadium zaawansowania chłoniaka Hodgkina (według klasyfikacji Ann Arbor).

Większość pacjentów wykazywała stopień sprawności 0 (57%) lub 1 (39%) w 5-stopniowej skali sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). U 53% pacjentów odnotowano Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny (IPS) równy 2 lub 3 (pośrednie ryzyko). U większości pacjentów (62%) występowało pozawęzłowe rozprzestrzenienie choroby w momencie rozpoznania. U większości pacjentów (58%) występowały także objawy systemowe (objawy B), obejmujące nocne poty, niewyjaśnioną gorączkę ($>38^{\circ}\text{C}$) lub utratę $\geq 10\%$ masy ciała. Nie odnotowano istotnych różnic w zakresie charakterystyki populacji wyjściowej między grupą A+AVD a grupą ABVD.

Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do badania ECHELON-1 przedstawiono w Tab. 10. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badań przedstawiono odpowiednio w Tab. 11.

Tab. 10. Charakterystyka pacjentów z badania ECHELON-1 (populacja ITT).

Analizowana cecha	A+AVD (N=664)	ABVD (N=670)	Cała populacja (N=1334)
Płeć męska, liczba (%)	378 (57)	398 (59)	776 (58)
Wiek, mediana (zakres)	35 (18-82)	37 (18-83)	36 (18-83)
Wiek, kategorie wiekowe, n (%)			
<45 lat	451 (68)	423 (63)	874 (66)
45-59 lat	129 (19)	145 (22)	274 (21)
60-64 lata	24 (4)	40 (6)	64 (5)
≥ 65 lat	60 (9)	62 (9)	122 (9)
Region geograficzny, n (%)			
Ameryka	261 (39)	262 (39)	523 (39)
Europa	333 (50)	336 (50)	669 (50)
Azja	70 (11)	71 (11)	142 (11)
Stadium zaawansowania w momencie rozpoznania (według klasyfikacji Ann Arbor), n (%) [†]			
Stadium II [‡]	1 (<1)	0	1 (<1)
Stadium III	237 (36)	246 (37)	483 (36)
Stadium IV	425 (64)	421 (63)	846 (64)
Nie dotyczy, brak danych	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny (IPS), n (%) [§]			
0 lub 1	141 (21)	141 (21)	282 (21)
2 lub 3	354 (53)	351 (52)	705 (53)

Analizowana cecha	A+AVD (N=664)	ABVD (N=670)	Cała populacja (N=1334)
4 lub 7	169 (25)	178 (27)	347 (26)
Poziom sprawności wg skali ECOG, n (%)¶			
0	376 (57)	378 (57)	754 (57)
1	259 (39)	262 (39)	521 (39)
2	28 (4)	26 (4)	54 (4)
Brak danych	1 (<1)	4 (<1)	5 (<1)
Pozawęzłowe rozprzestrzenienie choroby w momencie rozpoznania, n (%)			
Tak	411 (62)	416 (62)	827 (62)
1 miejsce pozawęzłowe	217 (33)	223 (33)	440 (33)
>1 miejsce pozawęzłowe	194 (29)	193 (29)	387 (29)
Nie	217 (33)	228 (34)	445 (33)
Brak danych	36 (5)	26 (4)	62 (5)
Pacjenci z objawami B, liczba (%)*	399 (60)	381 (57)	780 (58)

A+AVD - brentuksymab vedotin + doksorubicyna, winblastyna, dakarbazyna, ABVD - doksorubicyna, bleomycyna winblastyna, dakarbazyna

† Klasyfikacja Ann Arbor określa stadium zaawansowania nowotworu od I do IV, gdzie wyższe stadium oznacza większe rozprzestrzenienie choroby.

‡ Dla pacjentów z tej kategorii odnotowano znaczące nieprzestrzeganie protokołu.

§ Międzynarodowy Indeks Progностyczny mieści się w zakresie od 0 do 7, gdzie wyższe wartości oznaczają wyższe ryzyko niepowodzenia leczenia. Indeks wynoszący 0 lub 1 oznacza niskie ryzyko, 2 lub 3 to ryzyko umiarkowane, a wartości od 4 do 7 to wysokie ryzyko.

¶ Wartości stopnia sprawności według skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) mieszczą się w zakresie od 0 do 5, gdzie wyższe wartości oznaczają niższą sprawność.

*Objawy B obejmują nocne poty, niewyjaśnioną gorączkę (>38°C), lub utrata więcej niż 10% masy ciała.

Tab. 11. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu klinicznym ECHELON-1 zakwalifikowanym do analizy.

Parametr	ECHELON-1 (N=1334)	
	A+AVD (N=664)	ABVD (N=670)
Przerwanie leczenia, n (%)*	71 (10,7)	62 (9,3)
Przyczyna przerwania leczenia, n (%)		
Progresja lub nawrót choroby	17 (23,9)	9 (14,5)
Działania niepożądane	28 (39,4)	22 (35,5)
Utrata z obserwacji	2 (2,8)	2 (3,2)
Naruszenie protokołu badania	1 (1,4)	0 (0,0)
Wycofanie zgody	7 (9,9)	15 (24,2)
Niesatysfakcjonująca odpowiedź na leczenia	1 (1,4)	2 (3,2)
Inne	15 (21,1)	12 (19,4)

*Odsetek osób, które nie ukończyły maksymalnej liczby cykli leczenia zaplanowanej zgodnie z protokołem

4.2.1.4.2 Populacja w IV stadium zaawansowania HL

W Tab. 12 na podstawie danych z raportu EMA (*Assessment report*, EMA 2019) przedstawiono charakterystykę pacjentów w IV stadium zaawansowania HL z badania ECHELON-1.

Wyjściowa charakterystyka choroby w subgrupie pacjentów w IV stadium zaawansowania była zrównoważona między grupami A+AVD i ABVD i podobna do populacji całkowitej ITT badania. Mniejsza liczba pacjentów w IV stadium zaawansowania choroby w odniesieniu do

populacji całkowitej badania miała czynniki ryzyka IPFP (projekt międzynarodowych czynników prognostycznych, ang. *International Prognostic Factor Project*) równe 0 lub 1 (13% i 10% odpowiednio w ramionach A+AVD i ABVD w porównaniu z 21% w obu grupach w populacji całkowitej ITT), a więcej pacjentów z IV stadium miało czynniki ryzyka IPFP równe 4-7 (odpowiednio 24% i 36% w porównaniu z 25% i 27%). Pacjenci z w IV stadium zaawansowania HL mieli również więcej dowodów zajęcia pozawęzłowego.

Tab. 12. Charakterystyka pacjentów z IV stadium zaawansowania HL z badania ECHELON-1 (subgrupa ITT).

Analizowana cecha	A+AVD (N=425)	ABVD (N=421)
Czas od pierwszej diagnozy, miesiące*		
średnia (SD)	1,05 (1,268)	1,22 (4,163)
Mediana	0,85	0,85
min, max	0,1; 21,4	0,0; 81,4
brak danych, n	1	8
Stadium zaawansowania w momencie rozpoznania (według klasyfikacji Ann Arbor), n (%) [†]		
stadium IV	425 (100)	421 (100)
Liczba wskaźników prognostycznych IPFP, n (%)		
0 lub 1	55 (13)	43 (10)
2 lub 3	225 (53)	227 (54)
4 lub 7	145 (34)	151 (36)
Poziom sprawności wg skali ECOG, n (%) [¶]		
0	221 (52)	217 (52)
1	184 (43)	181 (43)
2	20 (5)	22 (5)
Pozawęzłowe rozprzestrzenienie choroby w momencie rozpoznania, n (%)		
Tak	363 (85)	359 (85)
1 miejsce pozawęzłowe	178 (42)	181 (43)
>1 miejsce pozawęzłowe	185 (44)	178 (42)
Pacjenci z objawami B, liczba (%) [*]	276 (65)	256 (61)

A+AVD - brentuksymab vedotin + doksorubicyna, winblastyna, dakarbazyna, ABVD - doksorubicyna, bleomycyna winblastyna, dakarbazyna, IPFP - projekt międzynarodowych czynników prognostycznych (ang. *International Prognostic Factor Project*)

* dane dla 424 pacjentów z grupy A+AVD i 413 z grupy ABVD

[†] Klasyfikacja Ann Arbor określa stadium zaawansowania nowotworu od I do IV, gdzie wyższe stadium oznacza większe rozprzestrzenienie choroby

[¶] Wartości stopnia sprawności według skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) mieszczą się w zakresie od 0 do 5, gdzie wyższe wartości oznaczają niższą sprawność.

*Objawy B obejmują nocne poty, niewyjaśnioną gorączkę (>38°C), lub utrata więcej niż 10% masy ciała.

4.2.1.5 Opis punktów końcowych

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania ECHELON-1 był zmodyfikowany czas przeżycia wolnego 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.

Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym badania ECHELON-1 było przeżycie ogólne. Przeżycie ogólne zdefiniowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

W ramach pozostałych drugorzędowych punktów końcowych oceniano między innymi: odsetek pacjentów z całkowitą remisją, czas trwania całkowitej remisji, przeżycie wolne od zdarzeń, przeżycie wolne od choroby, odsetek ogólnej odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi, odsetek pacjentów, którzy nie osiągnęli remisji całkowitej i przyjęli radioterapię, odsetek pacjentów z remisją całkowitą pod koniec badanego cyklu leczenia, odsetek negatywnych wyników w drugim cyklu PET, jakość życia związaną ze zdrowiem oraz bezpieczeństwo. Odpowiedź na leczenie oceniano w badaniu ECHELON-1 za pomocą kryteriów odpowiedzi dla chłoniaka złośliwego (ang. *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma*) (Cheson 2007).

W ramach eksploracyjnych punktów końcowych oceniano między innymi PROs (ang. *Patient-reported outcomes*), odsetek pacjentów żyjących bez chłoniaka Hodgkina przez 3 i 5 lat, wpływ brentuksymabu vedotin na stężenie AVD w surowicy, zmianę ekspresji biomarkerów nowotworowych przed i po leczeniu.

Wszystkie wskazane w badaniu ECHELON-1 punkty końcowe zestawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Zestawienie punktów końcowych badania ECHELON-1 włączonego do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe	Eksploracyjne punkty końcowe
ECHELON-1	- zmodyfikowany czas przeżycia wolnego od progresji (mPFS) według niezależnego ośrodka kontrolnego (NKO)	- przeżycie ogólne, - odsetek pacjentów z całkowitą remisją/odsetek odpowiedzi całkowitej na leczenie (CR), - zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, ocena wyników laboratoryjnych i pomiary parametrów życiowych, - przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), - przeżycie wolne od choroby (DFS), - odsetek ogólnej odpowiedzi (ORR), - czas trwania odpowiedzi (DOR), - czas trwania całkowitej remisji, - odsetek pacjentów, którzy nie osiągnęli remisji całkowitej i przyjęli radioterapię, - odsetek pacjentów z remisją całkowitą pod koniec badanego cyklu leczenia, - odsetek negatywnych wyników w drugim cyklu PET, - jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL), - parametry farmakokinetyczne dla brentuksymabu vedotin, jednometylowanej aurystatyny E i całkowitego stężenia przeciwciał we krwi, - obecność przeciwciał antyterapeutycznych (ATA) przeciwko brentuksymabowi vedotin	- zbadanie różnic zgłaszanych przez pacjentów (PRO) specyficznych dla płuc między ramionami badania, - wpływ brentuksymabu vedotin na stężenie AVD w surowicy, - odsetek pacjentów żyjących bez chłoniaka Hodgkina przez 3 i 5 lat, - zmiany ekspresji biomarkerów nowotworowych przed i po leczeniu, - ocena innych PROs, - ocena wykorzystania zasobów medycznych, - odsetek cięż w momencie zakończenia badania

4.3 Analiza skuteczności

4.3.1 Skuteczność A+AVD w porównaniu z ABVD w IV stadium zaawansowania (porównanie bezpośrednie)

Skuteczność schematu leczenia A (brentuksymab vedotin - Adcetris®) + AVD (doksorubicyna - A, winblastyna - V i dakarbazyna - D) (A+AVD) w leczeniu pacjentów z chłoniakiem Hodgkina oceniano na podstawie jednego randomizowanego badania klinicznego: ECHELON-1. Komparatorem w badaniu dla A+AVD był schemat leczenia ABVD (doksorubicyna - A, bleomycyna - B, winblastyna - V i dakarbazyna - D). **Wyniki skuteczności przedstawiono wyłącznie dla podgrupy pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w IV stadium zaawansowania, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem.**

Wyniki skuteczności z badania ECHELON-1 w populacji pacjentów w IV stadium zaawansowania przedstawiono na podstawie 6 publikacji: Ansell 2022, Connors 2018, EMA 2019 (*Assessment report*), Hutchings 2020, Straus 2020, Straus 2021. Przy każdym analizowanym punkcie końcowym zaznaczono z której z publikacji dane pochodzą.

Skuteczność A+AVD w porównaniu do ABVD w populacji pacjentów w IV stadium zaawansowania przedstawiono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- zmodyfikowane przeżycie wolne od progresji choroby (mPFS) - dla 2-letniego okresu obserwacji,
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - dla 3-, 5- i 6-letniego okresu obserwacji,
- przeżycie ogólne (OS) - dla 2- i 6-letniego okresu obserwacji,
- odpowiedź na leczenie.

4.3.1.1 Zmodyfikowane przeżycie wolne od progresji choroby (mPFS)

Zmodyfikowane przeżycie wolne od progresji (mPFS) według niezależnego ośrodka kontrolnego (NKO) stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy badania ECHELON-1. Zmodyfikowane PFS (mPFS) zdefiniowane zostało 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.

4.3.1.1.1 mPFS - 2-letni okres obserwacji

W Tab. 14 przedstawiono wyniki analizy mPFS wg NKO w podgrupie pacjentów z HL w IV stadium zaawansowania z badania ECHELON-1 (Connors 2018, Hutchings 2020).

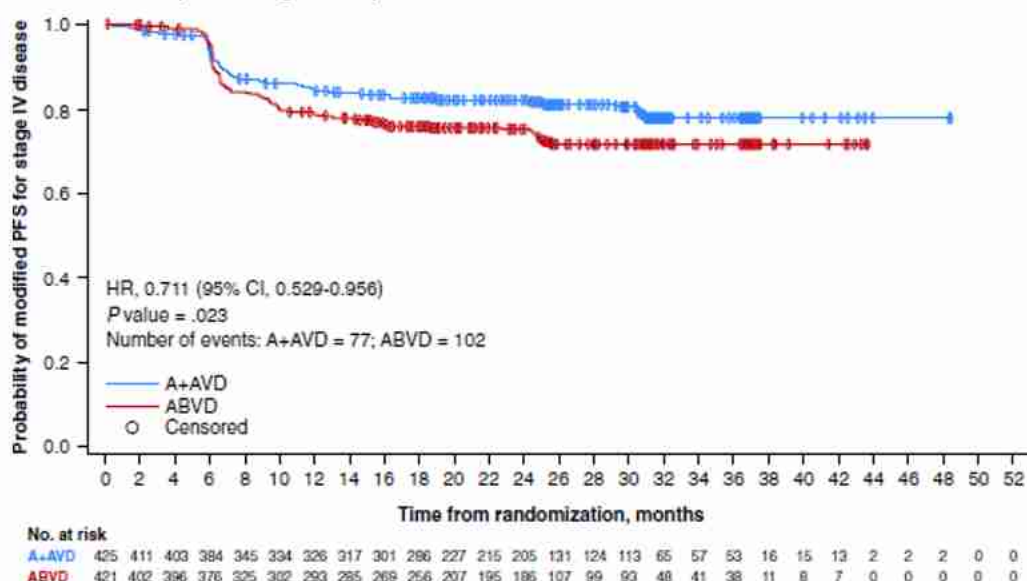
W ciągu 2-letniego okresu obserwacji w populacji pacjentów z HL w IV stadium zaawansowania przeżycie wolne od progresji choroby odnotowano u 81,9% pacjentów leczonych A+AVD w porównaniu do 75,8% pacjentów leczonych ABVD. Leczenie A+AVD wiązało się ze statystycznie istotną redukcją ryzyka progresji choroby, zgonu lub uzyskania niepełnej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu w porównaniu z leczeniem ABVD (HR=0,71; 95%CI: 0,53; 0,96; p=0,023). Wyniki porównania mPFS w grupach leczonych A+AVD i ABVD dla 2-letniego okresu obserwacji przedstawiono również na Ryc. 2.

Tab. 14 Porównanie skuteczności A+AVD z ABVD w populacji pacjentów w IV stadium zaawansowania HL: zmodyfikowane przeżycie wolne od progresji choroby (mPFS) wg NKO dla 2-letniego okresu obserwacji.

Parametr	ECHELON-1	
	A+AVD (N=425)	ABVD (N=421)
Zgon, progresja choroby lub uzyskanie niepełnej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu, n/N (%)	77/425 (18,1)	102/421 (24,2)
mPFS w 2. roku, % (95% CI)*	82,0 (77,8; 85,5)	75,3 (70,6; 79,3)
HR (95% CI) p-value	HR=0,711 (0,529; 0,956) p=0,023	

* W momencie analizy mediana czasu obserwacji zmodyfikowanego czasu wolnego od progresji w obu grupach pacjentów wynosiła 24,6 miesięcy

Ryc. 2. Porównanie skuteczności A+AVD z ABVD: zmodyfikowane przeżycie wolne od progresji choroby (mPFS) wg NKO dla 2-letniego okresu obserwacji w populacji pacjentów w IV stadium zaawansowania HL (Hutchings 2020).



4.3.1.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Przeżycie wolne od progresji (PFS) stanowiło pomocniczy punkt końcowy badania ECHELON-1. PFS zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu.

4.3.1.2.1 PFS - 3-letni okres obserwacji

W Tab. 15 przedstawiono wyniki analizy PFS wg badaczy w podgrupie pacjentów z HL w IV stadium zaawansowania z badania ECHELON-1 (Hutchings 2020, Straus 2020).

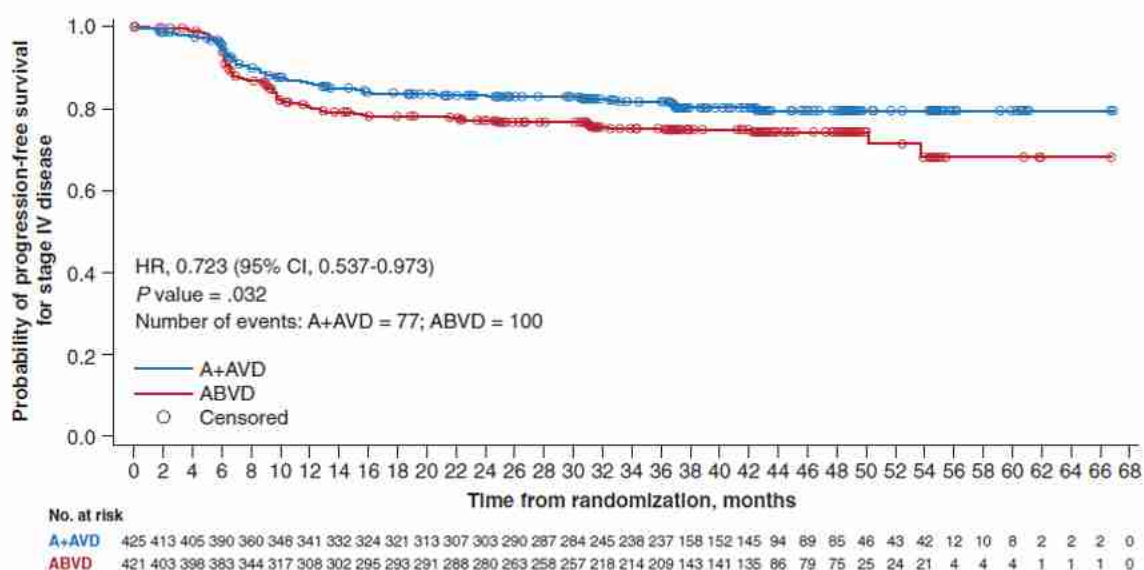
W ciągu 3-letniego okresu obserwacji w populacji pacjentów z HL w IV stadium zaawansowania przeżycie wolne od progresji choroby odnotowano u 81,9% pacjentów leczonych A+AVD w porównaniu do 76,2% pacjentów leczonych ABVD. Leczenie A+AVD wiązało się ze statystycznie istotną redukcją ryzyka progresji choroby w porównaniu z leczeniem ABVD (HR=0,72; 95%CI: 0,54; 0,97; p=0,032). Wyniki porównania PFS w grupach leczonych A+AVD i ABVD dla 3-letniego okresu obserwacji przedstawiono również na Ryc. 3.

Tab. 15 Porównanie skuteczności A+AVD z ABVD w populacji pacjentów w IV stadium zaawansowania HL: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg badaczy dla 3-letniego okresu obserwacji.

Parametr	ECHELON-1	
	A+AVD (N=425)	ABVD (N=421)
Zgon lub progresja choroby, n/N (%)	77/425 (18,1)	100/421 (23,8)
PFS w 3. roku, % (95% CI)*	81,8 (77,6; 85,3)	74,9% (70,2; 78,9)
HR (95% CI) p-value	HR= 0,723 (0,537; 0,973) p=0,032	

* W momencie analizy mediana czasu obserwacji zmodyfikowanego czasu wolnego od progresji w obu grupach pacjentów wynosiła 37,1 miesiący

Ryc. 3. Porównanie skuteczności A+AVD z ABVD: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla 3-letniego czasu obserwacji w populacji pacjentów w IV stadium zaawansowania HL (Hutchings 2020).



4.3.1.2.PFS - 5-letni okres obserwacji

W Tab. 16 przedstawiono wyniki analizy PFS wg badaczy w podgrupie pacjentów z HL w IV stadium zaawansowania z badania ECHELON-1 (Straus 2021).

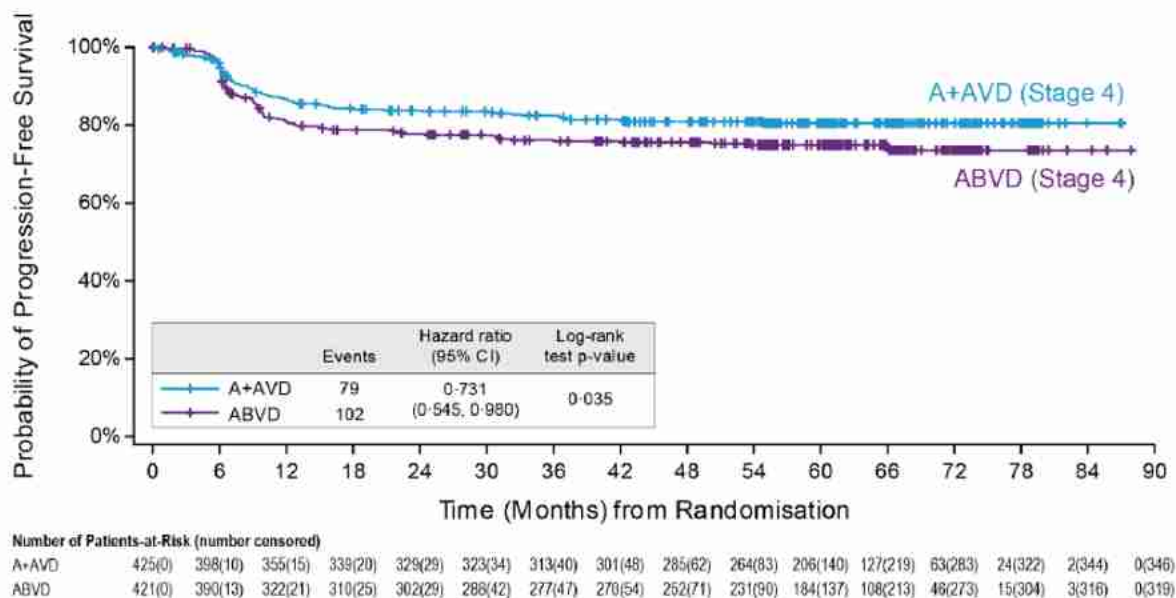
W ciągu 5-letniego okresu obserwacji w populacji pacjentów z HL w IV stadium zaawansowania przeżycie wolne od progresji choroby odnotowano u 81,4% pacjentów leczonych A+AVD w porównaniu do 75,8% pacjentów leczonych ABVD. Leczenie A+AVD wiązało się ze statystycznie istotną redukcją ryzyka progresji choroby w porównaniu z leczeniem ABVD (HR=0,73; 95%CI: 0,55; 0,98; p=0,035). Wyniki porównania PFS w grupach leczonych A+AVD i ABVD dla 5-letniego okresu obserwacji przedstawiono również na Ryc. 4.

Tab. 16. Porównanie skuteczności A+AVD z ABVD w populacji pacjentów w IV stadium zaawansowania HL: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg badaczy dla 5-letniego okresu obserwacji.

Parametr	ECHELON-1	
	A+AVD (N=425)	ABVD (N=421)
Zgon lub progresja choroby, n/N (%)	79/425 (18,6)	102/421 (24,2)

Parametr	ECHELON-1	
	A+AVD (N=425)	ABVD (N=421)
HR (95% CI)	HR=0,731 (0,545; 0,980)	
p-value	p=0,035	

Ryc. 4. Porównanie skuteczności A+AVD z ABVD: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla 5-letniego czasu obserwacji w populacji pacjentów w IV stadium zaawansowania HL (Straus 2021).



4.3.1.2.3 PFS - 6-letni czas obserwacji

W Tab. 17 przedstawiono wyniki analizy PFS wg badaczy w podgrupie pacjentów z HL w IV stadium zaawansowania z badania ECHELON-1 (Ansell 2022).

W ciągu 6-letniego okresu obserwacji w populacji pacjentów z HL w IV stadium zaawansowania przeżycie wolne od progresji choroby odnotowano u 81,4% pacjentów leczonych A+AVD w porównaniu do 75,5% pacjentów leczonych ABVD. Leczenie A+AVD wiązało się ze statystycznie istotną redukcją ryzyka progresji choroby w porównaniu z leczeniem ABVD (HR=0,72; 95%CI: 0,53; 0,96).

Tab. 17. Porównanie skuteczności A+AVD z ABVD w populacji pacjentów w IV stadium zaawansowania HL: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg badaczy dla 6-letniego okresu obserwacji.

Parametr	ECHELON-1	
	A+AVD (N=425)	ABVD (N=421)
Zgon lub progresja choroby, n/N (%)	79/425 (18,6)	103/421 (24,5)
PFS w 6. roku, % (95% CI)*	80,6 (76,5; 84,2)	73,8 (69,1; 77,8)
HR (95% CI)	HR=0,72 (0,53; 0,96)	
p-value	b.d.	

* W momencie analizy mediana czasu obserwacji zmodyfikowanego czasu wolnego od progresji w obu grupach pacjentów wynosiła 72,6 miesięcy

4.3.1.3 Przeżycie ogólne (OS)

Przeżycie całkowite (OS) stanowiło drugorzędowy punkt końcowy badania ECHELON-1. OS zdefiniowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

4.3.1.3.1 OS - 2-letni okres obserwacji

W Tab. 14 przedstawiono wyniki analizy przeżycia ogólnego (OS) w podgrupie pacjentów z HL w IV stadium zaawansowania z badania ECHELON-1 (Hutchings 2020).

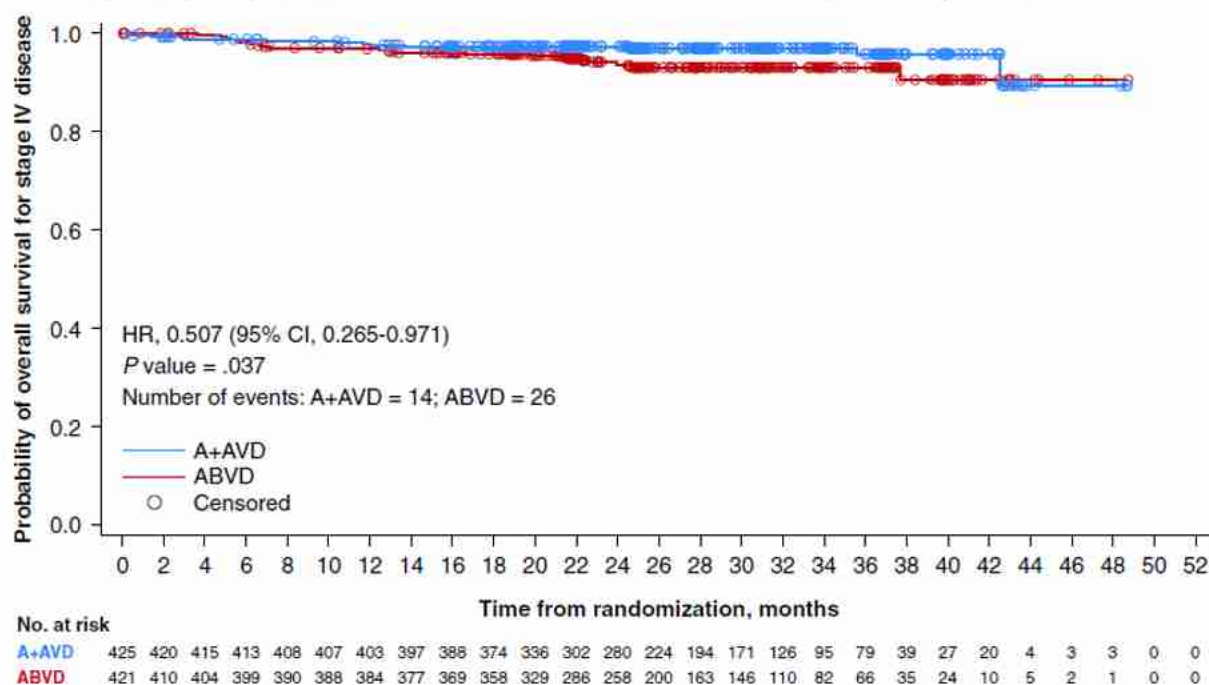
W ciągu 2-letniego okresu obserwacji w populacji pacjentów z HL w IV stadium zaawansowania wystąpiło 14 zgonów w grupie A+AVD (3,3%) oraz 26 (6,2%) w grupie ABVD. Redukcja ryzyka zgonu wyniosła 49% w grupie pacjentów leczonych A+AVD w porównaniu z grupą leczonych ABVD (HR=0,51; 95%CI: 0,265; 0,971; p=0,037).

Wyniki porównania OS w grupach leczonych A+AVD i ABVD dla 2-letniego okresu obserwacji przedstawiono również na Ryc. 5.

Tab. 18. Porównanie skuteczności A+AVD z ABVD w populacji pacjentów w IV stadium zaawansowania HL: przeżycie ogólne (OS) dla 2-letniego okresu obserwacji.

Parametr	ECHELON-1	
	A+AVD (N=425)	ABVD (N=421)
Zgony, n/N (%)	14/425 (3,3)	26/421 (6,2)
OS w 2. roku, % (95% CI)	97,4 (95,3; 98,5)	93,4 (90,3; 95,6)
HR (95% CI) p-value	HR=0,507 (0,265; 0,971) p=0,037	

Ryc. 5. Porównanie skuteczności A+AVD z ABVD: przeżycie ogólne (OS) dla 2-letniego okresu obserwacji w populacji pacjentów w IV stadium zaawansowania HL (Hutchings 2020).



4.3.1.3.2 OS - 6-letni czas obserwacji

W Tab. 19 przedstawiono wyniki analizy przeżycia ogólnego (OS) w podgrupie pacjentów z HL w IV stadium zaawansowania z badania ECHELON-1 (Ansell 2022).

W ciągu 6-letniego okresu obserwacji w populacji pacjentów z HL w IV stadium zaawansowania wystąpiły 22 zgony w grupie A+AVD (5,2%) oraz 43 (10,2%) w grupie ABVD. Redukcja

ryzyka zgonu wyniosła 52% w grupie pacjentów leczonych A+AVD w porównaniu z grupą leczonych ABVD (HR=0,48; 95%CI: 0,29; 0,80).

Tab. 19. Porównanie skuteczności A+AVD z ABVD w populacji pacjentów w IV stadium zaawansowania HL: przeżycie ogólne (OS) dla 6-letniego okresu obserwacji.

Parametr	ECHELON-1	
	A+AVD (N=425)	ABVD (N=421)
Zgony, n/N (%)	22/425 (5,2)	43/421 (10,2)
OS w 6. roku, % (95% CI)*	94,9 (92,2; 96,7)	88,8 (85,1; 91,6)
HR (95% CI) p-value	HR=0,48 (0,29; 0,80) b.d.	

* W momencie analizy mediana obserwacji w obu grupach pacjentów wynosiła 73,0 miesiące

4.3.1.4 Odpowiedź na leczenie

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

W Tab. 20 przedstawiono wyniki analizy odpowiedzi na leczenie w podgrupie pacjentów z HL w IV stadium zaawansowania z badania ECHELON-1 (EMA 2019).

Odsetki całkowitej odpowiedzi/remisji (CR) na zakończenie leczenia przypisanego w randomizacji oraz na zakończenie leczenia pierwszego rzutu, odsetki obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) na zakończenie leczenia przypisanego w randomizacji, odsetki negatywnych wyników badania PET na zakończenie 2. cyklu leczenia oraz odsetki pacjentów z niższą punktacją w skali *Deauville* przemawiały na korzyść leczenia skojarzonego A+AVD w porównaniu do ABVD, w populacji pacjentów w IV stadium zaawansowania choroby, różnice te jednak nie były istotne statystycznie (Tab. 20).

Tab. 20. Porównanie skuteczności A+AVD z ABVD w populacji pacjentów w IV stadium zaawansowania HL: odpowiedź na leczenie.

Punkt końcowy	A+AVD			ABVD			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Całkowita remisja (CR) na zakończenie leczenia przypisanego w randomizacji	298	425	70,1	289	421	68,6	1,02 (0,93; 1,12) p=0,642	0,01 (-0,05; 0,08) p=0,642
Całkowita remisja (CR) na zakończenie leczenia pierwszego rzutu	298	425	70,1	290	421	68,9	1,02 (0,93; 1,11) p=0,697	0,01 (-0,05; 0,07) p=0,697
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) na zakończenie leczenia przypisanego w randomizacji	362	425	85,2	348	421	82,7	1,03 (0,97; 1,09) p=0,320	0,03 (-0,02; 0,07) p=0,319
Negatywne wyniki badania PET na zakończenie 2. cyklu leczenia	379	425	89,2	358	421	85,0	1,05 (1,00; 1,10) p=0,073	0,04 (0,00; 0,09) p=0,072
Wynik skali <i>Deauville</i> * na zakończenie 2. cyklu leczenia								

1	285	425	67,1	255	421	60,6	1,11 (1,00; 1,23) p=0,050	0,06 (0,00; 0,13) p=0,049
2	76	425	17,9	84	421	20,0	0,90 (0,68; 1,19) p=0,442	-0,02 (-0,07; 0,03) p=0,442
3	18	425	4,2	19	421	4,5	0,94 (0,50; 1,76) p=0,843	0,00 (-0,03; 0,02) p=0,843
4	19	425	4,5	18	421	4,3	1,05 (0,56; 1,96) p=0,890	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,890
5	15	425	3,5	24	421	5,7	0,62 (0,33; 1,16) p=0,136	-0,02 (-0,05; 0,01) p=0,132
Wynik skali <i>Deauville</i> ≤3 na zakończenie leczenia pierwszego rzutu	358	425	84,2	342	421	81,2	1,04 (0,97; 1,10) p=0,249	0,03 (-0,02; 0,08) p=0,248
Wynik skali <i>Deauville</i> ≤2 na zakończenie leczenia pierwszego rzutu	355	425	83,5	333	421	79,1	1,06 (0,99; 1,13) p=0,099	0,04 (-0,01; 0,10) p=0,098

* 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

4.4 Analiza bezpieczeństwa

4.4.1 Bezpieczeństwo schematu A+AVD w porównaniu z ABVD (porównanie bezpośrednie)

Bezpieczeństwo schematu leczenia A (brentuksymab vedotin - Adcetris®) + AVD (doksorubicyna - A, winblastyna - V i dakarbazyna - D) (A+AVD) w leczeniu pacjentów z chłoniakiem Hodgkina oceniano na podstawie randomizowanego badania klinicznego ECHELON-1. Komparatorem w badaniu dla A+AVD był schemat leczenia ABVD (doksorubicyna - A, bleomycyna - B, winblastyna - V i dakarbazyna - D). Wyniki bezpieczeństwa zostały przedstawione dla całej populacji badania ECHELON-1 tj. dla pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w III i IV stadium zaawansowania. Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w rozszerzonej populacji z uwagi na chęć wiarygodniejszej oceny profilu bezpieczeństwa pod względem możliwości zidentyfikowania rzadkich działań niepożądanych.

Bezpieczeństwo terapii A+AVD w porównaniu do ABVD oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonego leczenia.

Mediana czasu trwania leczenia i liczba ukończonych cykli były podobne w obu analizowanych grupach. Większość pacjentów (593 (89,3%) w grupie A+AVD i 608 (90,7%) w grupie ABVD) ukończyło wszystkie 6 cykli leczenia. W każdej z analizowanych grup mediana liczby otrzymanych cykli wynosiła 6 (zakres: od 1 do 6). Mediana czasu leczenia w grupie A+AVD wynosiła od 24,21 do 24,57 miesięcy (odpowiednio dla brentuksymabu vedotin oraz doksorubicyny i dakarbazyny). Mediana czasu leczenia w grupie ABVD wynosiła 24,00 miesiące (jednakowa mediana dla każdej składowej schematu).

Wyniki bezpieczeństwa z badania ECHELON-1 w populacji pacjentów w III i IV stadium zaawansowania przedstawiono na podstawie głównej publikacji badania, tj. Connors 2018. Dodatkowo dane uzupełniono o 3-, 5- i 6-letni okres obserwacji (odpowiednio publikacje Straus 2020, Straus 2021 i Ansell 2022) w zakresie ryzyka wystąpienia neuropatii obwodowej i zgonów.

4.4.1.1 Zdarzenie niepożądane ogółem

W Tab. 21 przedstawiono dane dotyczące porównania bezpieczeństwa A+AVD z ABVD w odniesieniu do jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia i modyfikacji dawki oraz hospitalizacji.

Wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego odnotowano u 98,6% pacjentów z grupy A+AVD, w tym 82,9% doświadczyło zdarzeń ≥ 3 . stopnia. Wśród chorych otrzymujących ABVD jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych doświadczyło 98,0% pacjentów, a 65,9% chorych zdarzeń ≥ 3 . stopnia.

Nie odnotowano znamiennej różnicy między A+AVD a ABVD w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego oraz zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia. Leczenie A+AVD w porównaniu do ABVD wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia: zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia (RR=1,26; 95%CI: 1,18; 1,34; $p < 0,001$), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem jakiegokolwiek stopnia (RR=1,03; 95%CI: 1,01; 1,06, $p = 0,007$), w tym również ≥ 3 . stopnia (RR=1,34; 95%CI: 1,25; 1,45; $p < 0,001$),

ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=1,59; 95%CI: 1,36; 1,85; p<0,001), ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (RR=1,91; 95%CI: 1,58; 2,31; p<0,001), zdarzeń niepożądanych prowadzących do modyfikacji dawki (RR=1,44; 95%CI: 1,30; 1,59; p<0,001) oraz hospitalizacji (RR=1,30; 95%CI: 1,11; 1,52; p=0,001).

Tab. 21. Porównanie bezpieczeństwa A+AVD z ABVD w badaniu ECHELON-1: zdarzenia niepożądane ogółem.

Zdarzenie niepożądane	A+AVD			ABVD			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Jakiegokolwiek AE	653	662	98,6	646	659	98,0	1,01 (0,99; 1,02) p=0,384	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,384	-
AE ≥3. Stopnia	549	662	82,9	434	659	65,9	1,26 (1,18; 1,34) p<0,001	0,17 (0,12; 0,22) p<0,001	5,86 NNT (4,61; 8,03) NNT
AE związane z leczeniem	641	662	96,8	617	659	93,6	1,03 (1,01; 1,06) p=0,007	0,03 (0,01; 0,05) p=0,006	31,24 NNT (18,20; 110,20) NNT
AE związane z leczeniem ≥3. Stopnia	525	662	79,3	389	659	59,0	1,34 (1,25; 1,45) p<0,001	0,20 (0,15; 0,25) p<0,001	4,93 NNT (3,98; 6,49) NNT
Ciężkie AE	284	662	42,9	178	659	27,0	1,59 (1,36; 1,85) p<0,001	0,16 (0,11; 0,21) p<0,001	6,29 NNT (4,77; 9,24) NNT
Ciężkie AE związane z leczeniem	240	662	36,3	125	659	19,0	1,91 (1,58; 2,31) p<0,001	0,17 (0,13; 0,22) p<0,001	5,79 NNT (4,54; 7,96) NNT
AE prowadzące do przerwania leczenia	88	662	13,3	105	659	15,9	0,83 (0,64; 1,08) p=0,175	-0,03 (-0,06; 0,01) p=0,174	-
AE prowadzące do modyfikacji dawki	423	662	36,3	293	659	44,5	1,44 (1,30; 1,59) p<0,001	0,19 (0,14; 0,25) p<0,001	5,15 NNT (4,05; 7,06) NNT
Hospitalizacje	242	662	36,6	186	659	28,2	1,30 (1,11; 1,52) p=0,001	0,08 (0,03; 0,13) p=0,001	12,00 NNT (7,49; 30,26) NNT

4.4.1.2 Zgony

W Tab. 22 przedstawiono dane dotyczące porównania bezpieczeństwa A+AVD z ABVD w odniesieniu do wystąpienia zgonu w trakcie leczenia i zgonu w wyniku zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w trakcie 2-letniego okresu obserwacji oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w trakcie 6-letniego okresu obserwacji.

W trakcie leczenia A+AVD odnotowano 9 (1,4%) zgonów, z czego 7 związanych było z neutropenią i jej powikłaniami, w tym posocznicą neutropeniczną i wstrząsem septycznym (wszystkie wystąpiły u pacjentów, którzy nie otrzymali pierwotnej profilaktyki G-CSF przed wystąpieniem neutropenii, z wyjątkiem 1 pacjenta, który rozpoczął badanie z istniejącą wcześniej neutropenią) i 2 zgony spowodowane zawałem mięśnia sercowego. Badacz uznał, że w trakcie leczenia A+AVD 8 zgonów związanych było z leczeniem. W grupie ABVD 11 (2,0%) zgonów było spowodowanych lub związanych z toksycznością płucną, 1 zgon był spowodowany niewydolnością krążeniowo-oddechową (przyczyna 1 zgonu nie jest znana). Spośród 13 zgonów w grupie ABVD 7 uznanych zostało jako związanych z leczeniem. Nie odnotowano istotnej

statystycznie różnicy między A+AVD a ABVD w zakresie ryzyka wystąpienia zgonu w trakcie leczenia czy zgonu w wyniku zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

W trakcie 6-letniego okresu obserwacji odnotowano łącznie 39 (5,9%) zgonów w grupie A+AVD i 64 zgonu w grupie ABVD (9,7%). W grupie A+AVD 32 z 39 zgonów było związanych z chłoniakiem Hodgkina lub powikłaniami leczenia, a 1 dodatkowy zgon był spowodowany nowotworem wtórnym. W grupie ABVD 45 z 64 zgonów było związanych z chłoniakiem Hodgkina lub powikłaniami leczenia, a 11 zgonów było spowodowanych nowotworem wtórnym. Dwóch pacjentów z grupy ABVD z nieznaną przyczyną śmierci miało uprzednio progresję choroby. Leczenie A+AVD w porównaniu z ABVD wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w czasie 6-letniego okresu obserwacji od rozpoczęcia badania (RR=0,61; 95%CI: 0,41; 0,89; p=0,011).

Tab. 22. Porównanie bezpieczeństwa A+AVD z ABVD w badaniu ECHELON-1: zgony.

Zdarzenie niepożądane*	A+AVD			ABVD			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
2-letni okres obserwacji (Connors 2018)									
Zgon w trakcie leczenia*	9†	662	1,4	13‡	659	2,0	0,69 (0,30; 1,60) p=0,387	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,384	-
Zgon w wyniku AE związanych z leczeniem	8	662	1,2	7	659	1,1	1,14 (0,41; 3,12) p=0,802	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,802	-
6-letni okres obserwacji (Ansell 2022)									
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	39	662	5,9	64	659	9,7	0,61 (0,41; 0,89) p=0,011	-0,04 (-0,07; -0,01) p=0,009	26,17 (14,91; 107,01)

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

† 7 zgonów było związanych z neutropenią (wszystkie wystąpiły u pacjentów, którzy nie otrzymali pierwotnej profilaktyki ze wspomaganie G-CSF przed wystąpieniem neutropenii, z wyjątkiem 1 pacjenta, który rozpoczął badanie z istniejącą neutropenią), 2 zgonu były spowodowane zawałem mięśnia sercowego

‡ 11 zgonów było spowodowanych lub związanych z toksycznością związaną z płucami, a 1 zgon był spowodowany niewydolnością krążeniowo -oddechową, przyczyna 1 zgonu była nieznaną

4.4.1.3 Zaburzenia układu nerwowego

W Tab. 23 zestawiono częstość występowania neuropatii obwodowej, w tym obwodowej neuropatii ruchowej i obwodowej neuropatii czuciowej.

Neuropatia obwodowa wystąpiła u 67% pacjentów otrzymujących A+AVD oraz u 43% pacjentów leczonych ABVD. Leczenie A+AVD wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia neuropatii obwodowej (RR=1,54; 95%CI: 1,39; 1,70; p<0,001), w tym obwodowej neuropatii ruchowej (RR=2,54; 95%CI: 1,68; 3,85; p<0,001) i czuciowej (RR=1,56; 95%CI: 1,41; 1,74; p<0,001), w porównaniu do ABVD. Wystąpienie neuropatii obwodowej spowodowało przerwanie leczenia u 10% pacjentów w grupie A+AVD oraz u 4% pacjentów w grupie ABVD.

W momencie przeprowadzenia oceny w 2. roku od rozpoczęcia badania u większości pacjentów (66,7%) leczonych A+ABVD, u których wystąpiła neuropatia obwodowa, doszło do ustąpienia (43,2%) lub złagodzenia jej objawów (23,5%). Z kolei w 6. roku od rozpoczęcia badania u 85,6% pacjentów, u których wystąpiła neuropatia obwodowa, doszło do ustąpienia (71,8%) lub złagodzenia jej objawów (13,8%). Szczegółowe dane odnośnie pacjentów z całkowitym ustąpieniem lub poprawą w zakresie neuropatii obwodowej w czasie 6-letniego okresu obserwacji przedstawiono w Tab. 24 oraz na Ryc. 6.

Tab. 23. Porównanie bezpieczeństwa A+AVD z ABVD w badaniu ECHELON-1: neuropatia obwodowa*.

Zdarzenie niepożądane	A+AVD			ABVD			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Neuropatia obwodowa ogółem	442	662	66,8	286	659	43,4	1,54 (1,39; 1,70) p<0,001	0,23 (0,18; 0,29) p<0,001	4,28 NNT (3,50; 5,51) NNT
Neuropatia obwodowa ruchowa†	74	662	11,2	29	659	4,4	2,54 (1,68; 3,85) p<0,001	0,07 (0,04; 0,10) p<0,001	14,75 NNT (10,37; 25,56) NNT
Neuropatia obwodowa czuciowa‡	429	662	64,8	273	659	41,4	1,56 (1,41; 1,74) p<0,001	0,23 (0,18; 0,29) p<0,001	4,28 NNT (3,50; 5,51) NNT

* określona na podstawie standardowego zapytania MedDRA

† obejmuje preferowane terminy obwodowej neuropatii ruchowej, obwodowej neuropatii czuciowo-ruchowej, porażenia nerwu strzałkowego, osłabienia mięśni, hipotonii lub zaniku mięśni

‡ obejmuje wszystkie inne preferowane terminy z wyjątkiem neuropatii autonomicznej oraz sześciu preferowanych terminów określających obwodową neuropatię ruchową

Tab. 24. Porównanie bezpieczeństwa A+AVD z ABVD w badaniu ECHELON-1: ustąpienie lub złagodzenie neuropatii obwodowej w 2., 3., 5. i 6. roku obserwacji.

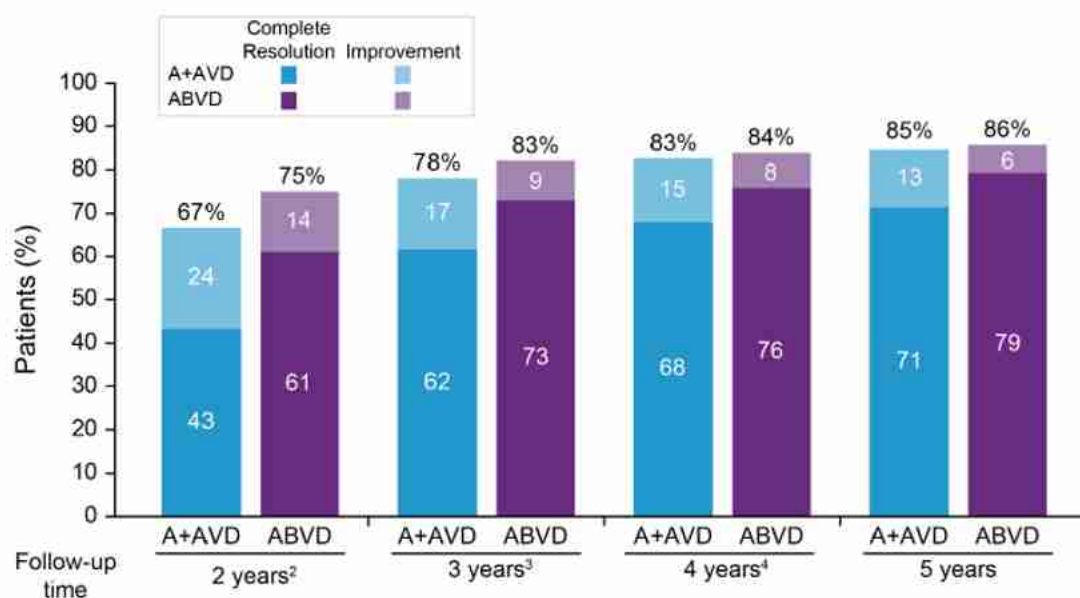
Zdarzenie niepożądane	A+AVD			ABVD		
	n	N	%	n	N	%
2. rok obserwacji (Connors 2018)						
Ustąpienie neuropatii obwodowej	191	442	43,2	174†	286	60,8
Złagodzenie objawów neuropatii obwodowej	104	442	23,5	40†	286	14,0
Trwająca neuropatia obwodowa	251	662	37,9	112	659	17,0
3. rok obserwacji (Straus 2020)						
Ustąpienie neuropatii obwodowej	272	442	61,5	209	286	73,1
Złagodzenie objawów neuropatii obwodowej	73	242	30,2	27	286	9,4
Trwająca neuropatia obwodowa	170	662	25,7	77	659	11,7
5. rok obserwacji (Straus 2021)						
Ustąpienie neuropatii obwodowej	316	443	71,3	227	286	79,4
Złagodzenie objawów neuropatii obwodowej	59	443	13,3	18	286	6,3
Trwająca neuropatia obwodowa	127	662	19,2	59	659	9,0
6. rok obserwacji (Ansell 2022)						
Ustąpienie neuropatii obwodowej	318	443	71,8	227	286	79,4
Złagodzenie objawów neuropatii obwodowej	61	443	13,8	22	286	7,7
Trwająca neuropatia obwodowa	125	662	18,9	59	659	9,0

* w 5. roku 127 (19%) z pacjentów miało trwającą neuropatię obwodową

‡ w 5. roku 59 (9%) miało trwającą neuropatię obwodową

† obliczenia własne na podstawie odsetków przedstawionych w publikacji Straus 2021 (odpowiednio 61% i 14%, wybierając te liczby pacjentów, które najbardziej zbliżone są do podanych odsetków)

Ryc. 6. Odsetki pacjentów z całkowitym ustąpieniem lub poprawą w zakresie neuropatii obwodowej w czasie 6-letniego okresu obserwacji (Straus 2021).



4.4.1.4 Zaburzenia krwi i układu chłonnego

W Tab. 25 zestawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami krwi i układu chłonnego, wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów.

Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanych w grupach A+AVD i ABVD związanym z zaburzeniami krwi i układu chłonnego była neutropenia, w tym również neutropenia ≥ 3 . stopnia. Wystąpienie neutropenii zgłoszono u 57,7% pacjentów otrzymujących A+AVD, w tym u 53,9% ≥ 3 . stopnia oraz u 44,8% pacjentów otrzymujących ABVD, w tym u 39,5% ≥ 3 . stopnia. Gorączkę neutropeniczną zgłaszano u 19,3% i 7,9% pacjentów odpowiednio w grupie A+AVD i ABVD (wszystkie przypadki gorączki neutropenicznej były ≥ 3 . stopnia). Leczenie A+AVD w porównaniu z ABVD wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia neutropenii (RR=1,29; 95%CI: 1,16; 1,43; $p < 0,001$), neutropenii ≥ 3 . stopnia (RR=1,37; 95%CI: 1,21; 1,54; $p < 0,001$) oraz gorączki neutropenicznej ≥ 3 . stopnia (RR=2,45; 95%CI: 1,81; 3,32; $p < 0,001$). Częstość przerwania leczenia z powodu neutropenii lub gorączki neutropenicznej wynosiła 1% lub mniej w obu analizowanych grupach.

Dyskusja z niezależnym komitetem monitorującym dane i bezpieczeństwo badania (po zakończeniu 75% rejestracji) doprowadziła do zalecenia pierwotnej profilaktyki ze wspomaganie czynnikiem wzrostu (G-CSF), dla pacjentów, którzy nie zostali dotąd włączeni i którzy otrzymają schemat leczenia A+AVD, ze względu na częstsze występowanie gorączki neutropenicznej w tej grupie. W grupie A+AVD częstość występowania gorączki neutropenicznej była mniejsza wśród 83 pacjentów, którzy otrzymywali pierwotną profilaktykę G-CSF (zdefiniowaną jako stosowanie G-CSF do 5. dnia leczenia) i dotyczyła 1,2% pacjentów w porównaniu z 20,6% (119 z 579). Szczegóły dotyczące wpływu profilaktyki ze wspomaganie G-CSF na bezpieczeństwo terapii przedstawiono w podr. 4.4.1.7.

Terapia A+AVD w porównaniu do ABVD wiązała się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia anemii jakiegokolwiek stopnia (RR=2,08; 95%CI: 1,59; 2,73; $p < 0,001$), anemii ≥ 3 . stopnia (RR=2,15; 95%CI: 1,36; 3,41; $p = 0,001$), zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej jakiegokolwiek stopnia (RR=2,60; 95%CI: 1,68; 4,04; $p < 0,001$) oraz zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej ≥ 3 . stopnia (RR=21,90; 95%CI: 2,96; 162,01; $p = 0,003$).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między A+AVD i ABVD w zakresie ryzyka wystąpienia zmniejszenia liczby neutrofilii.

Tab. 25. Porównanie bezpieczeństwa A+AVD z ABVD w badaniu ECHELON-1: zaburzenia krwi i układu chłonnego.

Zdarzenie niepożądane	A+AVD			ABVD			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Neutropenia jakiegokolwiek stopnia	382	662	57,7	295	659	44,8	1,29 (1,16; 1,43) p<0,001	0,13 (0,08; 0,18) p<0,001	7,73 NNT (5,47; 13,17) NNT
Neutropenia ≥3. Stopnia	357	662	53,9	260	659	39,5	1,37 (1,21; 1,54) p<0,001	0,14 (0,09; 0,20) p<0,001	6,91 NNT (5,05; 10,93) NNT
Gorączka neutropeniczna jakiegokolwiek stopnia	128	662	19,3	52	659	7,9	2,45 (1,81; 3,32) p<0,001	0,11 (0,08; 0,15) p<0,001	8,74 NNT (6,63; 12,82) NNT
Gorączka neutropeniczna ≥3. Stopnia	128	662	19,3	52	659	7,9	2,45 (1,81; 3,32) p<0,001	0,11 (0,08; 0,15) p<0,001	8,74 NNT (6,63; 12,82) NNT
Anemia jakiegokolwiek stopnia	140	662	21,1	67	659	10,2	2,08 (1,59; 2,73) p<0,001	0,11 (0,07; 0,15) p<0,001	9,11 NNT (6,73; 14,07) NNT
Anemia ≥3. stopnia	54	662	8,2	25	659	3,8	2,15 (1,36; 3,41) p=0,001	0,04 (0,02; 0,07) p=0,001	22,92 NNT (14,48; 54,98) NNT
Zmniejszenie liczby neutrofilii jakiegokolwiek stopnia	86	662	13,0	79	659	12,0	1,08 (0,81; 1,44) p=0,582	0,01 (-0,03; 0,05) p=0,581	-
Zmniejszenie liczby neutrofilii ≥3. stopnia	83	662	12,5	67	659	10,2	1,23 (0,91; 1,67) p=0,176	0,02 (-0,01; 0,06) p=0,174	-
Zwiększona aktywność aminotransferazy alani nowej jakiegokolwiek stopnia	68	662	10,3	26	659	3,9	2,60 (1,68; 4,04) p<0,001	0,06 (0,04; 0,09) p<0,001	15,81 NNT (11,02; 27,95) NNT
Zwiększona aktywność aminotransferazy alani nowej ≥3. stopnia	22	662	3,3	1	659	0,2	21,90 (2,96; 162,01) p=0,003	0,03 (0,02; 0,05) p<0,001	31,53 NNT (21,89; 56,37) NNT

4.4.1.5 Zakażenia i zarażenia

W Tab. 26 zestawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów.

Wystąpienie jakiegokolwiek zakażenia i zarażenia pasożytniczego odnotowano u 54,5% pacjentów w grupie A+AVD oraz u 50,2% w grupie ABVD. Różnica między analizowanymi grupami w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zakażenia i zarażenia pasożytniczego była nieistotna statystycznie. Terapia A+AVD w porównaniu do ABVD wiązała się jednak z większym ryzykiem wystąpienia zakażenia i zarażenia pasożytniczego ≥ 3. stopnia, które odnotowano u odpowiednio 17,5% i 10,0% pacjentów (RR=1,75; 95%CI: 1,32; 2,32; p<0,001). Występowanie zakażeń i zarażeń pasożytniczych ≥ 3. stopnia było niższe wśród pacjentów, którzy otrzymywali profilaktykę pierwotną G-CSF niż wśród tych, którzy jej nie otrzymywali (11% [9 z 83

pacjentów] w porównaniu z 18% [107 z 579 pacjentów]). Szczegóły dotyczące wpływu profilaktyki ze wspomaganie G-CSF na bezpieczeństwo terapii przedstawiono w podr. 4.4.1.7.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami A+AVD i ABVD w zakresie ryzyka wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych, w tym zakażenia górnych dróg oddechowych ≥ 3 . stopnia.

Tab. 26. Porównanie bezpieczeństwa A+AVD z ABVD w badaniu ECHELON-1: zakażenia i zarażenia.

Zdarzenie niepożądane*	A+AVD			ABVD			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze jakiegokolwiek stopnia	361	662	54,5	331	659	50,2	1,09 (0,98; 1,20) p=0,118	0,04 (-0,01; 0,10) p=0,117	-
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ≥ 3 . Stopnia	116	662	17,5	66	659	10,0	1,75 (1,32; 2,32) p<0,001	0,08 (0,04; 0,11) p<0,001	13,32 NNT (8,93; 26,22) NNT
Zakażenia górnych dróg oddechowych jakiegokolwiek stopnia	70	662	10,6	70	659	10,6	1,00 (0,73; 1,36) p=0,977	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,977	-
Zakażenia górnych dróg oddechowych ≥ 3 . Stopnia	5	662	0,8	3	659	0,5	1,66 (0,40; 6,91) p=0,487	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,482	-

4.4.1.6 Pozostałe częste zdarzenia niepożądane

W Tab. 27 zestawiono pozostałe częste zdarzenia niepożądane tj. występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z badanych grup, wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów.

Terapia A+AVD w porównaniu do ABVD wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia duszności jakiegokolwiek stopnia (RR=0,66; 95%CI: 0,51; 0,85; p=0,001).

Toksyczność płucną, zdefiniowaną jako zdarzenia związane ze śródmiąższową chorobą płuc, odnotowano u 1,8% pacjentów z grupy A+AVD w porównaniu do 6,7% pacjentów z grupy ABVD. Terapia A+AVD w porównaniu z ABVD wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia toksyczności płucnej jakiegokolwiek stopnia (RR=0,27; 95%CI: 0,14; 0,51; p<0,001) oraz toksyczności płucnej ≥ 3 . stopnia (RR=0,24; 95%CI: 0,09; 0,62; p=0,004).

Leczenie A+AVD w porównaniu do ABVD wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia: nudności ≥ 3 . stopnia, zaparc jakiegokolwiek stopnia, wymiotów ≥ 3 . stopnia, zmęczenia ≥ 3 . stopnia, biegunki jakiegokolwiek stopnia, biegunki ≥ 3 . stopnia, gorączki jakiegokolwiek stopnia, utraty masy ciała jakiegokolwiek stopnia, bólu brzucha jakiegokolwiek stopnia, bólu brzucha ≥ 3 . stopnia, zapalenia jamy ustnej jakiegokolwiek stopnia, bólu kości jakiegokolwiek stopnia, bezsenności jakiegokolwiek stopnia, utraty apetytu jakiegokolwiek stopnia oraz bólu pleców jakiegokolwiek stopnia.

W zakresie pozostałych analizowanych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano znamiennej różnicy między leczeniem A+AVD i ABVD.

Tab. 27. Porównanie bezpieczeństwa A+AVD z ABVD w badaniu ECHELON-1: pozostałe częste zdarzenia niepożądane (u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z badanych grup).

Zdarzenie niepożądane*	A+AVD			ABVD			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Nudności	348	662	52,6	371	659	56,3	0,93 (0,85; 1,03) p=0,174	-0,04 (-0,09; 0,02) p=0,173	-
Nudności ≥ 3 .	20	662	3,0	7	659	1,1	2,84 (1,21; 6,68) p=0,016	0,02 (0,00; 0,03) p=0,012	51,05 NNT (28,74; 228,24) NNT
Zaparcia jakiegokolwiek stopnia	279	662	42,1	241	659	36,6	1,15 (1,01; 1,32) p=0,039	0,06 (0,00; 0,11) p=0,038	17,94 NNT (9,23; 318,41) NNT
Zaparcia ≥ 3 . stopnia	11	662	1,7	4	659	0,6	2,74 (0,88; 8,55) p=0,083	0,01 (0,00; 0,02) p=0,070	-
Wymioty jakiegokolwiek stopnia	216	662	32,6	183	659	27,8	1,17 (1,00; 1,39) p=0,055	0,05 (0,00; 0,10) p=0,054	-
Wymioty ≥ 3 . stopnia	23	662	3,5	9	659	1,4	2,54 (1,19; 5,46) p=0,016	0,02 (0,00; 0,04) p=0,012	47,42 NNT (26,59; 219,33) NNT
Toksyczność płucna jakiegokolwiek stopnia	12	662	1,8	44	659	6,7	0,27 (0,14; 0,51) p<0,001	-0,05 (-0,07; -0,03) p<0,001	20,56 NNH (14,24; 36,98) NNH
Toksyczność płucna ≥ 3 . stopnia	5	662	0,8	21	659	3,2	0,24 (0,09; 0,62) p=0,004	-0,02 (-0,04; -0,01) p=0,001	41,13 NNH (25,47; 106,74) NNH
Zmęczenie jakiegokolwiek stopnia	211	662	31,9	211	659	32,0	1,00 (0,85; 1,17) p=0,955	0,00 (-0,05; 0,05) p=0,955	-
Zmęczenie ≥ 3 . Stopnia	19	662	2,9	7	659	1,1	2,70 (1,14; 6,38) p=0,023	0,02 (0,00; 0,03) p=0,018	55,31 NNT (30,29; 318,03) NNT
Biegunka jakiegokolwiek stopnia	181	662	27,3	121	659	18,4	1,49 (1,22; 1,82) p=0,000	0,09 (0,04; 0,13) p=0,000	11,14 NNT (7,42; 22,33) NNT
Biegunka ≥ 3 . Stopnia	19	662	2,9	5	659	0,8	3,78 (1,42; 10,07) p=0,008	0,02 (0,01; 0,04) p=0,004	47,36 NNT (28,21; 147,65) NNT
Gorączka jakiegokolwiek stopnia	179	662	27,0	147	659	22,3	1,21 (1,00; 1,47) p=0,047	0,05 (0,00; 0,09) p=0,046	21,13 NNT (10,67; 1105,73) NNT
Gorączka ≥ 3 . Stopnia	19	662	2,9	13	659	2,0	1,45 (0,72; 2,92) p=0,292	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,288	-
Łysienie jakiegokolwiek stopnia	173	662	26,1	146	659	22,2	1,18 (0,97; 1,43) p=0,092	0,04 (-0,01; 0,09) p=0,091	-
Łysienie ≥ 3 . stopnia	1	662	0,2	0	659	0,0	2,99 (0,12; 73,18) p=0,503	0,00 (0,00; 0,01) p=0,479	-
Utrata masy ciała jakiegokolwiek stopnia	148	662	22,4	40	659	6,1	3,68 (2,64; 5,13) p<0,001	0,16 (0,13; 0,20) p<0,001	6,14 NNT (5,01; 7,92) NNT

Zdarzenie niepożądane*	A+AVD			ABVD			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Utrata masy ciała ≥ 3 . Stopnia	6	662	0,9	1	659	0,2	5,97 (0,72; 49,48) p=0,098	0,01 (0,00; 0,02) p=0,058	-
Ból brzucha jakiegokolwiek stopnia	142	662	21,5	65	659	9,9	2,17 (1,66; 2,86) p<0,001	0,12 (0,08; 0,15) p<0,001	8,63 NNT (6,47; 12,96) NNT
Ból brzucha ≥ 3 . Stopnia	21	662	3,2	4	659	0,6	5,23 (1,80; 15,14) p=0,002	0,03 (0,01; 0,04) p=0,001	38,98 NNT (24,84; 90,55) NNT
Zapalenie jamy ustnej jakiegokolwiek stopnia	138	662	20,8	104	659	15,8	1,32 (1,05; 1,66) p=0,018	0,05 (0,01; 0,09) p=0,017	19,75 NNT (10,84; 110,82) NNT
Zapalenie jamy ustnej ≥ 3 . Stopnia	10	662	1,5	3	659	0,5	3,32 (0,92; 12,00) p=0,067	0,01 (0,00; 0,02) p=0,051	-
Ból kości jakiegokolwiek stopnia	126	662	19,0	66	659	10,0	1,90 (1,44; 2,51) p<0,001	0,09 (0,05; 0,13) p<0,001	11,09 NNT (7,82; 19,05) NNT
Ból kości ≥ 3 . stopnia	6	662	0,9	1	659	0,2	5,97 (0,72; 49,48) p=0,098	0,01 (0,00; 0,02) p=0,058	-
Bezsennaść jakiegokolwiek stopnia	126	662	19,0	82	659	12,4	1,53 (1,18; 1,98) p=0,001	0,07 (0,03; 0,11) p=0,001	15,17 NNT (9,52; 37,32) NNT
Bezsennaść ≥ 3 . Stopnia	4	662	0,6	1	659	0,2	3,98 (0,45; 35,53) p=0,216	0,00 (0,00; 0,01) p=0,180	-
Utrata apetytu jakiegokolwiek stopnia	118	662	17,8	76	659	11,5	1,55 (1,18; 2,02) p=0,001	0,06 (0,02; 0,10) p=0,001	15,89 NNT (9,91; 40,14) NNT
Utrata apetytu ≥ 3 . Stopnia	5	662	0,8	2	659	0,3	2,49 (0,48; 12,78) p=0,275	0,00 (0,00; 0,01) p=0,257	-
Kaszel jakiegokolwiek stopnia	97	662	14,7	123	659	18,7	0,79 (0,62; 1,00) p=0,051	-0,04 (-0,08; 0,00) p=0,050	-
Kaszel ≥ 3 . Stopnia	0	662	0,0	0	659	0,0	-	-	-
Ból głowy jakiegokolwiek stopnia	95	662	14,4	94	659	14,3	1,01 (0,77; 1,31) p=0,964	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,964	-
Ból głowy ≥ 3 . Stopnia	2	662	0,3	2	659	0,3	1,00 (0,14; 7,05) p=0,996	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,996	-
Ból stawów jakiegokolwiek stopnia	89	662	13,4	78	659	11,8	1,14 (0,85; 1,51) p=0,380	0,02 (-0,02; 0,05) p=0,379	-
Ból stawów ≥ 3 . Stopnia	2	662	0,3	0	659	0,0	4,98 (0,24; 103,48) p=0,300	0,00 (0,00; 0,01) p=0,247	-
Dyspepsja jakiegokolwiek stopnia	84	662	12,7	75	659	11,4	1,11 (0,83; 1,49) p=0,465	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,465	-
Dyspepsja ≥ 3 . Stopnia	1	662	0,2	0	659	0,0	2,99 (0,12; 73,18) p=0,503	0,00 (0,00; 0,01) p=0,479	-

Zdarzenie niepożądane*	A+AVD			ABVD			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Parastezje jakiegokolwiek stopnia	84	662	12,7	73	659	11,1	1,15 (0,85; 1,54) p=0,366	0,02 (-0,02; 0,05) p=0,365	-
Parastezje ≥3. Stopnia	0	662	0,0	0	659	0,0	-	-	-
Ból pleców jakiegokolwiek stopnia	83	662	12,5	49	659	7,4	1,69 (1,20; 2,36) p=0,002	0,05 (0,02; 0,08) p=0,002	19,60 NNT (12,01; 53,16) NNT
Ból pleców ≥3. Stopnia	4	662	0,6	0	659	0,0	8,96 (0,48; 166,08) p=0,141	0,01 (0,00; 0,01) p=0,072	-
Duszność jakiegokolwiek stopnia	82	662	12,4	124	659	18,8	0,66 (0,51; 0,85) p=0,001	-0,06 (-0,10; -0,03) p=0,001	15,55 NNH (9,68; 39,52) NNH
Duszność ≥3. Stopnia	9	662	1,4	11	659	1,7	0,81 (0,34; 1,95) p=0,645	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,645	-
Ból mięśni jakiegokolwiek stopnia	81	662	12,2	71	659	10,8	1,14 (0,84; 1,53) p=0,406	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,405	-
Ból mięśni ≥3. Stopnia	3	662	0,5	3	659	0,5	1,00 (0,20; 4,91) p=0,996	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,996	-
Ból kończyn jakiegokolwiek stopnia	81	662	12,2	67	659	10,2	1,20 (0,89; 1,63) p=0,234	0,02 (-0,01; 0,05) p=0,233	-
Ból kończyn ≥3. Stopnia	2	662	0,3	1	659	0,2	1,99 (0,18; 21,90) p=0,574	0,00 (0,00; 0,01) p=0,566	-
Ból jamy ustnej i gardła jakiegokolwiek stopnia	72	662	10,9	55	659	8,3	1,30 (0,93; 1,82) p=0,120	0,03 (-0,01; 0,06) p=0,118	-
Ból jamy ustnej i gardła ≥3. Stopnia	2	662	0,3	3	659	0,5	0,66 (0,11; 3,96) p=0,653	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,651	-

4.4.1.7 Wpływ profilaktyki ze wspomaganie G-CSF na bezpieczeństwo terapii

Profilaktyka ze wspomaganie czynnikiem wzrostu (G-CSF), stosowana od podania pierwszej dawki, jest zalecana u wszystkich dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem ziarnicznym, u których stosowane jest leczenie skojarzone (ChPL Adcetris®).

Dyskusja z niezależnym komitetem monitorującym dane i bezpieczeństwo badania ECHELON-1 (po zakończeniu 75% rejestracji) doprowadziła do zalecenia pierwotnej profilaktyki ze wspomaganie czynnikiem wzrostu (G-CSF), dla pacjentów, którzy nie zostali dotąd włączeni i którzy otrzymają schemat leczenia A+AVD, ze względu na częstsze występowanie gorączki neutropenicznej w tej grupie.

Wyniki porównania bezpieczeństwa pacjentów, u których zastosowano profilaktykę pierwotną ze wspomaganie G-CSF z pacjentami niepoddanymi tej profilaktyce wykazały istotny wpływ zastosowania profilaktyki G-CSF na występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z neutropenią, a także występowanie zakażeń i zarażeń pasożytniczych ≥3. stopnia.

W grupie pacjentów leczonych A+AVD częstość występowania gorączki neutropenicznej była mniejsza wśród 83 pacjentów, którzy otrzymywali pierwotną profilaktykę G-CSF (zdefiniowaną jako stosowanie G-CSF do 5. dnia leczenia) i dotyczyła 1,2% pacjentów w porównaniu z 20,6% (119 z 579). Występowanie zakażeń i zarażeń pasożytniczych ≥ 3 . stopnia było również niższe wśród pacjentów, którzy otrzymywali profilaktykę G-CSF w porównaniu do pacjentów, którzy jej nie otrzymywali (11% [9 z 83 pacjentów] w porównaniu z 18% [107 z 579 pacjentów]). Szczegóły przedstawiono w Tab. 28.

Tab. 28. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych u pacjentów, którzy otrzymali i tych, którzy nie otrzymali profilaktyki pierwotnej ze wspomaganie czynnikiem wzrostu (G-CSF) w badaniu ECHELON-1.

Zdarzenie niepożądane	A+AVD			ABVD			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Pacjenci, u których zastosowano profilaktykę pierwotną ze wspomaganie G-CSF									
Gorączka neutropeniczna w I cyklu leczenia	1	83	1,2	2	43	4,7	0,26 (0,02; 2,78) p=0,264	-0,03 (-0,10; 0,03) p=0,315	-
Gorączka neutropeniczna w trakcie leczenia	9	83	10,8	3	43	7,0	1,55 (0,44; 5,44) p=0,491	0,04 (-0,06; 0,14) p=0,455	-
Neutropenia jakiegokolwiek stopnia	29	83	34,9	9	43	20,9	1,67 (0,87; 3,20) p=0,123	0,14 (-0,02; 0,30) p=0,084	-
Neutropenia ≥ 3 . Stopnia	24	83	28,9	8	43	18,6	1,55 (0,76; 3,16) p=0,224	0,10 (-0,05; 0,25) p=0,183	-
AE ≥ 3 . Stopnia	47	83	56,6	20	43	46,5	1,22 (0,84; 1,77) p=0,300	0,10 (-0,08; 0,28) p=0,279	-
Zakażenia i zarażenia jakiegokolwiek stopnia	39	83	47,0	19	43	44,2	1,06 (0,71; 1,60) p=0,767	0,03 (-0,16; 0,21) p=0,764	-
Zakażenia i zarażenia ≥ 3 . stopnia	9	83	10,8	3	43	7,0	1,55 (0,44; 5,44) p=0,491	0,04 (-0,06; 0,14) p=0,455	-
Ciężkie AE	27	83	32,5	7	43	16,3	2,00 (0,95; 4,21) p=0,069	0,16 (0,01; 0,31) p=0,033	-
Ciężkie AE gorączki neutropenicznej, neutropenii, posocznicy, sepsy neutropenicznej, gorączki lub zakażenia i zarażenia	20	83	24,1	4	43	9,3	2,59 (0,94; 7,10) p=0,064	0,15 (0,02; 0,27) p=0,022	-
Zgon w trakcie leczenia*	1†	83	1,2	1	43	2,3	0,52 (0,03; 8,08) p=0,639	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,665	-
Pacjenci, u których nie zastosowano profilaktyki pierwotnej ze wspomaganie G-CSF									
Gorączka neutropeniczna w I cyklu leczenia	61	579	10,5	24	616	3,9	2,70 (1,71; 4,28) p<0,001	0,07 (0,04; 0,10) p<0,001	15,06 NNT (10,45; 26,96) NNT

Zdarzenie niepożądane	A+AVD			ABVD			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Gorączka neutropeniczna w trakcie leczenia	119	579	20,6	49	616	8,0	2,58 (1,89; 3,53) p<0,001	0,13 (0,09; 0,17) p<0,001	7,94 NNT (6,05; 11,53) NNT
Neutropenia jakiegokolwiek stopnia	425	579	73,4	352	616	57,1	1,28 (1,18; 1,40) p<0,001	0,16 (0,11; 0,22) p<0,001	6,15 NNT (4,64; 9,14) NNT
Neutropenia ≥3. Stopnia	406	579	70,1	309	616	50,2	1,40 (1,27; 1,54) p<0,001	0,20 (0,15; 0,25) p<0,001	5,01 NNT (3,94; 6,88) NNT
AE ≥3. Stopnia	502	579	86,7	414	616	67,2	1,29 (1,21; 1,37) p<0,001	0,19 (0,15; 0,24) p<0,001	5,13 NNT (4,15; 6,73) NNT
Zakażenia i zarażenia jakiegokolwiek stopnia	322	579	55,6	312	616	50,6	1,10 (0,99; 1,22) p=0,086	0,05 (-0,01; 0,11) p=0,085	20,15 NNT (144,90 NNH; 9,42 NNT)
Zakażenia i zarażenia ≥3. stopnia	107	579	18,5	63	616	10,2	1,81 (1,35; 2,41) p<0,001	0,08 (0,04; 0,12) p<0,001	12,12 NNT (8,18; 23,32) NNT
Ciężkie AE	257	579	44,4	171	616	27,8	1,60 (1,37; 1,87) p<0,001	0,17 (0,11; 0,22) p<0,001	6,01 NNT (4,55; 8,89) NNT
Ciężkie AE gorączki neutropenicznej, neutropenii, posocznicy, sepsy neutropenicznej, gorączki lub zakażenia i zarażenia	190	579	32,8	107	616	17,4	1,89 (1,53; 2,33) p<0,001	0,15 (0,11; 0,20) p<0,001	6,47 NNT (4,93; 9,44) NNT
Zgon w trakcie leczenia*	8	579	1,4	12	616	1,9	0,71 (0,29; 1,72) p=0,448	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,443	176,57 NNH (49,66 NNH; 113,49 NNT)

* 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

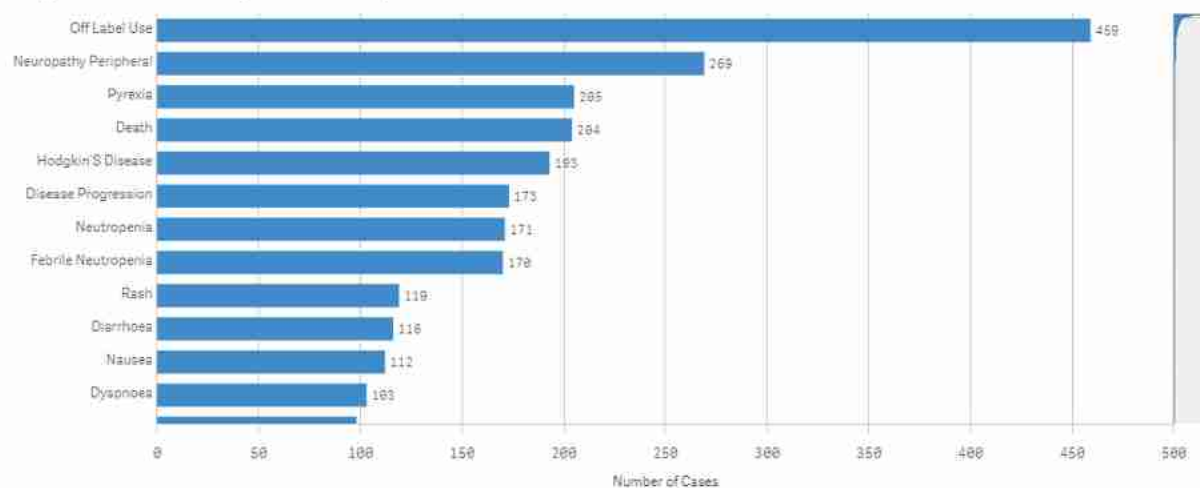
4.5 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL

Do dnia 27.01.2023 roku na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie opublikowano dodatkowych informacji o bezpieczeństwie brentuksymabu vedotin.

Na stronie internetowej *Food and Drug Administration* (FDA) odnaleziono informacje o potencjalnych sygnałach poważnego ryzyka/nowych informacjach dotyczących bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin, 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 vedotin 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).

W latach 2011-2022, w systemie FAERS odnotowano 3 668 przypadków dotyczących działań niepożądanych preparatu Adcetris®. Najwięcej zdarzeń odnotowano w 2019 roku - 624 (17,0%). W latach 2011-2022 wśród występujących zdarzeń niepożądanych, odnotowano najwięcej neuropatii obwodowych (7,3%), gorączki (5,6%) i zgonów (5,6%). Na Ryc. 7 przedstawiono liczbę odnotowanych przypadków AE w zależności od rodzaju zdarzenia niepożądanego - przedstawiono zdarzenia występujące u ≥ 100 pacjentów (FAERS data).

Ryc. 7. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem brentuksymabem vedotin odnotowane w systemie FAERS (FAERS data).



Poniżej zaprezentowano dane pozyskane z bazy *VigiBase* (zarządzanej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich. Od 2011 roku zgłoszono 6 816 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu brentuksymabu vedotin. Najczęściej raportowano zdarzenia z grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (30,0%), zaburzeń układu nerwowego (21,7%), infekcji i infestacji (18,9%), urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (17,5%) (Tab. 29).

Tab. 29. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianej interwencji raportowanych przez WHO (stan na styczeń 2023, VigiBase 2023).

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
	Brentuksymab vedotin
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2011
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1042
Zaburzenia serca	282
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	12
Zaburzenia ucha i błędnika	33
Zaburzenia endokrynologiczne	17
Zaburzenia wzroku/oka	63
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1046
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	2043
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	226
Zaburzenia układu immunologicznego	353
Infekcje i infestacje	1288
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	1190
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	1030
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	437
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	314
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	834
Zaburzenia układu nerwowego	1482
Ciąża, połóg i stany okołoporodowe	11
Problemy z produktem leczniczym	27
Zaburzenia psychiczne	157
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	210
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	24
Zaburzenia układu oddechowego	874
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	724
Zaburzenia społeczne	29
Procedury chirurgiczne i medyczne	98
Zaburzenia naczyniowe	319

W Charakterystyce Produktu Leczniczego dla preparatu Adcetris® odnaleziono poniższe informacje dotyczące bezpieczeństwa (ChPL Adcetris®).

Produkt leczniczy Adcetris® będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla terapii skojarzonej

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

W badaniach dotyczących podawania produktu leczniczego ADCETRIS w terapii skojarzonej u 662 pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym chłoniakiem ziarnicznym (C25003) i 223 pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z obwodowych limfocytów T CD30+

(PTCL) (SGN35-014) najczęściej obserwowano następujące działania niepożądane ($\geq 10\%$): zakażenia, neutropenia, obwodowa neuropatia czuciowa, nudności, zaparcia, wymioty, biegunka, zmęczenie, gorączka, łysienie, niedokrwistość, zmniejszenie masy ciała, zapalenie jamy ustnej, gorączka neutropeniczna, ból brzucha, zmniejszenie apetytu, bezsenność, ból kości, wysypka, kaszel, duszność, ból stawów, ból mięśni, ból pleców, obwodowa neuropatia ruchowa, zakażenie górnych dróg oddechowych oraz zawroty głowy.

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

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

U pacjentów leczonych produktem Adcetris® może nastąpić reaktywacja wirusa Johna Cunninghama (JC) powodująca postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) i zgon. Zgłaszano przypadki PML u pacjentów, którzy otrzymali ten produkt leczniczy po kilku wcześniejszych cyklach chemioterapii. PML jest rzadką chorobą demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego, powodowaną przez reaktywację latentnego wirusa JC, która zazwyczaj kończy się zgonem.

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. Chociaż nie ustalono związku przyczynowego z produktem Adcetris®, nie można wykluczyć ryzyka działania toksycznego na płuca. W przypadku pojawienia się lub nasilenia istniejących objawów ze strony płuc (np. kaszel, duszność), należy niezwłocznie przeprowadzić ocenę diagnostyczną, a pacjentów objąć właściwym leczeniem. Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Adcetris® w trakcie przeprowadzania oceny diagnostycznej oraz do uzyskania poprawy objawowej.

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 jiroveci* i zakażenie drożdżakowe jamy ustnej. Pacjenci podczas leczenia powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją w zakresie pojawienia się ewentualnych ciężkich lub oportunistycznych zakażeń.

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. Leczenie TLS może obejmować intensywne nawadnianie, monitorowanie czynności nerek, korygowanie zaburzeń elektrolitowych, leczenie zapobiegające hiperurykemii i terapię wspomagającą.

Produkt Adcetris® może powodować neuropatię obwodową, zarówno czuciową, jak i ruchową. Neuropatia obwodowa wywołana podaniem produktu Adcetris® zwykle jest skutkiem kumulacyjnej ekspozycji na ten produkt leczniczy i w większości przypadków jest odwracalna. U większości pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych nastąpiło ustąpienie

lub złagodzenie objawów. U pacjentów należy kontrolować objawy neuropatii, takie jak niedoczulica, przeczulica, parestezje, dyskomfort, uczucie pieczenia, ból neuropatyczny lub osłabienie. Pacjenci, u których pojawiają się nowe lub nasilają się objawy neuropatii obwodowej mogą wymagać opóźnienia podania lub zmniejszenia dawki produktu Adcetris® bądź przerwania leczenia.

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

U pacjentów leczonych produktem Adcetris® zgłaszano gorączkę neutropeniczną (gorączka z nieznaną przyczyną bez klinicznie lub mikrobiologicznie udokumentowanego zakażenia z bezwzględną liczbą neutrofilów $< 1,0 \times 10^9/l$, gorączka $\geq 38,5$ °C). Należy monitorować morfologię krwi przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego. U pacjentów należy dokładnie kontrolować temperaturę ciała i w razie pojawienia się gorączki neutropenicznej leczyć ją zgodnie z najlepszą praktyką medyczną. W terapii skojarzonej z AVD lub CHP podeszły wiek stanowił czynnik ryzyka gorączki neutropenicznej. W przypadku podawania produktu Adcetris® w skojarzeniu z AVD lub CHP główna profilaktyka ze stosowaniem G-CSF jest zalecana od pierwszej dawki u wszystkich dorosłych pacjentów niezależnie od ich wieku.

Po podaniu produktu Adcetris® zgłaszano przypadki reakcji SCAR (ciężkie skórne reakcje niepożądane, ang. *severe cutaneous adverse reactions*) obejmujące zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), toksyczne martwicze oddzielanie naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN) oraz reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS). W przypadku SJS i TEN odnotowano przypadki śmiertelne. W przypadku wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), toksycznego martwiczego oddzielania naskórka (TEN) lub zespołu DRESS podawanie produktu Adcetris® należy przerwać i zastosować odpowiednie leczenie.

U pacjentów leczonych produktem Adcetris® zgłaszano powikłania żołądkowo-jelitowe, w tym niedrożność jelit, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, neutropeniczne zapalenie okrężnicy, nadżerki, owrzodzenia, perforacje i krwawienia. Niektóre z tych powikłań zakończyły się zgonem pacjenta. W przypadku pojawienia się nowych lub nasilenia istniejących objawów ze strony żołądka i jelit należy niezwłocznie przeprowadzić ocenę diagnostyczną i zapewnić właściwe leczenie.

U pacjentów leczonych produktem Adcetris® zgłaszano przypadki toksycznego działania na wątrobę objawiającego się zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (ALAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT). Ponadto wystąpiły ciężkie przypadki hepatotoksyczności, niektóre zakończone zgonem pacjenta. Istniejące uprzednio zaburzenia czynności wątroby, choroby współwystępujące i jednoczesne przyjmowanie innych leków także mogą zwiększać ryzyko toksycznego działania na wątrobę. Przed rozpoczęciem leczenia brentuksymabem vedotin należy wykonać testy czynności wątroby, a u pacjentów otrzymujących produkt Adcetris® regularnie monitorować czynność wątroby. U pacjentów, u których wystąpiło toksyczne działanie na wątrobę może być konieczne opóźnienie podania, dostosowanie dawki lub przerwanie podawania produktu Adcetris®.

Podczas badań klinicznych zgłaszano hiperglikemię u pacjentów z podwyższonym indeksem masy ciała (ang. BMI) z cukrzycą lub bez cukrzycy w wywiadzie. U każdego pacjenta, u którego wystąpiła hiperglikemia należy ściśle monitorować stężenie glukozy w surowicy. W razie potrzeby, należy stosować leczenie przeciwcukrzycowe.

5 Ograniczenia

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.

Włączone do przeglądu randomizowane 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.

W niniejszej analizie klinicznej wyniki skuteczności przedstawiono wyłącznie dla podgrupy pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w IV stadium zaawansowania, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym w EMA i wnioskowanym wskazaniem (wskazanie rejestracyjne FDA obejmuje pacjentów w III i IV stadium zaawansowania). Wyniki skuteczności w populacji pacjentów w IV stadium zaawansowania przedstawiono na podstawie 6 publikacji: Ansell 2022, Connors 2018, EMA 2019 (*Assessment report*), Hutchings 2020, Straus 2020, Straus 2021. 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 subgroup pacjentów (w tym w III i IV stadium zaawansowania) dla pierwszorzędownego 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*). 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 subgroup 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 (rozdział Dyskusja, ChPL Adcetris®).

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została dla całej populacji badania tj. dla pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w III i IV stadium zaawansowania. Bezpieczeństwo terapii A+AVD w porównaniu do ABVD oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonego leczenia.

W głównej publikacji badania ECHELON-1, tj. Connors 2018, przedstawiono wyniki leczenia dla 2-letniego okresu obserwacji. W pozostałych pięciu publikacjach do badania ECHELON-1 raportowano wyniki dla części punktów końcowych również dla 3-, 5- i 6-letniego okresu obserwacji.

6 Dyskusja

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

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

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w I linii leczenia HL w IV stadium zaawansowania w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku (Rozporządzenie MZ 2021). Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i zakwalifikowano do analizy jedno randomizowane badanie kliniczne III fazy (ECHELON-1) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin 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).

Wyniki skuteczności z badania ECHELON-1 przedstawiono wyłącznie dla podgrupy pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w IV stadium zaawansowania (N=846), zgodnie ze wskazaniem EMA oraz wnioskowanym wskazaniem. Wyniki skuteczności w populacji pacjentów w IV stadium zaawansowania przedstawiono na podstawie 6 publikacji: Ansell 2022, Connors 2018, EMA 2019 (*Assessment report*), Hutchings 2020, Straus 2020, Straus 2021. W głównej publikacji badania ECHELON-1 tj. Connors 2018 przedstawiono wyniki leczenia dla 2-letniego okresu obserwacji. W pozostałych pięciu publikacjach do badania ECHELON-1 raportowano wyniki dla części punktów końcowych również dla 3-, 5- i 6-letniego okresu obserwacji.

Skuteczność A+AVD w porównaniu do ABVD w populacji pacjentów w IV stadium zaawansowania przedstawiono w oparciu o pierwszorzędowy punkt końcowy badania ECHELON-1 - zmodyfikowane przeżycie wolne od progresji choroby (mPFS), definiowany jako czas od randomizacji do progresji choroby, zgonu lub uzyskania niepełnej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu według niezależnego ośrodka kontrolnego (NKO), po którym wdrożono dalsze leczenie przeciwnowotworowe oraz następujące drugorzędowe punkty końcowe: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie ogólne (OS) i odpowiedź na leczenie.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została dla całej populacji badania ECHELON-1 tj. dla pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w III i IV stadium zaawansowania (N=1321). Ocenę

bezpieczeństwa przeprowadzono w rozszerzonej populacji z uwagi na chęć wiarygodniejszej oceny profilu bezpieczeństwa pod względem możliwości zidentyfikowania rzadkich działań niepożądanych. Bezpieczeństwo terapii A+AVD w porównaniu do ABVD oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonego leczenia. Wyniki bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie głównej publikacji badania ECHELON-1 tj. Connors 2018. Dodatkowo dane uzupełniono o 3-, 5- i 6-letni okres obserwacji (odpowiednio publikacje Straus 2020, Straus 2021 i Ansell 2022) w zakresie ryzyka wystąpienia neuropatii obwodowej i zgonów.

6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Pacjenci włączeni do badania ECHELON-1 w grupie A+AVD otrzymywali 1,2 mg/kg (masy ciała) brentuksymabu vedotin, 25 mg/m² (pow. ciała) doksorubicyny, 6 mg/m² (pow. ciała) winblastyny oraz 375 mg/m² (pow. ciała) dakarbazyny. W grupie ABVD zamiast brentuksymabu vedotin podawano bleomycynę w dawce 10 mg/m² (pow. ciała), dawki pozostałych leków były identyczne w obu grupach badanych. Pacjenci przyjmowali leki dożylnie dnia 1. i 15. każdego 28-dniowego cyklu leczenia.

Mediana czasu trwania leczenia i liczba ukończonych cykli były podobne w obu analizowanych grupach. Większość pacjentów (89,3% w grupie A+AVD i 90,7% w grupie ABVD) ukończyło wszystkie 6 cykli leczenia. W każdej z analizowanych grup mediana liczby otrzymanych cykli wynosiła 6 (zakres: od 1 do 6). Mediana czasu leczenia w grupie A+AVD wynosiła od 24,21 do 24,57 miesięcy (odpowiednio dla brentuksymabu vedotin oraz doksorubicyny i dakarbazyny). Mediana czasu leczenia w grupie ABVD wynosiła 24,00 miesiące (jednakowa mediana dla każdej składowej schematu).

Skuteczność brentuksymabu vedotin w skojarzeniu z AVD w porównaniu do ABVD w populacji pacjentów z HL w IV stadium zaawansowania (1 RCT, N=846)

W badaniu ECHELON-1 pierwszorzędownym punktem końcowym było zmodyfikowane przeżycie wolne od progresji choroby (mPFS), definiowane jako czas od randomizacji do progresji choroby, zgonu lub uzyskania niepełnej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu według niezależnego ośrodka kontrolnego (NKO), po którym wdrożono dalsze leczenie przeciwnowotworowe. Wyniki badania ECHELON-1 dotyczące pacjentów w IV stadium zaawansowania HL wykazały, że **leczenie A+AVD w porównaniu z leczeniem ABVD wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka progresji choroby, zgonu lub uzyskania niepełnej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu o 29% (HR=0,711; 95%CI: 0,529; 0,956; p=0,023).**

Przeżycie wolne od progresji (PFS) stanowiło pomocniczy punkt końcowy badania ECHELON-1. PFS zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu. **Leczenie A+AVD wiązało się ze statystycznie istotną redukcją ryzyka progresji choroby czy zgonu w porównaniu z leczeniem ABVD w populacji pacjentów z HL w IV stadium zaawansowania w ciągu 3-, 5- i 6-letniego okresu obserwacji (odpowiednio HR=0,72; 95%CI: 0,54; 0,97; p=0,032; HR=0,73; 95%CI: 0,55; 0,98; p=0,035 i HR=0,72; 95%CI: 0,53; 0,96).**

Przeżycie całkowite (OS) stanowiło drugorzędowy punkt końcowy badania ECHELON-1. OS zdefiniowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. **W ciągu 2-letniego okresu obserwacji redukcja ryzyka zgonu wyniosła 49% w grupie pacjentów leczonych A+AVD w porównaniu z grupą leczonych ABVD (HR=0,507; 95%CI: 0,265; 0,971;**

$p=0,037$). Redukcja ryzyka zgonu wyniosła 52% w grupie pacjentów leczonych A+AVD w porównaniu z grupą leczonych ABVD (HR=0,48; 95%CI: 0,29; 0,80) w ciągu 6-letniego okresu obserwacji.

Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe w ocenie skuteczności, w tym odsetek całkowitej odpowiedzi i odsetek obiektywnych odpowiedzi na zakończenie leczenia przypisanego w randomizacji, odsetek całkowitej odpowiedzi na zakończenie leczenia pierwszego rzutu oraz odsetek negatywnych wyników badania PET na zakończenie 2. cyklu leczenia przemawiały na korzyść leczenia skojarzonego A+AVD w porównaniu do ABVD, różnice te jednak nie były istotne statystycznie.

Wyniki dotyczące skuteczności leczenia A+AVD w porównaniu z ABVD w populacji pacjentów w IV stadium zaawansowania HL przedstawiono w Tab. 30.

Tab. 30. Skuteczność leczenia A+AVD w porównaniu z ABVD w populacji pacjentów w IV stadium zaawansowania HL na podstawie wyników badania ECHELON-1.

Punkt końcowy	Czas obserwacji	A+AVD (N=425) n (%)	ABVD (N=421) n (%)	Porównanie, HR/RR (95% CI), p-value
Pierwszorzędowy punkt końcowy				
mPFS wg NKO*, liczba zdarzeń	2 lata	77 (18,1)	102 (24,2)	HR=0,711 (0,529; 0,956) p=0,023
Drugorzędowe punkty końcowe				
PFS wg badacza**, liczba zdarzeń	3 lata	77 (18,1)	100 (23,8)	HR=0,723 (0,537; 0,973) p=0,032
	5 lat	79 (18,6)	102 (24,2)	HR=0,731 (0,545; 0,980) p=0,035
	6 lat	79 (18,6)	103 (24,5)	HR=0,72 (0,53; 0,96) b.d.
OŚ†, liczba zgonów	2 lata	14 (3,3)	26 (6,2)	HR=0,507 (0,265; 0,971) p=0,037
	6 lat	22 (5,2)	43 (10,2)	HR=0,48 (0,29; 0,80) b.d.
Całkowita remisja (CR) na zakończenie leczenia przypisanego w randomizacji	2 lata	298 (70,1)	289 (68,6)	RR=1,02 (0,93; 1,12) p=0,642
Całkowita remisja (CR) na zakończenie leczenia pierwszego rzutu	2 lata	298 (70,1)	290 (68,9)	RR=1,02 (0,93; 1,11) p=0,697
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) na zakończenie leczenia przypisanego w randomizacji	2 lata	362 (85,2)	348 (82,7)	RR=1,03 (0,97; 1,09) p=0,320
Negatywne wyniki badania PET na zakończenie 2. cyklu leczenia	2 lata	379 (89,2)	358 (85,0)	RR=1,05 (1,00; 1,10) p=0,073

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

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

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

† zdefiniowany jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

W raporcie EMA (*Assessment report*, EMA 2019) oraz w ChPL dla brentuksymabu vedotin (Adcetris®) odnaleziono dane z analizy *post hoc* przeprowadzonej w podgrupach pacjentów w IV stadium zaawansowania choroby z badania ECHELON-1 dotyczące zmodyfikowanego czasu wolnego od progresji choroby (mPFS) według NKO z uwzględnieniem wieku, regionu, zajętych tkanek pozawęzłowych w punkcie początkowym, liczby czynników ryzyka IPFP (projekt międzynarodowych czynników prognostycznych, ang. *International Prognostic Factor Project*), objawów B w punkcie początkowym, stanu ogólnego według ECOG w punkcie początkowym i płci. Wyniki analizy wykazały **tendencję w kierunku większej korzyści klinicznej u pacjentów otrzymujących A+AVD w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali ABVD, w większości podgrup**. U pacjentów w IV stadium zaawansowania HL, u których stwierdzono zajęcie tkanek pozawęzłowych odnotowano korzyść kliniczną w odniesieniu do mPFS wg NKO (n=722; HR=0,69; 95%CI: 0,50; 0,94). Z kolei u pacjentów w IV stadium zaawansowania HL, u których nie stwierdzono zajęcia tkanek pozawęzłowych nie odnotowano żadnych korzyści w trakcie analizy (n = 85; HR =1,49; 95% CI:0,51; 4,31). Znaczenie tej obserwacji u pacjentów w IV stadium zaawansowania HL, u których nie stwierdzono zajęcia tkanek pozawęzłowych nie zostało ustalone ze względu na zbyt małą liczbę pacjentów i niski wskaźnik zdarzeń (14 zdarzeń). Badania skuteczności w grupie pacjentów w podeszłym wieku w IV stadium zaawansowania choroby, którzy otrzymywali A+AVD (pacjenci w wieku ≥ 60 lat: n=118; HR=0,80; 95% CI:0,42; 1,53 i pacjenci w wieku ≥ 65 lat: n = 78; HR=0,78; 95% CI:0,36; 1,67) wykazały większą korzyść w porównaniu z pacjentami w podeszłym wieku w populacji ITT badania ECHELON-1 tj. u pacjentów w III i IV stadium zaawansowania (EMA 2019).

W grupie pacjentów w stadium IV choroby 35% mniej pacjentów otrzymujących leczenie A+AVD otrzymało dalszą chemioterapię ratunkową (n=45) w porównaniu z pacjentami leczonymi ABVD (n=69). Chemioterapię wysokodawkową i przeszczepienie otrzymało 22% mniej pacjentów otrzymujących A+AVD (n=29) w porównaniu z pacjentami, którym podawano ABVD (n=37) (ChPL Adcetris®).

Zawierający 30 punktów kwestionariusz Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów do oceny jakości życia chorych na nowotwory (EORTC-QLQ-C30) nie wykazał żadnej klinicznie istotnej różnicy między dwoma ramionami badania w grupie pacjentów w IV stadium zaawansowania choroby (ChPL Adcetris®).

Bezpieczeństwo brentuksymabu vedotin w skojarzeniu z AVD w porównaniu do ABVD w populacji pacjentów z HL w III i IV stadium zaawansowania (1 RCT, N=1321)

Zdarzenia niepożądane ogółem

Leczenie A+AVD nie różniło się istotnie statystycznie względem ABVD w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, zgonu w trakcie leczenia, zgonu w wyniku zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. W grupie A+AVD w porównaniu do ABVD odnotowano istotnie większe ryzyko wystąpienia: zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia (RR=1,26; 95%CI: 1,18; 1,34; $p<0,001$), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem jakiegokolwiek stopnia (RR=1,03; 95%CI: 1,01; 1,06, $p=0,007$), w tym również ≥ 3 . stopnia (RR=1,34; 95%CI: 1,25; 1,45; $p<0,001$), ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=1,59; 95%CI: 1,36; 1,85; $p<0,001$), ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (RR=1,91; 95%CI: 1,58; 2,31; $p<0,001$), zdarzeń niepożądanych prowadzących do modyfikacji dawki (RR=1,44; 95%CI: 1,30; 1,59; $p<0,001$) oraz hospitalizacji (RR=1,30; 95%CI: 1,11; 1,52; $p=0,001$).

W trakcie 6-letniego okresu obserwacji odnotowano łącznie 39 (5,9%) zgonów w grupie A+AVD i 64 zgony w grupie ABVD (9,7%). Leczenie A+AVD w porównaniu z ABVD wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w czasie 6-letniego okresu obserwacji od rozpoczęcia badania (RR=0,61; 95%CI: 0,41; 0,89; p=0,011).

Zaburzenia układu nerwowego

Leczenie A+AVD wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia neuropatii obwodowej (RR=1,54; 95%CI: 1,39; 1,70; p<0,001), w tym obwodowej neuropatii ruchowej (RR=2,54; 95%CI: 1,68; 3,85; p<0,001) i czuciowej (RR=1,56; 95%CI: 1,41; 1,74; p<0,001), w porównaniu do ABVD. Wystąpienie neuropatii obwodowej spowodowało przerwanie leczenia u 10% pacjentów w grupie A+AVD oraz u 4% pacjentów w grupie ABVD. W momencie przeprowadzenia oceny w 2. roku od rozpoczęcia badania u większości pacjentów (66,7%) leczonych A+ABVD, u których wystąpiła neuropatia obwodowa, doszło do ustąpienia (43,2%) lub złagodzenia jej objawów (23,5%). W 6. roku od rozpoczęcia badania u 85,6% pacjentów leczonych A+AVD, u których wystąpiła neuropatia obwodowa, doszło do ustąpienia (71,8%) lub złagodzenia jej objawów (13,8%).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym w grupach A+AVD i ABVD związanym z zaburzeniami krwi i układu chłonnego była neutropenia, w tym również neutropenia ≥ 3 . stopnia. Leczenie A+AVD w porównaniu z ABVD wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia neutropenii (RR=1,29; 95%CI: 1,16; 1,43; p<0,001), neutropenii ≥ 3 . stopnia (RR=1,37; 95%CI: 1,21; 1,54; p<0,001) oraz gorączki neutropenicznej ≥ 3 . stopnia (RR=2,45; 95%CI: 1,81; 3,32; p<0,001). Częstość przerwania leczenia z powodu neutropenii lub gorączki neutropenicznej wynosiła 1% lub mniej w obu analizowanych grupach. Wyniki porównania bezpieczeństwa pacjentów, u których zastosowano profilaktykę pierwotną ze wspomaganiami G-CSF z pacjentami niepoddanymi tej profilaktyce wykazały istotny wpływ zastosowania profilaktyki G-CSF na występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z neutropenią. W grupie pacjentów leczonych A+AVD częstość występowania gorączki neutropenicznej czy neutropenii była mniejsza wśród 83 pacjentów, którzy otrzymywali pierwotną profilaktykę G-CSF (zdefiniowaną jako stosowanie G-CSF do 5. dnia leczenia) i dotyczyła odpowiednio 1,2% i 34,9% pacjentów w porównaniu z 20,6% (119 z 579) i 73,4% (425 z 579). Terapia A+AVD w porównaniu do ABVD wiązała się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia anemii jakiegokolwiek stopnia (RR=2,08; 95%CI: 1,59; 2,73; p<0,001), anemii ≥ 3 . stopnia (RR=2,15; 95%CI: 1,36; 3,41; p=0,001), zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej jakiegokolwiek stopnia (RR=2,60; 95%CI: 1,68; 4,04; p<0,001) oraz zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej ≥ 3 . stopnia (RR=21,90; 95%CI: 2,96; 162,01; p=0,003). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między A+AVD i ABVD w zakresie ryzyka wystąpienia zmniejszenia liczby neutrofilii.

Zakażenia i zarażenia

Nie odnotowano istotne statystycznie różnic między leczeniem A+AVD i ABVD w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zakażenia i zarażenia pasożytniczego, jednak terapia A+AVD w porównaniu do ABVD wiązała się jednak z większym ryzykiem wystąpienia zakażenia i zarażenia pasożytniczego ≥ 3 . stopnia (RR=1,75; 95%CI: 1,32; 2,32; p<0,001). Występowanie zakażeń i zarażeń pasożytniczych ≥ 3 . stopnia było niższe wśród pacjentów leczonych A+AVD, którzy otrzymywali profilaktykę pierwotną G-CSF niż wśród tych, którzy jej nie otrzymywali (11%; 9 z 83 pacjentów w porównaniu z 18%; 107 z 579 pacjentów).

Pozostałe częste, tj. występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z badanych grup, zdarzenie niepożądane

Terapia A+AVD w porównaniu do ABVD wiązała się także z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia duszności jakiegokolwiek stopnia (RR=0,66; 95%CI: 0,51; 0,85; p=0,001).

Terapia A+AVD w porównaniu z ABVD wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia toksyczności płucnej jakiegokolwiek stopnia (RR=0,27; 95%CI: 0,14; 0,51; p<0,001) oraz toksyczności płucnej ≥ 3 . stopnia (RR=0,24; 95%CI: 0,09; 0,62; p=0,004).

Leczenie A+AVD w porównaniu do ABVD wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia: nudności ≥ 3 . stopnia, zaparcie jakiegokolwiek stopnia, wymiotów ≥ 3 . stopnia, zmęczenia ≥ 3 . stopnia, biegunki jakiegokolwiek stopnia, biegunki ≥ 3 . stopnia, gorączki jakiegokolwiek stopnia, utraty masy ciała jakiegokolwiek stopnia, bólu brzucha jakiegokolwiek stopnia, bólu brzucha ≥ 3 . stopnia, zapalenia jamy ustnej jakiegokolwiek stopnia, bólu kości jakiegokolwiek stopnia, bezsenności jakiegokolwiek stopnia, utraty apetytu jakiegokolwiek stopnia oraz bólu pleców jakiegokolwiek stopnia.

Profil bezpieczeństwa nie różnił się między populacją w III a IV stadium zaawansowania HL.

6.3 Wyniki innych analiz

6.3.1 Metaanalizy i przeglądy systematyczne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1 przegląd systematyczny: Dalal 2020. W odnalezionym badaniu wtórnym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo różnych schematów chemioterapii, w tym brentuksymabem vedotin w skojarzeniu z AVD (doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna). Ponadto, w przeglądzie oceniano schemat ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna) i BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon) w różnych wariantach. Populację badań stanowili nowozdiagnozowani dorośli pacjenci z chłoniakiem Hodgkina w zaawansowanym stadium HL (stadium III i IV, w przeglądzie Dalal 2020 zdefiniowane również jako stadium IIB).

Wnioski z odnalezionego opracowania wtórnego wskazują, że schemat A+AVD w porównaniu z ABVD wiąże się z lepszą skutecznością oraz akceptowalnym profilem tolerancji. U pacjentów leczonych A+AVD w porównaniu z ABVD odnotowano mniejszą częstość występowania toksyczności płucnej. Należy podkreślić również, że w przeglądzie Dalal 2020 uwzględniono wyniki dla 2-letniego okresu obserwacji z badania ECHELON-1 (nie było innych danych dla porównania A+AVD z ABVD), podczas gdy w niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wyniki dla dłuższego horyzontu czasowego (do 6 lat).

7 Wnioski

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że brentuksymab vedotin w skojarzeniu z AVD w I linii leczenia pacjentów z HL w IV stadium zaawansowania wiąże się z istotną statystycznie poprawą przeżycia wolnego od progresji choroby, zgonu lub uzyskania niepełnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu ze stosowaniem schematu ABVD. Jak wskazują wyniki badania ECHELON-1 leczenie A+AVD w porównaniu z ABVD w tej populacji pacjentów powoduje redukcję ryzyka zgonu o 49%, ryzyka progresji choroby, zgonu lub uzyskania niepełnej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu o 29%, ryzyka progresji choroby lub zgonu o 28%.

Profil bezpieczeństwa terapii A+AVD był zasadniczo możliwy do kontrolowania, a zdarzenia niepożądane były na ogół odwracalne. Dostępne dowody wskazują, że stosowanie brentuksymabu vedotin w skojarzeniu z AVD wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia toksyczności płucnej względem schematu ABVD. Podczas stosowania schematu A+AVD ryzyko względne wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z neutropenią, gorączką neutropeniczną, neuropatią obwodową, a także anemii, zaparć, biegunki, gorączki, utraty masy ciała, bólu brzucha, zapalenia jamy ustnej było większe względem leczenia ABVD. Zastosowanie profilaktyki pierwotnej ze wspomaganiami G-CSF wśród pacjentów leczonych A+AVD wykazało istotny wpływ na mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z neutropenią, a także występowanie zakażeń i zarażeń pasożytniczych ≥ 3 . stopnia. Istotnym jest więc zastosowanie profilaktyki G-CSF u wszystkich pacjentów rozpoczynających leczenie A+AVD. U większości pacjentów z neuropatią obwodową objawy ustąpiły lub uległy złagodzeniu do zakończenia leczenia A+AVD.

Biorąc pod uwagę obecną sytuację refundacyjną w Polsce, istnieją niezaspokojone potrzeby medyczne w zakresie pierwszej linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania. Obecnie istniejący program lekowy dotyczący leczenia chłoniaka Hodgkina obejmuje wyłącznie pacjentów z opornym lub nawrotowym HL, którzy w ramach programu lekowego mogą być leczeni niwolumabem lub brentuksymabem vedotin w monoterapii. Wprowadzenie refundacji brentuksymabu vedotin w I linii leczenia HL IV stopnia zaawansowania zwiększy szanse pacjentów na wczesne całkowite wyleczenie choroby, zmniejszając tym samym ryzyko jej nawrotu.

8 Aneks

8.1 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tab. 31. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w leczeniu chłoniaka Hodgkina w bazie Medline (PubMed) na dzień 13.02.2023 r.

1.	Hodgkin lymphoma [MeSH Terms]	35 624
2.	Hodgkin lymphoma [Text Word]	20 821
3.	Hodgkin disease [Text Word]	36 201
4.	Hodgkin lymphomas [Text Word]	3 457
5.	hl [Text Word]	35 424
6.	hd [Text Word]	52 398
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	134 949
8.	"Brentuximab Vedotin" [Supplementary Concept]	801
9.	Brentuximab Vedotin [Text Word]	1 321
10.	„A+AVD” [Text Word]	20
11.	#8 OR #9 OR #10	1 323
12.	#8 AND #12	788
13.	#10 AND #13 Filters: from 2013/1/1 - 2023/12/31	734

Tab. 32. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w leczeniu chłoniaka Hodgkina w bazie Embase na dzień 13.02.2023 r.

1.	'Hodgkin lymphoma' /syn OR 'Hodgkin lymphoma'	117 533
2.	'Hodgkin lymphoma' /exp	67 463
3.	'Hodgkin disease' /exp	67 463
4.	'Hodgkin disease'	62 953
5.	'Hodgkin lymphomas' /exp	6 115
6.	'Hodgkin lymphomas'	6 115
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	120 952
8.	'brentuximab vedotin' /syn	5 524
9.	'brentuximab vedotin' /exp	5 280
10.	A+AVD	105
11.	#8 OR #9 OR #10	5 530
12.	#7 AND #11	3 275
13.	#7 AND #11 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [data papers]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [review]/lim OR [short survey]/lim OR [pre-print]/lim)	1 840
14.	#13 AND (2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py)	1 667

Tab. 33. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w leczeniu chłoniaka Hodgkina w bazie Cochrane na dzień 13.02.2023 r.

1.	MeSH descriptor: [Hodgkin lymphoma] explode all trees	975
2.	(Hodgkin lymphoma):ti,ab,kw	4 935

3.	(Hodgkin disease):ti,ab,kw	3 793
4.	(Hodgkin lymphomas):ti,ab,kw	769
5.	(hl):ti,ab,kw	1 816
6.	(hd):ti,ab,kw	7 194
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	13 879
8.	(brentuximab vedotin):ti,ab,kw	359
9.	(adcetris):ti,ab,kw	19
10.	#8 OR #9	360
11.	#7 AND #10	280

8.2 Kryteria Cook'a

Tab. 34. Ocena opracowań wtórnych wg kryteriów Cook'a (Cook 1997)

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

8.3 Skala AMSTAR

Tab. 35. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR).

Pytanie	Dałal 2020
<p>1. Czy badanie zaprojektowano a priori? Badane zagadnienie oraz kryteria włączenia powinny zostać ustalone przed przystąpieniem do wykonywania przeglądu. <i>Uwaga: odpowiedź twierdząca - należy zaznaczyć, jeżeli w ocenianym przeglądzie znajdują się odniesienia do protokołu, akceptacji etycznej badania lub informacje odnośnie do wstępnie ustalonych/wcześniej opublikowanych celów badawczych.</i></p>	Tak
<p>2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone? Powinno być co najmniej dwóch niezależnych badaczy, a w przypadku niezgodności pomiędzy badaczami powinien być stosowany proces dochodzenia do konsensusu. <i>Uwaga: 2 osoby wybierają badania, 2 osoby wykonują ekstrakcję danych lub jedna osoba kontroluje pracę drugiej osoby.</i></p>	Tak
<p>3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury? Przeszukane powinny zostać co najmniej dwa źródła elektroniczne. Autorzy powinni podać przedział czasu objęty wyszukiwaniem oraz podać dokładnie, jakie bazy zostały przeszukane. Powinny zostać podane słowa kluczowe lub terminy MESH, a tam, gdzie to możliwe, powinna zostać przedstawiona strategia wyszukiwania. Wyszukiwanie powinno zostać uzupełnione o przegląd referencji odnalezionych doniesień, informacje przedstawione w opublikowanych przeglądach, podręcznikach, wyspecjalizowanych rejestrach, bądź w oparciu o opinie ekspertów z danej dziedziny naukowej. <i>Uwaga: jeżeli zostały przeszukane co najmniej 2 źródła danych + zastosowano 1 strategię uzupełniającą należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą (Cochrane register / Central liczą się jako 2 źródła, „szara literatura” liczy się jako uzupełniająca strategia).</i></p>	Tak
<p>4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia? Autorzy powinni podkreślić, że wyszukiwali badań niezależnie od rodzaju ich publikacji. Autorzy powinni również podać, czy wykluczali jakiegokolwiek doniesienia (z przeglądu systematycznego) w oparciu o status publikacji, język itp. <i>Uwaga: jeżeli w przeglądzie jest zaznaczone, że poszukiwano również tzw. „szarej literatury” lub „literatury nieopublikowanej” należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą. Baza danych SIGLE, dysertacje, materiały konferencyjne oraz rejestry badań klinicznych uznawane są za „szarą literaturę”. W przypadku wyszukiwania prowadzonego w źródle zawierającym zarówno „szarą”, jak i wiarygodną literaturę, autorzy powinni sprecyzować, że poszukiwali „szarej”/nieopublikowanej literatury.</i></p>	Tak
<p>5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych? <i>Uwaga: W przypadku badań wykluczonych z przeglądu mogą one zostać przedstawione w postaci referencji. W przypadku automatycznych odnośników, jeżeli link się nie otwiera należy zaznaczyć odpowiedź „nie”.</i></p>	Nie
<p>6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu? Dane pochodzące z oryginalnych badań dotyczące uczestników, interwencji oraz wyników zdrowotnych powinny zostać przedstawione w formie zagregowanej (np. tabeli) (przykładowe dane: wiek, płeć, stan choroby, czas trwania choroby lub informacje na temat innych schorzeń). <i>Uwaga: charakterystyka badań nie musi być koniecznie przedstawiona w tabeli, o ile została opisana jak wyżej.</i></p>	Tak
<p>7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu? <i>Uwaga: może uwzględniać narzędzia oceny jakości lub listę kontrolną (ang. checklist), np. skala oceny Jadad, ocena ryzyka błędu, analiza wrażliwości itp. lub opis elementów jakościowych, z pewnego rodzaju wynikiem dla każdego badania (np. „niski” lub „wysoki”, o ile jasno jest opisane, które badania oceniane są jako „niskiej” lub „wysokiej” jakości; niedopuszczalne jest przedstawienie jednego wyniku/zakresu dla wszystkich badań łącznie).</i></p>	Nie
<p>8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków?</p>	Nie

Pytanie	Dala 2020
<p><i>Uwaga: np.: "wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na słabą jakość badań włączonych do przeglądu", w przypadku zaznaczenia odpowiedzi negatywnej dla pytania nr 7, nie można na niniejsze pytanie zaznaczyć odpowiedzi twierdzącej.</i></p>	
<p>9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników? W celu sprawdzenia homogeniczności analizowanych wyników autorzy przeglądu powinni wykonać odpowiednie testy (test jednorodności Chi²). W przypadku heterogeniczności, autorzy powinni zastosować model losowy. <i>Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli autorzy wspomnieli lub opisali heterogeniczność badań włączonych do przeglądu, tj. jeżeli wyjaśnili, że nie mogą wykonać metaanalizy ze względu na heterogeniczność badań.</i></p>	Nie można odpowiedzieć
<p>10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. <i>publication bias</i>)? Ocena błędu publikacji powinna zawierać połączenie pomocy graficznych (np. wykres lejkowy, inne dostępne testy) lub testów statystycznych (np. test regresji Eggera, test Hedgesa-Olkena). <i>Uwaga: w przypadku braku wartości testowych lub wykresu lejkowego należy zaznaczyć odpowiedź negatywną. Wynik twierdzący można zaznaczyć, jeżeli w przeglądzie wspomniano, że nie można było ocenić tendencyjności publikacyjnej, ponieważ do analizy włączono mniej niż 10 badań.</i></p>	Nie
<p>11. Czy uwzględniono konflikt interesów? Potencjalne źródła wsparcia powinny zostać wyraźnie wskazane zarówno w przeglądzie systematycznym, jak i włączonych badaniach. <i>Uwaga: aby zaznaczyć odpowiedź twierdzącą należy wykazać źródła finansowania lub wsparcia dla systematycznego przeglądu oraz dla każdego z badań włączonych do przeglądu.</i></p>	Nie
<p>Podsumowanie wyników</p>	5/11

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie można odpowiedzieć, Nie dotyczy; przy czym odpowiedź „Nie można odpowiedzieć” należy wybrać, gdy oceniana pozycja jest istotna, ale nie została opisana przez autorów; natomiast odpowiedź „Nie dotyczy” należy wybrać, gdy oceniana pozycja nie jest istotna, np. gdy metaanaliza nie była możliwa do wykonania lub autorzy nie podjęli próby wykonania metaanalizy.

Interpretacja wyniku: <5 przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej jakości.

* przedstawiono graficznie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich badań łącznie

8.4 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tab. 36. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Bada- nie	Randomi- zacja	Ukrycie kodu ran- domizacji	Zaślepie- nie bada- czy i pa- cjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekom- pletne dane zaadreso- wane	Selektywne raportowa- nie	Inne źró- dła błę- dów

Legenda (Cochrane Handbook):

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - badanie opisane jako niez zaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego

- niewystarczające dane dla określenia, czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Ogólna jakość
 - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu
 - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu

8.5 Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych

Kod badania	Referencja
Dalal 2020	Dalal M, Gupta J, Price K, Zomas A, Miao H, Ashaye A. Efficacy and safety of front-line treatments for advanced Hodgkin lymphoma: a systematic literature review. <i>Expert Rev Hematol.</i> 2020 Aug;13(8):907-922.

8.6 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Allen 2020	Allen PB, Ayers A, Behera M, Evens AM, Flowers C. A systematic review of therapeutic regimens for older patients with newly diagnosed Hodgkin lymphoma. <i>Leuk Lymphoma</i> . 2020 Jul;61(7):1555-1564.	Populacja obejmuje wyłącznie podgrupę osób starszych. Przeszukano wyłącznie jedną bazę danych (PubMed).
Berger 2017	Berger GK, McBride A, Lawson S, Royball K, Yun S, Gee K, Bin Riaz I, Saleh AA, Puvvada S, Anwer F. Brentuximab vedotin for treatment of non-Hodgkin lymphomas: A systematic review. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> . 2017 Jan;109:42-50.	Niewłaściwa populacja: populacja z chłoniakiem nieziarniczym.
Xiang 2022	Xiang Z, Li J, Zhang Z, Cen C, Chen W, Jiang B, Meng Y, Wang Y, Berglund B, Zhai G, Wu J. Comprehensive Evaluation of Anti-PD-1, Anti-PD-L1, Anti-CTLA-4 and Their Combined Immunotherapy in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Front Pharmacol</i> . 2022 May 25;13:883655.	Niewłaściwa interwencja: nie analizowano brentuksymabu vedotinu.
Zhang 2018	Zhang T, Yao Y, Feng F, Zhao W, Tian J, Zhou C, Wang X, Dong S, Li J, Qi L, Sun C. Comparative effectiveness of different chemotherapy regimens of advanced-stage Hodgkin lymphoma in adults: a network meta-analysis. <i>Cancer Manag Res</i> . 2018 Nov 22;10:6017-6028.	Niewłaściwa populacja. Wyniki skuteczności analizowano w populacji w III i IV stadium choroby łącznie (brak oddzielnych wyników dla chorych w IV stadium).

8.7 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych

Kod badania	Referencja
ECHELON-1	
Ansell 2022	Ansell SM, Radford J, Connors JM, et al. Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. <i>N Engl J Med</i> 387(4): 310-320.
Connors 2018	Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al; ECHELON-1 Study Group. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. <i>N Engl J Med</i> . 2018 Jan 25;378(4):331-344. doi: 10.1056/NEJMoa1708984. Epub 2017 Dec 10. Erratum in: <i>N Engl J Med</i> . 2018 Mar 1;378(9):878.
EMA 2019	EMA Assessment report. Adcetris. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 13 December 2018. EMA/6661/2019.
Hutchings 2021	Hutchings M, Radford J, Ansell SM, et al. Brentuximab vedotin plus doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine in patients with advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma: A prespecified subgroup analysis of high-risk patients from the ECHELON-1 study. <i>Hematol Oncol</i> . 2021 Apr;39(2):185-195.
Straus 2020	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. <i>Blood</i> . 2020 Mar 5;135(10):735-742.
Straus 2021	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. <i>Lancet Haematol</i> . 2021 Jun;8(6):e410-e421. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00102-2. Erratum in: <i>Lancet Haematol</i> . 2022 Feb;9(2):e91.

8.8 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Abramson 2019	Abramson JS, Arnason JE, LaCasce AS, Redd R, Barnes JA, Sokol L, Joyce R, Avigan D, Neuberg D, Takvorian RW, Hochberg EP, Bello CM. Brentuximab vedotin, doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine for nonbulky limited-stage classical Hodgkin lymphoma. <i>Blood</i> . 2019 Aug 15;134(7):606-613.	Niewłaściwa populacja: pacjenci z chłoniakiem ziarniczym w I lub II stadium zaawansowania.
Ansell 2022	Ansell SM, Radford J, Straus DJ. Brentuximab Vedotin in Advanced Hodgkin's Lymphoma. Reply. <i>N Engl J Med</i> . 2022 Oct 20;387(16):1527-1528	Niewłaściwy typ publikacji: doniesienie konferencyjne: odpowiedź na list do redakcji.
Canellos 2018	Canellos GP, LaCasce AS. Brentuximab Vedotin for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. <i>N Engl J Med</i> 2018. 378(16):1560.	Niewłaściwy typ publikacji: komentarz do publikacji
Connors 2017	Connors JM, Ansell SM, Fanale M, Park SI, Younes A. Five-year follow-up of brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for advanced-stage classical Hodgkin lymphoma. <i>Blood</i> . 2017 Sep 14;130(11):1375-1377.	Niewłaściwy typ publikacji: list do edytora
Connors 2018a	Connors, J. M. and J. Radford (2018). "Letter comments on a published article in the New England Journal of Medicine." <i>Eur J Cancer</i> 104: 250-251.	Niewłaściwy typ publikacji: list do edytora
Connors 2018b	Connors, J. M. and J. A. Radford (2018). "Brentuximab Vedotin for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma." <i>N Engl J Med</i> 378(16): 1560-1561.	Niewłaściwy typ publikacji: list do edytora
Crump 2018	Crump M. Brentuximab Vedotin for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. <i>N Engl J Med</i> . 2018 Apr 19;378(16):1559-60.	Niewłaściwy typ publikacji: list do edytora
Damaschin 2022	Damaschin C, Goergen H, Kreissl S, et al. Brentuximab vedotin-containing escalated BEACOPP variants for newly diagnosed advanced-stage classical Hodgkin lymphoma: follow-up analysis of a randomized phase II study from the German Hodgkin Study Group. <i>Leukemia</i> . 2022 Feb;36(2):580-582.	Niewłaściwy schemat leczenia
Evens 2018	Evens AM, Advani RH, Helenowski IB, Fanale M, Smith SM, Jovanovic BD, Bociek GR, Klein AK, Winter JN, Gordon LI, Hamlin PA. Multicenter Phase II Study of Sequential Brentuximab Vedotin and Doxorubicin, Vinblastine, and Dacarbazine Chemotherapy for Older Patients With Untreated Classical Hodgkin Lymphoma. <i>J Clin Oncol</i> . 2018 Oct 20;36(30):3015-3022.	Tylko podgrupa osób starszych (60-88 lat).
Evens 2022	Evens AM, Connors JM, Younes A, Ansell SM, Kim WS, Radford J, Feldman T, Tuscano J, Savage KJ, Oki Y, Grigg A, Pocock C, Dlugosz-Danecka M, Fenton K, Forero-Torres A, Liu R, Jolin H, Gautam A, Gallamini A. Older patients (aged ≥60 years) with previously untreated advanced-stage classical Hodgkin lymphoma: a detailed analysis from the phase III ECHELON-1 study. <i>Haematologica</i> . 2022 May 1;107(5):1086-1094.	Tylko podgrupa osób starszych (60-88 lat).
Federico 2016	Federico M, Luminari S, Pellegrini C, Merli F, Pesce EA, Chauvie S, Gandolfi L, Capodanno I, Salati M, Argnani L, Zinzani PL. Brentuximab vedotin followed by ABVD +/- radiotherapy in patients with previously untreated Hodgkin lymphoma: final results of a pilot phase II study. <i>Haematologica</i> . 2016 Apr;101(4):e139-41.	Niewłaściwa interwencja (brentuksymab vedotin, a następnie chemioterapia (ABVD) i/lub radioterapia).
Fornecker 2022	Fornecker LM, Lazarovici J, Aurer I, et al; LYSA-FIL-EORTC Intergroup. Brentuximab Vedotin Plus AVD for First-Line Treatment of Early-Stage Unfavorable Hodgkin Lymphoma (BREACH): A Multicenter, Open-Label, Randomized, Phase II Trial. <i>J Clin Oncol</i> . 2022 Jul 22;JCO2101281.	Niewłaściwa populacja: pacjenci z chłoniakiem ziarniczym w I lub II stadium zaawansowania.

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Greer 2018	Greer JP. Brentuximab Vedotin for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. <i>N Engl J Med.</i> 2018 Apr 19;378(16):1559.	Niewłaściwy typ publikacji: list do edytora
Haslam 2022	Haslam A, Prasad V. Brentuximab Vedotin in Advanced Hodgkin's Lymphoma. <i>N Engl J Med.</i> 2022 Oct 20;387(16):1527.	Niewłaściwy typ publikacji: list do edytora
Hilal 2018	Hilal T. Brentuximab Vedotin for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. <i>N Engl J Med.</i> 2018 Apr 19;378(16):1558-9.	Niewłaściwy typ publikacji: list do edytora
Kumar 2016	Kumar A, Casulo C, Yahalom J, et al. Brentuximab vedotin and AVD followed by involved-site radiotherapy in early stage, unfavorable risk Hodgkin lymphoma. <i>Blood.</i> 2016 Sep 15;128(11):1458-64.	Niewłaściwa populacja: pacjenci z chłoniakiem ziarnicznym w I lub II stadium zaawansowania.
Kumar 2017	Kumar A, Casulo C, Advani RH, et al. A pilot study of brentuximab vedotin and avd chemotherapy followed by 20 Gy involved-site radiotherapy in early stage, unfavorable risk Hodgkin lymphoma. <i>Blood</i> 2017;130 (Supplement 1).	Niewłaściwy typ publikacji: doniesienie konferencyjne
Lee 2022	Lee HJ, Flinn IW, Melear J, et al. Brentuximab Vedotin, Nivolumab, Doxorubicin, and Dacarbazine for Advanced-Stage Classical Hodgkin Lymphoma: Preliminary Safety Results From the Single-Arm Phase 2 Study (SGN35-027 Part B). <i>Clinical Advances in Hematology and Oncology</i> 2022;20(2-3;Supplement 5).	Niewłaściwy typ publikacji: doniesienie konferencyjne
Ramchandren 2019	Ramchandren R, Advani RH, Ansell SM, et al. Brentuximab Vedotin plus Chemotherapy in North American Subjects with Newly Diagnosed Stage III or IV Hodgkin Lymphoma. <i>Clin Cancer Res.</i> 2019 Mar 15;25(6):1718-1726.	Tylko podgrupa z Ameryki Płn. badania ECHELON-1.
Rubinstein 2018	Rubinstein PG, Moore PC, Rudek MA, Henry DH, Ramos JC, Ratner L, Reid E, Sharon E, Noy A; AIDS Malignancy Consortium (AMC). Brentuximab vedotin with AVD shows safety, in the absence of strong CYP3A4 inhibitors, in newly diagnosed HIV-associated Hodgkin lymphoma. <i>AIDS.</i> 2018 Mar 13;32(5):605-611.	Niewłaściwa populacja: pacjenci z chłoniakiem ziarnicznym w II-IV stadium zaawansowania z zakażeniem HIV.
Straus 2020	Straus D, Collins G, Walewski J, et al. Primary prophylaxis with G-CSF may improve outcomes in patients with newly diagnosed stage III/IV Hodgkin lymphoma treated with brentuximab vedotin plus chemotherapy. <i>Leuk Lymphoma.</i> 2020 Dec;61(12):2931-2938.	Niewłaściwa interwencja: leczenie A+AVD poprzedzone lub nie profilaktyką z użyciem czynnika stymulującego kolonię granulocytów
Straus 2022	Straus D, Radford J, Connors J, et al. (2022). "HL-507 First-Line Brentuximab Vedotin Plus Chemotherapy Improves Overall Survival in Patients With Stage III/IV Classical Hodgkin Lymphoma: An Updated Analysis of ECHELON-1." <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> 22: S350.	Niewłaściwy typ publikacji: doniesienie konferencyjne
Suri 2019	Suri A, Mould DR, Song G, et al. Population Pharmacokinetic Modeling and Exposure-Response Assessment for the Antibody-Drug Conjugate Brentuximab Vedotin in Hodgkin's Lymphoma in the Phase III ECHELON-1 Study. <i>Clin Pharmacol Ther.</i> 2019 Dec;106(6):1268-1279.	Niewłaściwe punkty końcowe: farmakokinetyka.
Younes 2013	Younes A, Connors JM, Park SI, et al. Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open-label, dose-escalation study. <i>Lancet Oncol.</i> 2013 Dec;14(13):1348-56.	Badanie I fazy mające na celu ustalenie dawkowania schematów chemioterapii.

8.9 Zestawienie odrzuconych badań dotyczących efektywności praktycznej

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Bröckelmann 2019	Bröckelmann PJ, McMullen S, Wilson JB, et al. Patient and physician preferences for first-line treatment of classical Hodgkin lymphoma in Germany, France and the United Kingdom. <i>Br J Haematol.</i> 2019 Jan;184(2):202-214.	Niewłaściwe punkty końcowe: ocena preferencji leczenia wśród pacjentów i lekarzy.
Clarivet 2019	Clarivet B, Vincent L, Vergely L, et al. Adverse reactions related to brentuximab vedotin use: A real-life retrospective study. <i>Thérapie.</i> 2019 Jun;74(3):343-346.	Niewłaściwa populacja: prawie 80% z nawracającym chłoniakiem ziarnicznym.
Kumar 2021	Kumar A, Casulo C, Advani RH, et al. Brentuximab Vedotin Combined With Chemotherapy in Patients With Newly Diagnosed Early-Stage, Unfavorable-Risk Hodgkin Lymphoma. <i>J Clin Oncol.</i> 2021 Jul 10;39(20):2257-2265.	Niewłaściwa populacja: pacjenci z chłoniakiem ziarnicznym we wczesnym stadium zaawansowania.
Lepik 2020	Lepik EE, Kozlov AV, Evgenia SE, et al. (2020). Treatment options for T-cell lymphomas: A single-center study. <i>Cell Ther Transplant.</i> 9(1):28-37.	Niewłaściwa interwencja: pacjenci z chłoniakiem ziarnicznym po transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych
Moccia 2021	Moccia AA, Aeppli S, Güsewell S, et al. Clinical characteristics and outcome of patients over 60 years with Hodgkin lymphoma treated in Switzerland. <i>Hematol Oncol.</i> 2021 Apr;39(2):196-204.	Niewłaściwa interwencja: pacjenci tylko leczenie innym schematem leczenia niż A+ABVD.

8.10 Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy

8.10.1 Skala sprawności ECOG

Stopień sprawności	Definicja
0	sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia
4	konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku cały dzień
5	Zgon

8.10.2 Skala Deauville stosowana w ocenie badania PET/TK

Tab. 37. Pięciostopniowa skala Deauville stosowana w ocenie badania PET/TK (NCCN 2023).

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

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

8.11 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 13.02.2023 rok
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdział 4.2
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 4.2.1, 4.2.1.4.2
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.2.1
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi	Dobór komparatorów opisany w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Aneks 8.5, 8.7
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.2
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2.1
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdział 4.3, 4.4
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 4.5
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	-

Spis rycin

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych włączonych do opracowania (PRISMA).	23
Ryc. 2. Porównanie skuteczności A+AVD z ABVD: zmodyfikowane przeżycie wolne od progresji choroby (mPFS) wg NKO dla 2-letniego okresu obserwacji w populacji pacjentów w IV stadium zaawansowania HL (Hutchings 2020).	35
Ryc. 3. Porównanie skuteczności A+AVD z ABVD: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla 3-letniego czasu obserwacji w populacji pacjentów w IV stadium zaawansowania HL (Hutchings 2020).	36
Ryc. 4. Porównanie skuteczności A+AVD z ABVD: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla 5-letniego czasu obserwacji w populacji pacjentów w IV stadium zaawansowania HL (Straus 2021).	37
Ryc. 5. Porównanie skuteczności A+AVD z ABVD: przeżycie ogólne (OS) dla 2-letniego okresu obserwacji w populacji pacjentów w IV stadium zaawansowania HL (Hutchings 2020).	38
Ryc. 6. Odsetki pacjentów z całkowitym ustąpieniem lub poprawą w zakresie neuropatii obwodowej w czasie 6-letniego okresu obserwacji (Straus 2021).	45
Ryc. 7. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem brentuksymabem vedotin odnotowane w systemie FAERS (FAERS data).	53

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	12
Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.	15
Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).	17
Tab. 4. Zestawienie charakterystyki, kluczowych wyników i wniosków z odnalezionego opracowania wtórnego dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin stosowanego w I linii leczenia zaawansowanego chłoniaka Hodgkina.	20
Tab. 5. Charakterystyka badania pierwotnego ECHELON-1 włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina.	26
Tab. 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina – cd.	26
Tab. 7. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego ECHELON-1 włączonego do analizy.	28
Tab. 8. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego ECHELON-1 włączonego do analizy.	28
Tab. 9. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z badania pierwotnego ECHELON-1 zakwalifikowanego do analizy.	29
Tab. 10. Charakterystyka pacjentów z badania ECHELON-1 (populacja ITT).	30
Tab. 11. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu klinicznym ECHELON-1 zakwalifikowanym do analizy.	31
Tab. 12. Charakterystyka pacjentów z IV stadium zaawansowania HL z badania ECHELON-1 (subgrupa ITT).	32
Tab. 13. Zestawienie punktów końcowych badania ECHELON-1 włączonego do analizy.	33
Tab. 14. Porównanie skuteczności A+AVD z ABVD w populacji pacjentów w IV stadium zaawansowania HL: zmodyfikowane przeżycie wolne od progresji choroby (mPFS) wg NKO dla 2-letniego okresu obserwacji.	35
Tab. 15. Porównanie skuteczności A+AVD z ABVD w populacji pacjentów w IV stadium zaawansowania HL: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg badaczy dla 3-letniego okresu obserwacji.	36
Tab. 16. Porównanie skuteczności A+AVD z ABVD w populacji pacjentów w IV stadium zaawansowania HL: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg badaczy dla 5-letniego okresu obserwacji.	36
Tab. 17. Porównanie skuteczności A+AVD z ABVD w populacji pacjentów w IV stadium zaawansowania HL: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg badaczy dla 6-letniego okresu obserwacji.	37
Tab. 18. Porównanie skuteczności A+AVD z ABVD w populacji pacjentów w IV stadium zaawansowania HL: przeżycie ogólne (OS) dla 2-letniego okresu obserwacji.	38
Tab. 19. Porównanie skuteczności A+AVD z ABVD w populacji pacjentów w IV stadium zaawansowania HL: przeżycie ogólne (OS) dla 6-letniego okresu obserwacji.	39

Tab. 20. Porównanie skuteczności A+AVD z ABVD w populacji pacjentów w IV stadium zaawansowania HL: odpowiedź na leczenie.	39
Tab. 21. Porównanie bezpieczeństwa A+AVD z ABVD w badaniu ECHELON-1: zdarzenia niepożądane ogółem.	42
Tab. 22. Porównanie bezpieczeństwa A+AVD z ABVD w badaniu ECHELON-1: zgony.	43
Tab. 23. Porównanie bezpieczeństwa A+AVD z ABVD w badaniu ECHELON-1: neuropatia obwodowa*.	44
Tab. 24. Porównanie bezpieczeństwa A+AVD z ABVD w badaniu ECHELON-1: ustąpienie lub złagodzenie neuropatii obwodowej w 2., 3., 5. i 6. roku obserwacji.	44
Tab. 25. Porównanie bezpieczeństwa A+AVD z ABVD w badaniu ECHELON-1: zaburzenia krwi i układu chłonnego.	46
Tab. 26. Porównanie bezpieczeństwa A+AVD z ABVD w badaniu ECHELON-1: zakażenia i zarażenia.	47
Tab. 27. Porównanie bezpieczeństwa A+AVD z ABVD w badaniu ECHELON-1: pozostałe częste zdarzenia niepożądane (u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z badanych grup).	48
Tab. 28. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych u pacjentów, którzy otrzymali i tych, którzy nie otrzymali profilaktyki pierwotnej ze wspomaganie czynnikiem wzrostu (G-CSF) w badaniu ECHELON-1.	51
Tab. 29. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianej interwencji raportowanych przez WHO (stan na styczeń 2023, VigiBase 2023).	54
Tab. 30. Skuteczność leczenia A+AVD w porównaniu z ABVD w populacji pacjentów w IV stadium zaawansowania HL na podstawie wyników badania ECHELON-1.	60
Tab. 31. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w leczeniu chłoniaka Hodgkina w bazie Medline (PubMed) na dzień 13.02.2023 r.	65
Tab. 32. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w leczeniu chłoniaka Hodgkina w bazie Embase na dzień 13.02.2023 r.	65
Tab. 33. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w leczeniu chłoniaka Hodgkina w bazie Cochrane na dzień 13.02.2023 r.	65
Tab. 34. Ocena opracowań wtórnych wg kryteriów Cook'a (Cook 1997).	67
Tab. 35. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR).	68
Tab. 36. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.	70
Tab. 37. Pięciostopniowa skala Deauville stosowana w ocenie badania PET/TK (NCCN 2023).	78

Bibliografia

- AMSTAR** http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php; dostęp: 06.10.2017
- Ansell 2022** Ansell SM, Radford J, Connors JM, et al. Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 387(4): 310-320.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. sierpień 2016
- APD** ██████████ Adcetris® w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2023.
- Cheson 2007** Cheson BD, Pfstner B, Juweid ME at al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25(5):579:86.
- Chpl Adcetris®** https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adcetris-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 19.01.2023]
- Cochrane Handbook** Narzędzie Cochrane Collaboration służące do oceny ryzyka błędu systematycznego. Podręcznik Cochrane <http://handbook.cochrane.org/> , rozdział 8.5, dostęp: 06.10.2017
- Connors 2018** Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al; ECHELON-1 Study Group. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018 Jan 25;378(4):331-344. doi: 10.1056/NEJMoa1708984. Epub 2017 Dec 10. Erratum in: *N Engl J Med*. 2018 Mar 1;378(9):878.
- Cook 1997** Cook DJ, Greengold NL, Ellrodt AG, Weingarten SR. The Relation between Systematic Reviews and Practice Guidelines. *Ann Intern Med* 1997;127:210-6.
- Dalal 2020** Dalal M, Gupta J, Price K, Zomas A, Miao H, Ashaye A. Efficacy and safety of front-line treatments for advanced Hodgkin lymphoma: a systematic literature review. *Expert Rev Hematol*. 2020 Aug;13(8):907-922.
- EMA 2019** EMA Assessment report. Adcetris. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 13 December 2018. EMA/6661/2019.
- FEARS** <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> [dostęp: 27.01.2023]
- FEARS data** <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/33a0f68e-845c-48e2-bc81-8141c6aaf772/state/analysis> [dostęp: 27.01.2023]
- Hutchings 2021** Hutchings M, Radford J, Ansell SM, et al. Brentuximab vedotin plus doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine in patients with advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma: A prespecified subgroup analysis of high-risk patients from the ECHELON-1 study. *Hematol Oncol*. 2021 Apr;39(2):185-195.
- NCCN 2023** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Hodgkin Lymphoma. Version 2.2023 – November 8, 2022
- PRISMA** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000100.
- Rozporządzenie MZ 2021** Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

- Straus 2020** 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 2021** 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.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- VigiBase 2023** <https://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 27.01.2023]