

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

Odpowiedź na pismo
nr OT.423.1.19.2024.8.AKI

Warszawa, 2024

Autorzy



Dane kontaktowe

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

Spis treści

Spis treści.....	3
Uwaga 1.	4
Uwaga 2.	6
Uwaga 3.	11
Uwaga 4.	13
Uwaga 5.	16
Uwaga 6.	17
Uwaga 7.	18
Uwaga 8.	28
Uwaga 9.	32
Uwaga 10.	35
Uwaga 11.	38
Uwaga 12.	39
Uwaga 13.	41
Uwaga 14.	45
Uwaga 15.	49
Uwaga 16.	50
Uwaga 17.	53
Uwaga 18.	54
Uwaga 19.	55
Uwaga 20.	57
Uwaga 21.	58
Uwaga 22.	59
Uwaga 23.	61
Prośba 1.	63
Prośba 2.	64
Bibliografia	77

Uwaga 1.

„Jako komparatory wnioskodawca wskazał schemat ABVD (bleomycyna, doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna). Biorąc pod uwagę aktualne wytyczne kliniczne zarówno polskie, jak i międzynarodowe oraz zakres substancji refundowanych w Polsce, wśród komparatorów należy uwzględnić również schemat BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, dakarbazyna/prokarbazyna, prednizon). Rekomendowany jest on przez wytyczne PTOK 2020 oraz ESMO 2018 z taką samą siłą zaleceń (IA), jak ABVD, z zawężeniem do populacji chorych <60 r.ż. W wytycznych podkreślono ponadto, że schemat BEACOPP pozwala na lepszą kontrolę choroby niż ABVD, jednak wiąże się z większą toksycznością.

Biorąc pod uwagę powyższe niespełnione są zapisy:

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

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

Odpowiedź:

Analizy farmakoekonomiczne dostosowano tak, aby odpowiadały aktualnym zapisom projektu programu lekowego i zachowywały spójność w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności oraz bezpieczeństwa, populacji i komparatorów (szczegółowe dane zawarto w poszczególnych odpowiedziach na uwagi w niniejszym dokumencie).

Według wytycznych AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

[Redacted text block]

W APD uzasadniono wybór komparatora biorąc pod uwagę schemat BEACOPP. W analizie wspomniano, iż poza ograniczeniem wieku do <60 lat, leczenie schematem BEACOPP wymaga obecności IPS (międzynarodowy wynik prognostyczny) na poziomie ≥ 4 (IPS). Zwrócono także uwagę na większą toksycznością hematologiczną, ryzyko wtórnych zespołów mielodysplastycznych/ostrych białaczek oraz bezpłodność związaną z leczeniem schematem eBEACOPP, opisywaną w polskich wytycznych PTOK z 2020 roku. U osób młodych, które kwalifikują się do leczenia BEACOPP, z uwagi na chęć posiadania potomstwa zastosowanie tego schematu może nie być odpowiednie.

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

W dokumencie AWA Adcetris dla I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania powołano się na opinię eksperta klinicznego Prof. Lidii Gil, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii, która również wskazała na to, że w Polsce głównym standardem leczenia chłoniaka Hodgkina w I linii jest schemat ABVD (AWA Adcetris® 2023). Według eksperta klinicznego schemat ABVD stosowany jest obecnie u 70% pacjentów, z kolei schematy ABVD/AVD i BEACOPP stosowane są obecnie u odpowiednio 15% i 10% pacjentów. Wskazywane w AWA dane NFZ, dotyczące liczby dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C81 (wraz z podkodami), u których w latach 2018-2022 (dane NFZ do 10.2022r.) zastosowano schematy: ABVD, AVD oraz BEACOPP, również potwierdzają iż aktualną praktyką kliniczną w leczeniu chłoniaka Hodgkina jest przede wszystkim stosowanie schematu ABVD. Według przedstawionych danych liczba pacjentów, u których w 2022 r. (do października) zrefundowano schemat ABVD wyniosła 677 pacjentów, natomiast w 2021 r. 645 pacjentów. Z kolei schemat AVD w 2022 r. (do października) zrefundowano u 14 pacjentów, a w 2021 r. u 175 pacjentów. Natomiast schemat BEACOPP w 2022 r. (do października) zrefundowano u 66 pacjentów, a w 2021 r. u 88 pacjentów. Biorąc pod uwagę najnowsze dane NFZ schemat ABVD stosowany jest u 89,4% pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C81, z kolei schematy AVD i BEACOPP stosowane są odpowiednio u 1,8% i 8,7% pacjentów, nie stanowiąc tym samym standardu leczenia.

Zgodnie z powyższymi danymi, które jednoznacznie wskazują, że schemat ABVD jest najczęściej stosowanym schematem wśród pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w Polsce oraz tym, że przy wyborze komparatora należy uwzględnić istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, zasadnym jest przyjęcie wyłącznie schematu ABVD jako komparatora dla ocenianej interwencji. W związku z powyższym, w tym danymi zawartymi w wytycznych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i opiniami ekspertów, schemat BEACOPP nie będzie stanowił komparatora dla ocenianej interwencji.

Uwaga 2.

„Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Należy przeprowadzić aktualizację analiz w następującym zakresie: opisu problemu zdrowotnego: przedstawiono dane epidemiologiczne m.in. na podstawie szacunkowych danych z bazy GLOBOCAN z 2020 r. Jednocześnie w powyższej bazie dostępne są już dane z 2022 r. Podobnie w przypadku danych z KRN uwzględniono dane do 2019-2020 r., podczas gdy dostępne są już nowsze dane (do 2021 r.). Opis epidemiologii i obciążenia chorobą powinien zostać zaktualizowany w oparciu o najnowsze dostępne dane.”

Odpowiedź:

Opis epidemiologii i obciążenia chorobą został zaktualizowany w oparciu o najnowsze dostępne dane z bazy GLOBOCAN z 2022 roku oraz dane KRN za 2021 rok.

Chorobowość

Według szacunkowych danych z bazy GLOBOCAN (baza danych przygotowana przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem, IARC *Global Cancer Observatory*) w 2022 roku w Polsce pięcioletnia chorobowość na chłoniaka Hodgkina wynosiła 3311, przy czym większość chorych stanowili mężczyźni (58%). W porównaniu do danych GLOBOCAN na 2020 rok 5-letnia chorobowość odnotowana w 2022 roku wzrosła o 43% (2320 vs. 3311) (GLOBOCAN 2022). Dane przedstawiono w Tab. 1.

Tab. 1. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące 5-letniej chorobowości na chłoniaka Hodgkina w 2020 i 2022 roku (GLOBOCAN 2022).

Populacja	5-letnia chorobowość	
	2020 rok	2022 rok
Ogółem	2 320	3 311
Mężczyźni	1 324	1 912
Kobiety	996	1 399

Wskaźniki 5-letniej chorobowości spowodowanej chłoniakiem Hodgkina w Polsce są lepsze od wskaźników europejskich (zgodnie również z danymi za 2020 rok) i w 2022 roku wyniosły odpowiednio 8,8 i 10,7 na 100 tys. osób (Ryc. 1).

Ryc. 1. Wskaźniki chorobowości chłoniaka Hodgkina w Polsce i Europie w 2022 roku (opracowanie własne na podstawie danych z GLOBOCAN 2022).



Według najnowszych danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) liczba osób żyjących z chłoniakiem Hodgkina rozpoznanym w ciągu poprzedzających 5 lat (2017-2021) wynosiła w Polsce 3 272. Z kolei liczba osób żyjących z HL rozpoznanym w ciągu poprzedzających 10 lat (2012-2021) wyniosła 6 299. 5- jak i 10 letnia chorobowość dotyczyła odpowiednio 51,1% i 51,8% kobiet. Chorobowość 1-roczną, 3-letnią, 5-letnią i 10-letnią z rozpoznaniem ICD-10: C81 w 2021 roku, z uwzględnieniem płci przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Chorobowość na chłoniaka Hodgkina w 2021 roku w Polsce (KRN).

Rok	Płeć	1 rok	3 lata	5 lat	10 lat
2021	Kobiety	367	1 014	1 673	3 260
	Mężczyźni	363	1 006	1 599	3 039

Zapadalność i zgony

Według szacunkowych danych z bazy GLOBOCAN w 2022 roku w Europie odnotowano 19 723 nowych przypadków zachorowań na chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81). Według danych z bazy GLOBOCAN w Polsce w 2022 roku odnotowano 826 nowych przypadków chłoniaka Hodgkina oraz 206 zgonów z powodu HL (GLOBOCAN 2022). W porównaniu do danych GLOBOCAN na 2020 rok zapadalność i umieralność odnotowana w 2022 roku wzrosła odpowiednio o 38% i 7% (zapadalność: 598 vs. 826; umieralność: 193 vs. 206) (GLOBOCAN 2022). Dane przedstawiono w Tab. 3.

Tab. 3. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności i umieralności na chłoniaka Hodgkina w 2020 i 2022 roku (GLOBOCAN 2022).

Populacja	Zapadalność		Umieralność	
	2020 rok	2022 rok	2020 rok	2022 rok
Ogółem	598	826	193	206
Mężczyźni	337	467	111	116
Kobiety	261	359	82	90

Wskaźniki zachorowań spowodowanych chłoniakiem Hodgkina w Polsce są lepsze od wskaźników europejskich (zgodnie również z danymi za 2020 rok) i wynoszą odpowiednio 2,1 i 2,4 na 100 tys. osób. Z kolei wskaźniki zgonów spowodowanych HL w Polsce są na nieco wyższym poziomie niż wskaźniki europejskie i wynoszą odpowiednio 0,31 i 0,27 na 100 tys. osób (GLOBOCAN 2022). Dane dotyczące wskaźników zapadalności i umieralności na HL w Polsce i Europie w 2022 roku przedstawiono na Ryc. 2.

Ryc. 2. Wskaźniki zapadalności i umieralności na chłoniaka Hodgkina w Polsce i Europie w 2022 roku (opracowanie własne na podstawie danych z GLOBOCAN 2022).



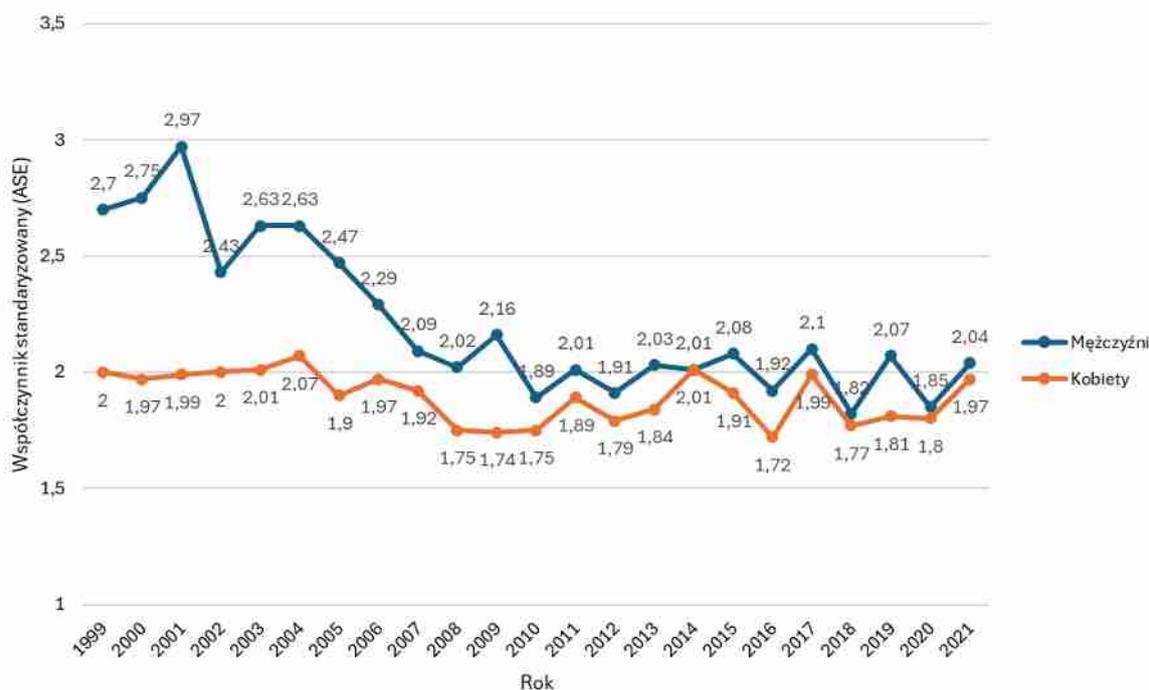
Według danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) chłoniak Hodgkina w 2021 roku stanowił 0,44% zachorowań wśród wszystkich nowotworów złośliwych w Polsce. W 2021 roku w Polsce odnotowano 750 nowych zachorowań (KRN). Dane KRN dotyczące zachorowalności na HL w Polsce przedstawiono w Tab. 4. Według zestawień KRN większość zachorowań na chłoniaka Hodgkina w Polsce występuje u osób płci męskiej oraz między 15. a 44. rokiem życia (Ryc. 3 i Ryc. 4).

Tab. 4. Liczba i współczynniki zachorowań na nowotwory zakwalifikowane do kodu ICD-10: C81 w Polsce wg płci i wieku w 2021 roku (KRN).

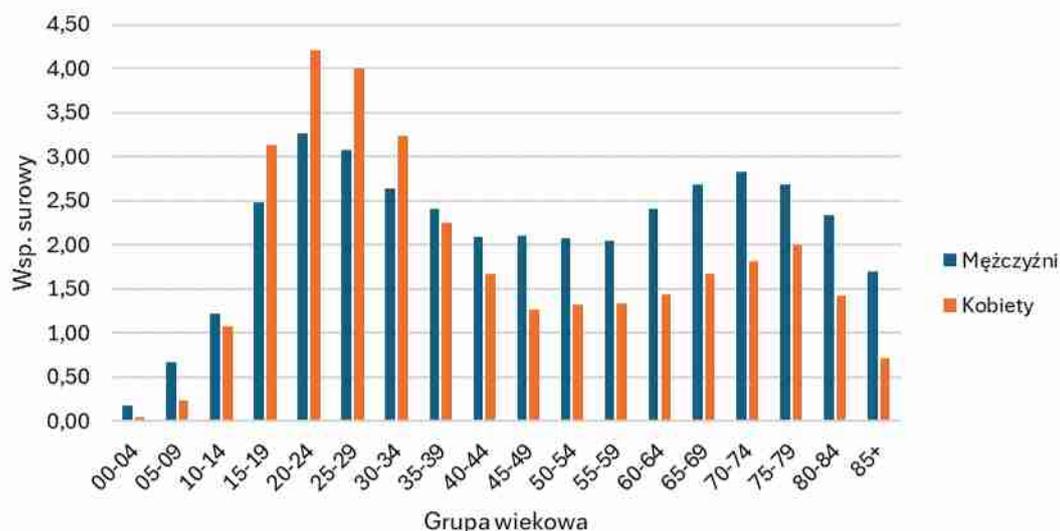
Płeć i wiek	Zachorowania	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (E)	Ryzyko skumulowane
Ogółem (wiek 0-85+)	750	1,97	1,99	0,17
Mężczyźni (wiek 0-85+)	372	2,03	2,04	0,18
Kobiety (wiek 0-85+)	378	1,93	1,97	0,17

* do 74 lat

Ryc. 3. Zachorowalność na chłoniaka Hodgkina wg płci w Polsce w latach 1999-2021 (KRN).



Ryc. 4. Zachorowalność na chłoniaka Hodgkina wg płci w Polsce w 2021 roku według grup wiekowych i płci (KRN).

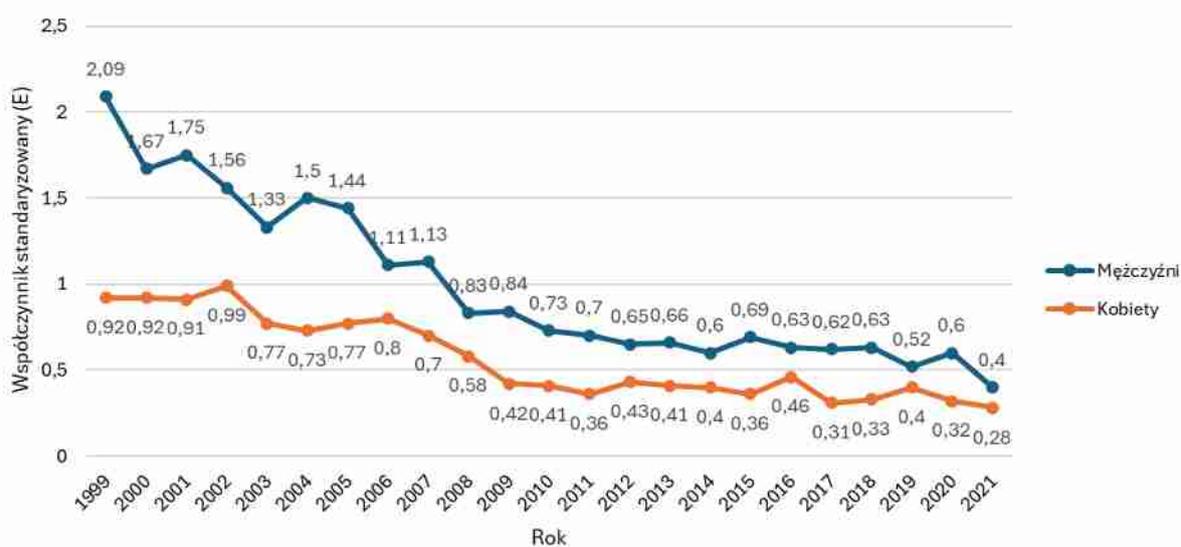


Według danych pochodzących z KRN chłoniak Hodgkina w 2021 roku stanowił 0,13% zgonów wśród wszystkich nowotworów złośliwych w Polsce (KRN). W 2019 roku w Polsce odnotowano 124 zgony (KRN). Dane KRN dotyczące umieralności z powodu HL w Polsce przedstawiono w Tab. 5. Według zestawień KRN większość zgonów z powodu chłoniaka Hodgkina w Polsce odnotowanych zostało u osób płci męskiej oraz po 60. roku życia (Ryc. 5 i Ryc. 6).

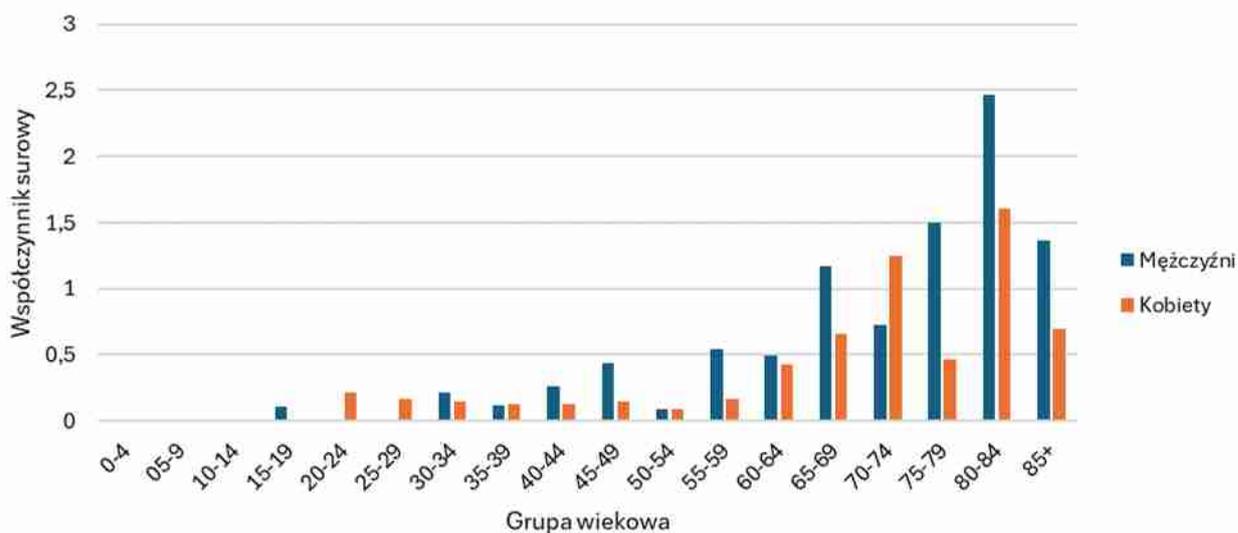
Tab. 5. Liczba i współczynniki zgonów na nowotwory zakwalifikowane do kodu ICD-10: C81 w Polsce wg płci i wieku w 2021 roku (KRN).

Płeć i wiek	Zgony	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (E)	Ryzyko skumulowane
Ogółem (wiek 0-85+)	124	0,33	0,33	0,04
Mężczyźni (wiek 0-85+)	64	0,35	0,40	0,05
Kobiety (wiek 0-85+)	60	0,31	0,28	0,03
Ogółem (wiek 0-19)	1	0,06	0,00	0,00
Mężczyźni (wiek 0-19)	1	0,11	0,00	0,00
Kobiety (wiek 0-19)	0	0,00	0,00	0,00

Ryc. 5. Umieralność na chłoniaka Hodgkina wg płci w Polsce w latach 1999-2021 (KRN).



Ryc. 6. Umieralność na chłoniaka Hodgkina wg wieku i płci w Polsce w 2021 roku (KRN).



Uwaga 3.

„Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Należy przeprowadzić aktualizację analiz w następującym zakresie: opisu badań pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej: pominięto badanie Winter 2023”.

Odpowiedź:

Badanie Winter 2023 dotyczyło populacji pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania klasycznego HL leczonych schematem ABVD, który stanowi komparator dla ocenianej interwencji. Badanie to ze względu na interwencję nie spełnia zatem kryteriów włączenia do analiz. Niemniej jednak w badaniu Winter 2023 odniesiono się do wyników badania ECHELON-1, w którym porównywano schemat A+AVD z ABVD, stąd zdecydowano się na przedstawienie wyników ze wskazanej publikacji.

Celem wielośrodkowej, retrospektywnej analizy danych z elektronicznej dokumentacji zdrowotnej, opisanej w publikacji Winter 2023, była ocena w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej: charakterystyki pacjentów, schematów leczenia, stosowania skanu PET i wyników klinicznych pacjentów z cHL w III lub IV stopniu zaawansowania leczonych ABVD w I linii, na terenie Stanów Zjednoczonych (dane zbierane w latach 1.01.2011-31.08.2020).

Wyniki badania klinicznego ECHELON-1 dla nowo zdiagnozowanego klasycznego chłoniaka Hodgkina (cHL) w III/IV stadium, wskazały na poprawę przeżycia całkowitego (OS) wśród pacjentów stosujących schemat A + AVD (brentuksymab vedotin, doksorubicyna, winblastyna, dakarbazyna) w porównaniu z ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna). Z racji tego, że badanie kliniczne i warunki rzeczywistej praktyki klinicznej mogą się różnić, w przypadku pacjentów z cHL w III/IV stadium leczonych ABVD w pierwszej kolejności oceniano charakterystykę leczenia i OS w warunkach rzeczywistych (rwOS).

Analiza obejmowała 167 pacjentów w III lub IV stadium klasycznego HL leczonych ABVD. Wyniki wskazały, że pacjenci leczeni w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej różnili się od pacjentów włączonych do badań klinicznych, w których oceniano leczenie pierwszego rzutu ABVD zaawansowanego cHL. Pacjenci leczeni w ramach RWE byli starsi, częściej otrzymywali wsparcie w postaci profilaktyki ze wspomaganiami czynnikiem wzrostu (G-CSF), oraz przyjmowali więcej kolejnych terapii, w tym więcej SCT (przeszczep komórek macierzystych), w porównaniu do pacjentów leczonych w badaniach klinicznych. Wyniki analizy wskazują, że około 50% pacjentów leczonych w I linii ABVD otrzymywało profilaktykę G-CSF. Większość tych pacjentów (65,1%) otrzymała wtórną profilaktykę G-CSF (w tej analizie zidentyfikowaną jako rozpoczęcie leczenia G-CSF ponad 5 dni po rozpoczęciu leczenia pierwszego rzutu ABVD). Po leczeniu w I linii ABVD 55,1% pacjentów otrzymało dalsze leczenie systemowe (43,5% pacjentów przyjmowało brentuksymab vedotin w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, 38,0% schemat izofosfamid+karboplatyna+etopozyd i 18,5% inne leczenie systemowe), a 31,7% przeszczepienie komórek macierzystych (SCT). Po medianie 35,8 miesiąca okresu obserwacji mediana rwOS wyniosła 101,2 miesiąca (odnotowano 30 zgonów - 18%; estymowane 2-letnie rwOS wyniosło 94,4%). Nie u wszystkich pacjentów uzyskano skany PET i punktację w skali Deauville po 2. cyklu leczenia, mimo to zaobserwowano deeskalację leczenia.

Podsumowując, w badaniu stwierdzono, że potrzeba stosowania późniejszej terapii i stosowania profilaktyki G-CSF w leczeniu ABVD była większa niż obserwowana w badaniach klinicznych oraz że po 2 cyklach u pacjentów nastąpiła deeskalacja do AVD pomimo braku skanów PET i punktacji w skali Deauville. Należy podkreślić, że zgodnie z ChPL 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.

Autorzy badania Winter 2023 wnioskuje, że schemat leczenia, który nie wymaga tymczasowego badania PET po 2 cyklach terapii w celu modyfikacji leczenia, np. A + AVD, może być korzystny dla nowo zdiagnozowanych pacjentów z cHL w III lub IV stopniu zaawansowania. Innymi słowy, biorąc pod uwagę potencjalne trudności w uzyskaniu badania PET/CT w odpowiednim czasie, pacjenci mogą odnieść korzyść z leczenia A + AVD, które nie wymaga logistyki związanej z uzyskaniem i interpretacją skanów PET. Ponadto, pacjenci z cHL w III lub IV stopniu zaawansowania odnoszą korzyści z leczenia pierwszego rzutu schematem A+AVD, które wykazało poprawę OS i mniejsze obciążenie późniejszym leczeniem, w tym SCT i radioterapią w porównaniu ze schematem ABVD.

Uwaga 4.

„Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Należy przeprowadzić aktualizację analiz w następującym zakresie: opisu wytycznych klinicznych: nie uwzględniono wytycznych klinicznych NCI (aktualna wersja z 2024 r.). Należy również uwzględnić najnowsze wytyczne NCCN (aktualna wersja 3.2024)”.

Odpowiedź:

Rekomendowane interwencje we wskazanych wytycznych klinicznych NCI z 2024 roku oraz aktualnych wytycznych NCCN (wersja 3.2024) zestawiono w Tab. 6. Brentuksymab vedotin uwzględniono w obu wskazanych wytycznych klinicznych. W wytycznych NCI wskazano, że terapia brentuksymabem vedotin w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu zaawansowanego klasycznego HL zastępuje obecnie standardowy schemat leczenia terapią ABVD, szczególnie w przypadku przeciwwskazania do stosowania bleomycyny. W zaktualizowanej wersji wytycznych NCCN z 2024 roku względem 2023 roku, brentuksymab vedotin w skojarzeniu z AVD także stanowi preferowaną opcję leczenia I rzutu klasycznego chłoniaka Hodgkina w III-IV stopniu zaawansowania (obok schematu ABVD). W zaktualizowanej wersji wytycznych NCCN w leczeniu I rzutu zaawansowanego HL nie pojawia się (w odniesieniu do wersji z 2023 roku) schemat eBEACOPP jako rekomendowany w pewnych okolicznościach, zamiast niego pojawiły się dwa schematy leczenia: 2 cykle BrECADD (BV, etopozyd, cyklofosfamid, doksorubicyna, dakarbazyna, deksametazon) do stosowania u pacjentów w wieku 18-61 lat oraz 6 cykli niwolumabu +AVD (kategoria 2B).

Tab. 6. Rekomendowane interwencje w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w III stadium zaawansowania wg wytycznych praktyki klinicznej (uzupełnienie).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCI (National Cancer Institute) 2024	<p><u>Leczenie zaawansowanego klasycznego HL (III lub IV stopień zaawansowania)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Schemat chemioterapii BV-AVD (brentuksymab vedotin + doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) podaje się przez sześć cykli. Zastępuje ono ABVD (doksorubicynę, bleomycynę, winblastynę i dakarbazynę), poprzedni standardowy schemat leczenia obowiązujący od trzydziestu lat. Schemat ABVD pozostaje opcją leczenia w niższych warunkach kosztowych. • U pacjentów z zaawansowanym HL standardem leczenia jest przyjęcie 6-ciu cykli ABVD. W przypadku przeciwwskazania do stosowania bleomycyny, schemat chemioterapii BV-AVD stanowi dobrą opcję leczenia. • W przypadku pacjentów z negatywnym wynikiem badania PET-CT po drugim cyklu ABVD, bleomycynę można pominąć w schemacie chemioterapii z niewielką utratą skuteczności i poprawą tolerancji leczenia. <p><u>Dowody na stosowanie chemioterapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane, prospektywne badanie (NCT01712490), do którego włączono 1334 pacjentów z wcześniej nieleczonym HL w zaawansowanym stadium. W badaniu porównano ABVD z BV-AVD

	<p>(schemat zastępujący brentuksymab vedotin zamiast bleomycyny).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trwające, randomizowane, prospektywne badanie (NCT03907488), opublikowanego w formie abstraktu, do którego włączono 976 pacjentów z wcześniej nieleczonym HL w zaawansowanym stadium. W badaniu porównano nową standardową terapię BV-AVD z N-AVD, schematem zastępującym niwolumab zamiast brentuksymabu vedotin (w oparciu o wstępne wyniki niektórzy klinicyści wnioskuje o stosowanie N-AVD u pacjentów z nowo zdiagnozowanym HL w zaawansowanym stadium, którzy mają przeciwwskazania do stosowania brentuksymabu vedotin tj. problemy neurologiczne lub są w wieku 60 lat i więcej). • W wielu prospektywnych badaniach i metaanalizie terapia ABVD stosowana przez 6 do 8 miesięcy u pacjentów z nowo zdiagnozowanym zaawansowanym HL wykazała równoważny OS w porównaniu z innymi schematami leczenia (tj. BEACOPP, eBEACOPP, Stanford V oraz MOPP-ABV [mechloretoamina, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon/doksorubicyna, bleomycyna i winblastyna]) [Poziom dowodu A1]. <p>W wielu badaniach oceniano rolę radioterapii konsolidacyjnej po chemioterapii w zaawansowanym stadium HL. W innych badaniach oceniano rolę skanów PET u pacjentów z zaawansowanym klasycznym HL.</p>
<p>NCCN 2024 (USA)</p>	<p><u>Leczenie I rzutu klasycznego HL</u> <u>III-IV stopień zaawansowania u pacjentów w wieku 18-60 lat</u> Preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 cykle ABVD (kategoria 1), następnie badanie FDG-PET/TK i w zależności od wyników badania: <ul style="list-style-type: none"> ○ 1-3 w skali Deauville: 4 cykle AVD, ○ 4-5 w skali Deauville: 3 cykle eBEACOPP, ponowne badanie FDG-PET/TK i w zależności od wyników badania: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1-3 w skali Deauville: 1 cykl eBEACOPP ± ISRT ▪ 4-5 w skali Deauville: biopsja; wynik negatywny biopsji - 1 cykl eBEACOPP ± ISRT, wynik pozytywny biopsji - wdrożenie II linii leczenia CHL (nawracająca postać CHL); lub • 6 cykli brentuksymabu vedotin (BV) + AVD (kategoria 1) (przeciwwskazane u osób z neuropatią), następnie badanie FDG-PET/TK i w zależności od wyników badania: <ul style="list-style-type: none"> ○ 1-3 w skali Deauville: kontrola i monitorowanie po zakończeniu leczenia, ○ 4-5 w skali Deauville: biopsja i w zależności od wyniku biopsji: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wynik negatywny: kontrola i monitorowanie po zakończeniu leczenia, ▪ Wynik pozytywny: wdrożenie II linii leczenia CHL (nawracająca postać CHL); lub <p>Przydatne w pewnych okolicznościach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 cykle BrECADD (u pacjentów w wieku 18-61 lat), następnie badanie FDG-PET/TK i w zależności od wyników badania: <ul style="list-style-type: none"> ○ 1-3 w skali Deauville: 2 cykle BrECADD (łącznie 4), następnie ponowne badanie FDG-PET/TK i w zależności od wyników badania:

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1-3 w skali Deauville: kontrola i monitorowanie po zakończeniu leczenia, ▪ 4-5 w skali Deauville: w zależności od wyniku biopsji: <ul style="list-style-type: none"> • Wynik negatywny: ISRT, następnie kontrola i monitorowanie po zakończeniu leczenia, • Wynik pozytywny: wdrożenie II linii leczenia CHL (nawracająca postać CHL); lub • 6 cykli niwolumabu +AVD (kategoria 2B), następnie badanie FDG-PET/TK i w zależności od wyników badania: <ul style="list-style-type: none"> ○ 1-3 w skali Deauville: kontrola i monitorowanie po zakończeniu leczenia, ○ 4-5 w skali Deauville: w zależności od wyniku biopsji: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wynik negatywny: kontrola i monitorowanie po zakończeniu leczenia, ▪ Wynik pozytywny: wdrożenie II linii leczenia CHL (nawracająca postać CHL). <p><u>III-IV stopień zaawansowania u pacjentów w wieku >60 lat</u></p> <p>CHL u starszych pacjentów wiąże się z gorszymi wynikami choroby. Standardowe schematy chemioterapii wiążą się ze zmniejszeniem dawki, toksycznością leczenia i śmiertelnością związaną z leczeniem u pacjentów w starszym wieku. Istnieją ograniczone prospektywne dane, w których oceniano alternatywne terapie dla standardowych terapii u pacjentów >60 lat. Wybór standardu leczenia kontra alternatywnej terapii pierwszego rzutu u pacjentów w wieku >60 lat powinna być oparta na ocenie klinicznej, mającej na celu minimalizację toksyczności przy jednoczesnej maksymalizacji skuteczności.</p> <p>W celu zmniejszenia/zminimalizowania toksyczności u pacjentów w wieku >60 lat (lub u pacjentów o złym stanie sprawności lub z istotnymi chorobami współistniejącymi) należy rozważyć następujące schematy leczenia (nie wykazano, aby te schematy leczenia przewyciężyły gorsze wyniki leczenia obserwowane u pacjentów w wieku powyżej 60 lat) u chorych w stadium I-II o niepomyślnym rokowaniu lub w stadium III-IV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 cykle ABVD*, następnie 4 cykle AVD, jeśli wynik FDG-PET jest ujemny po 2 cyklach ABVD, <ul style="list-style-type: none"> ○ pacjenci z pozytywnym wynikiem FDG-PET po 2 cyklach leczenia wymagają leczenia indywidualnego, • brentuksymab vedotin, następnie AVD, następnie warunkowo brentusymab vedotin u pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie oraz bez neuropatii, • 6 cykli CHOP ± ISRT. <p>Zaleca się udział w badaniu klinicznym, jeśli jest ono dostępne. Wykonanie samej ISRT stanowi opcję, gdy terapia systemowa nie jest uważana za możliwą do zastosowania czy bezpieczną.</p> <p>* Bleomcyne należy stosować z ostrożnością, ponieważ może nie być tolerowana przez pacjentów w wieku >60 lat i nie należy jej stosować dłużej niż przez 2 cykle.</p>
--	--

Uwaga 5.

„Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Należy przeprowadzić aktualizację analiz w następującym zakresie: opisu analiz ekonomicznych, w których oszacowania dotyczą stosowania brentuksymabu vedotiny w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina: nie uwzględniono analizy Arabloo 2023.”

Odpowiedź:

W ramach analizy ekonomicznej, w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych, zostało odnalezione badanie Arabloo 2023 („*Cost-effectiveness of brentuximab vedotin in Hodgkin lymphoma: a systematic review*”). Publikacja Arabloo 2023 to przegląd systematyczny analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową brentuksymabu vedotin w leczeniu pacjentów z chłoniakiem Hodgkina. W przeglądzie wskazano na cztery analizy ekonomiczne (Raymakers 2020, Vijenthira 2020, Delea 2019, Huntington 2018), które również zostały odnalezione w przeglądzie systematycznym przeprowadzonym na potrzeby analizy ekonomicznej. Wszystkie te badania zostały następnie opisane w analizie ekonomicznej w rozdziale dot. walidacji konwergencji (Rozdz. 2.15.2).

Uwaga 6.

„Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Należy przeprowadzić aktualizację analiz w następującym zakresie: danych z ChPL - zgodnie z podanym piśmiennictwem w AKL wykorzystano ChPL Adcetris ze stycznia 2023 r. (dostęp: 19.01.2023 r.). Dane należy uaktualnić na podstawie najnowszej wersji ChPL udostępnionej przez EMA 29.08.2023 r.”

Odpowiedź:

W AKL, podobnie jak w APD, wykorzystano dane z ChPL Adcetris® na podstawie najnowszej wersji udostępnionej przez EMA 29.08.2023 r. W piśmiennictwie AKL podano błędną datę dostępu do ChPL Adcetris®. Właściwa data dostępu do ChPL w zakresie AKL była tożsama z tą podaną w APD tj. 04.12.2023r., a więc była to najnowsza wersja ChPL, udostępnione przez EMA 29.08.2023 r. Niemniej jednak prześledzono rozdziały AKL, które opierały się na danych z ChPL i wykazano ich zgodność z najnowszą wersją ChPL dla Adcetris® (szczegóły poniżej).

W AKL dane z ChPL wykorzystano w zakresie następujących rozdziałów:

- 4.4.1.7; rozdział dotyczący opisu wpływu profilaktyki ze wspomaganiami G-CSF na bezpieczeństwo terapii. Zawarta w AKL informacja o tym, że profilaktyka ze wspomaganiami czynnikiem wzrostu (G-CSF), stosowana od podania pierwszej dawki, jest zalecana u wszystkich dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem ziarniczym, u których stosowane jest leczenie skojarzone, jest zgodna z najnowszą wersją ChPL, udostępnioną przez EMA 29.08.2023 r.
- 4.6; rozdział dotyczący dodatkowych informacji o bezpieczeństwie pochodzących ze stron internetowych EMA, FDA, URPL. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla terapii skojarzonej oraz specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności przedstawione w AKL są zgodne z najnowszą wersją ChPL, udostępnioną przez EMA 29.08.2023 r.

Uwaga 7.

„Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Należy przeprowadzić aktualizację analiz w następującym zakresie: oceny jakości badań:

- metodykę przeglądu systematycznego Dalal 2020 oceniono za pomocą skali AMSTAR. Ocenę należy zaktualizować w oparciu o skalę AMSTAR 2.
- ocenę wiarygodności badania klinicznego ECHELON-1 przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w Cochrane Handbook używając wersji pierwszej narzędzia. Ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego należy zaktualizować z wykorzystaniem narzędzia Risk of Bias (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.”

Odpowiedź:

Przeprowadzono aktualizację analiz pod kątem oceny jakości badań zakwalifikowanych do analizy klinicznej.

Jakość badania wtórnego Dalal 2020 oceniono za pomocą skali AMSTAR 2. Badanie wtórne Dalal 2020 oceniono na związane z krytycznie niską jakością według skali AMSTAR 2 (według skali AMSTAR badania wtórne Dalal 2020 charakteryzowało się umiarkowaną jakością). Szczegółową ocenę jakości badania wtórnego przedstawiono w Tab. 7.

Tab. 7. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Pytanie	Dalal 2020
<p>1. <u>Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</u> Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacje, • interwencje, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach). 	Tak
<p>2. <u>Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</u> Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zapytania, • strategię wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena ryzyka błędu. Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak”	Częściowo tak

<p>oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:</p> <ul style="list-style-type: none"> • plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, • uzasadnienia wszelkich odchyłeń od protokołu. 	
<p>3. <u>Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</u> Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, • wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, • wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań. 	Nie
<p>4. <u>Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</u> Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), • przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania, • uzasadnić ograniczenia (np. język). <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, • przeszukać rejestry badań, • skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, • w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, • przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania 	Częściowo tak
<p>5. <u>Czy selekcja badań została powtórzona?</u> Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub • dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza. 	Tak
<p>6. <u>Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</u> Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub • dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza. 	Nie (brak danych)
<p>7. <u>Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?</u> Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p>	Nie

<p>8. <u>Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</u> Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacje, • interwencje, • komparatory, • efekty zdrowotne, • projekty badań. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczegółowo opisać populacje, • szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), • opisać warunki badania, • zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up). 	<p>Tak</p>
<p>9. <u>Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</u> Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieukrytej alokacji, oraz • braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sekwencja alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. <p>Nierandomizowane badania. Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czynników zakłócających, oraz • błędu selekcji. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. 	<p>Nie</p>
<p>10. <u>Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</u> Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie. Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p>	<p>Nie</p>
<p>11. <u>Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</u> Badania kliniczne z randomizacją.</p>	<p>Nie przeprowadzono meta-analizy</p>

<p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • badali przyczyny heterogeniczności. <p>Nierandomizowane badania. Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, • osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie. 	
<p>12. <u>Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?</u> Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub • jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku. 	<p>Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
<p>13. <u>Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</u> Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub • jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki. 	<p>Nie</p>
<p>14. <u>Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</u> Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak”:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub • jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu. 	<p>Tak</p>
<p>15. <u>Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</u> Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne</p>	<p>Nie</p>

dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.	
<p>16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów. 	Tak
Wynik - ocena ogólna przeglądu:	Krytycznie niska
<p>Interpretacja wyniku:</p> <p>Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.</p> <p>Krytyczne domeny AMSTAR 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2), Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4), Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7), Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9), Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11), Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (pozycja 13), Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15). <p>Ocena ogólna przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań. Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie. Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu. Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań. <p>* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.</p>	

Ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego randomizowanego badania klinicznego ECHELON-1 przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia *Risk of Bias (ROB2)*. Przy użyciu narzędzia RoB 2, ocena jakości badań dokonywana jest w zakresie poszczególnych punktów końcowych. RoB 2 składa się z zestawu 5 domen oceny ryzyka błędu systematycznego, a każda z nich koncentruje się na różnych aspektach projektowania i prowadzenia badań oraz sposobu raportowania wyników. W narzędziu RoB 2 uwzględniono następujące domeny:

- domena 1 – proces randomizacji;
- domena 2 – odchylenia od zaplanowanych interwencji;

- domena 3 – brakujące dane wynikowe;
- domena 4 – pomiar efektu;
- domena 5 – selekcja raportowania wyników.

Każda domena obejmuje serię pytań („pytań sygnalizacyjnych”), na które istnieje 5 wariantów odpowiedzi, tj.: tak/prawdopodobnie tak, nie/prawdopodobnie nie oraz brak informacji. Ostateczna ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen, jak i ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego generowana jest za pomocą algorytmu opracowanego przez twórców narzędzia RoB 2. Narzędzie Rob 2 dostępne jest w formie skoroszytu programu Microsoft Excel. Szczegółowe wytyczne dotyczące sposobu oceny badań RCT za pomocą narzędzia RoB 2, oraz dostęp do narzędzia RoB 2 jest możliwy poprzez stronę: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>.

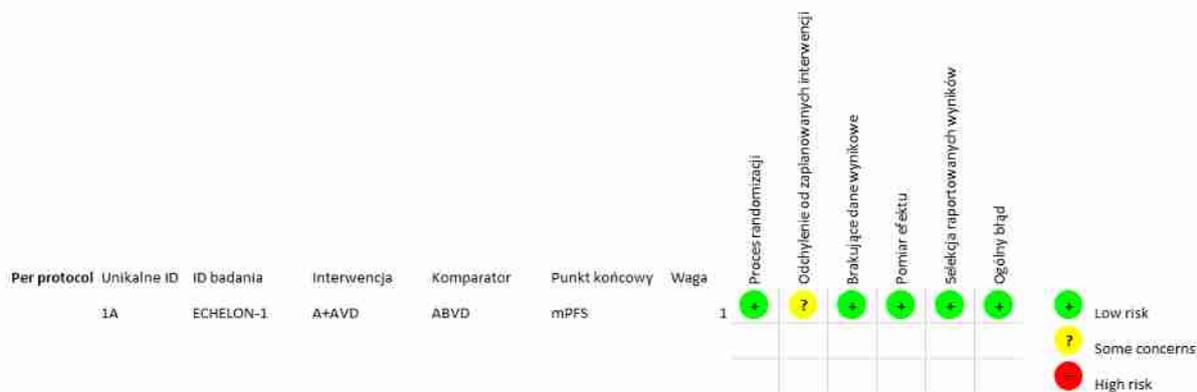
W celu oceny ryzyka błędu systematycznego badania ECHELON-1 w pierwszej kolejności wybrano punkty końcowe, które będą podlegać ocenie. Zgodnie z dostępnymi danymi oraz zaleceniami przedstawionymi w podręczniku Cochrane, aby za pomocą RoB 2 oceniać główne punkty końcowe, w ramach niniejszej oceny jakości RCT ECHELON-1 uwzględniono cztery, najistotniejsze z punktu widzenia jednostki chorobowej punkty końcowe:

- zmodyfikowane przeżycie wolne od progresji choroby (mPFS) według niezależnego ośrodka kontrolnego (NKO),
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),
- przeżycie ogólne (OS),
- obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR).

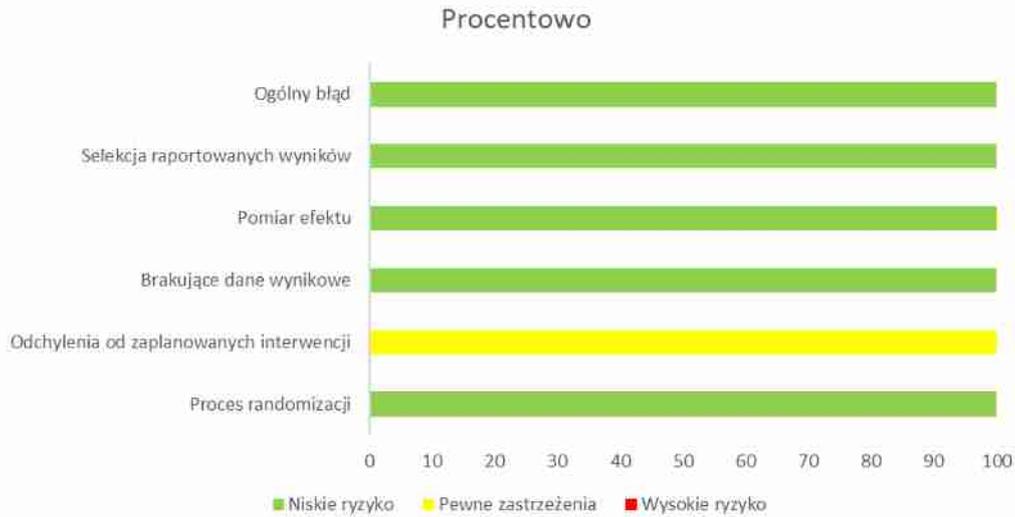
Poniżej podsumowano ogólną ocenę ryzyka błędu systematycznego.

Skuteczność oceniana jako mPFS:

Ryc. 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - skuteczność oceniana jako mPFS wg NKO.



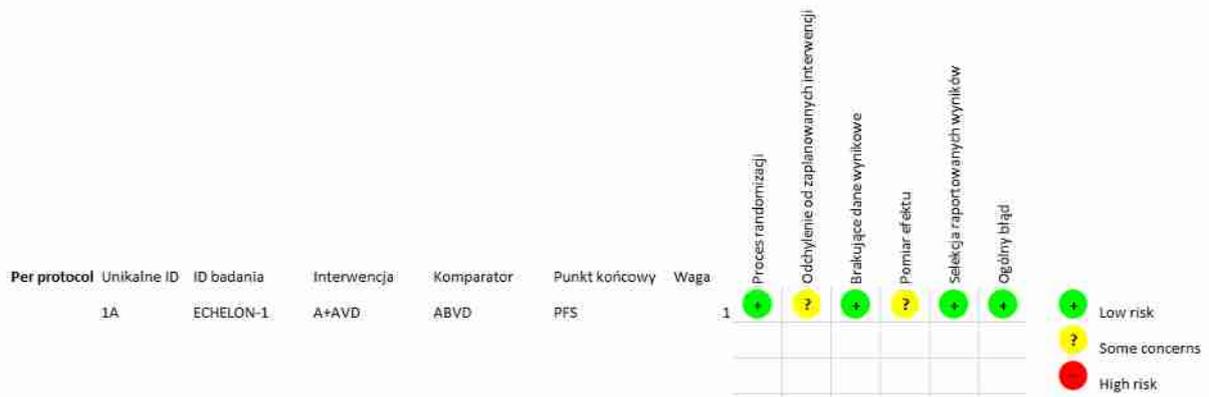
Ryc. 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - skuteczność oceniana jako mPFS wg NKO (procentowo).



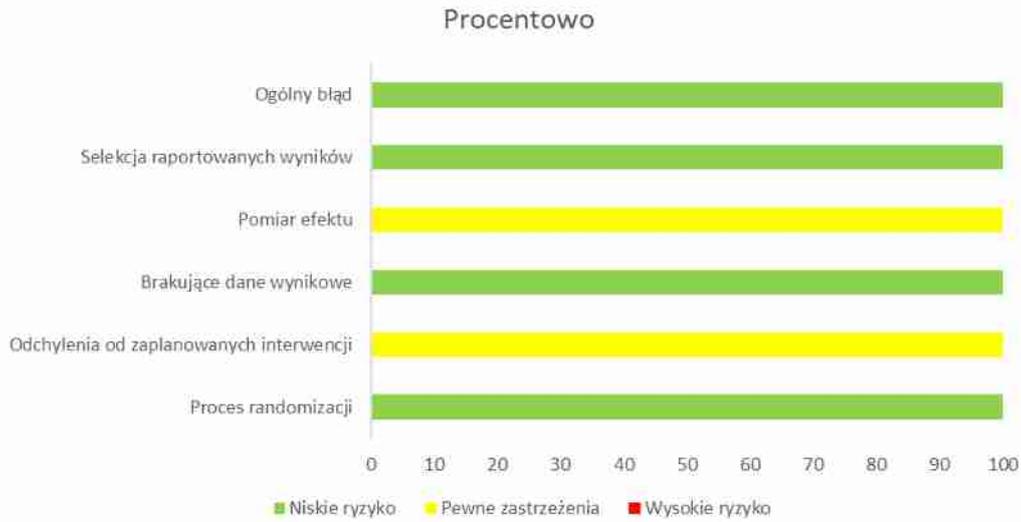
- A+AVD vs ABVD:
 - badanie ECHELON-1 oceniono jako niosące pewne ryzyko popełnienia błędu systematycznego.

Skuteczność oceniana jako PFS:

Ryc. 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - skuteczność oceniana jako PFS.



Ryc. 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - skuteczność oceniana jako PFS (procentowo).



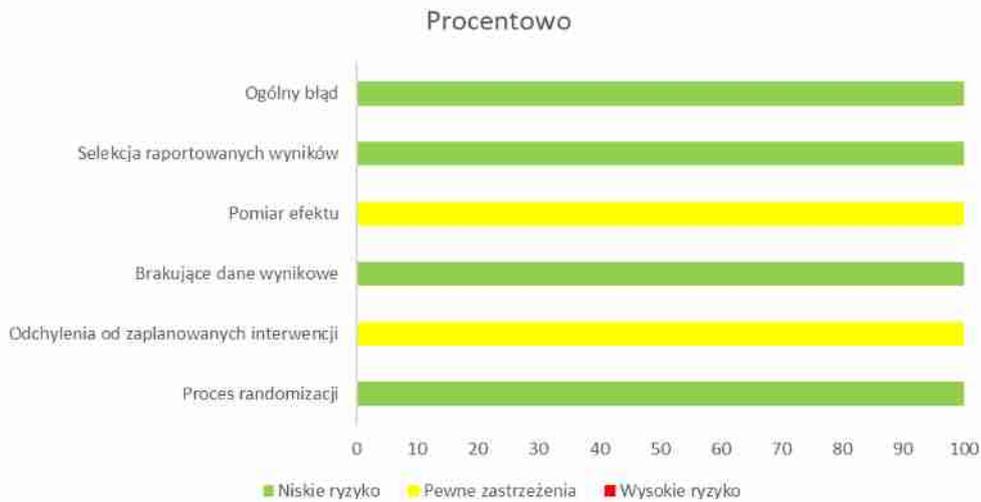
- A+AVD vs ABVD:
 - badanie ECHELON-1 oceniono jako niosące pewne ryzyko popełnienia błędu systematycznego.

Skuteczność oceniana jako OS:

Ryc. 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - skuteczność oceniana jako OS.



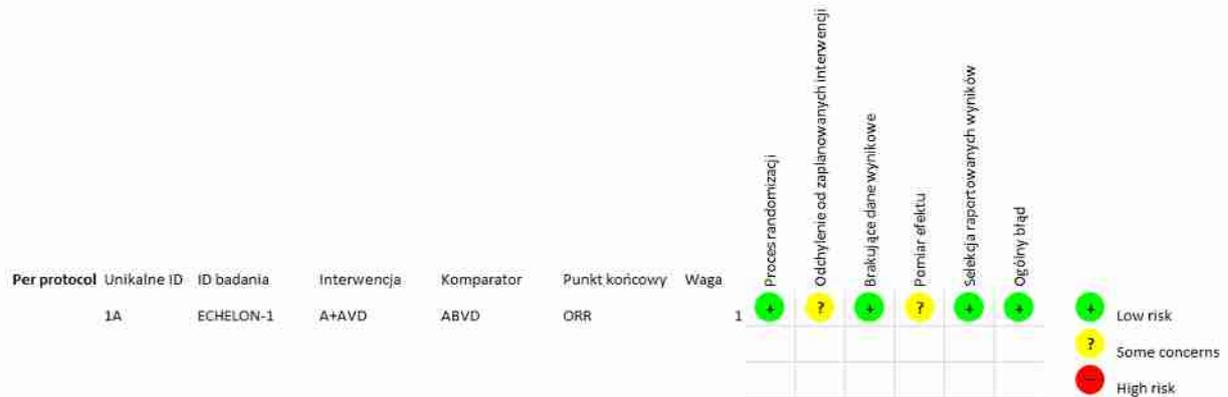
Ryc. 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - skuteczność oceniana jako OS (procentowo).



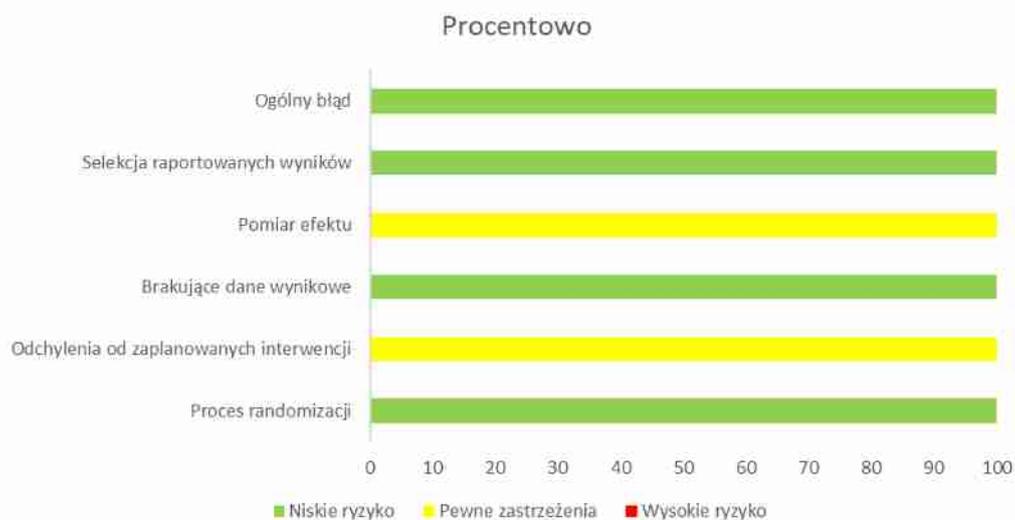
- A+AVD vs ABVD:
 - badanie ECHELON-1 oceniono jako niosące pewne ryzyko popełnienia błędu systematycznego.

Skuteczność oceniana jako ORR:

Ryc. 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - skuteczność oceniana jako ORR.



Ryc. 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - skuteczność oceniana jako ORR (procentowo).



- A+AVD vs ABVD:
 - badanie ECHELON-1 oceniono jako niosące pewne ryzyko popełnienia błędu systematycznego.

Uwaga 8.

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

Wyjaśnienie: W AKL wnioskodawcy zidentyfikowano następujące braki wymagające uzupełnienia: nie przedstawiono danych z badania ECHELON-1 dotyczących kolejnych terapii zastosowanych u pacjentów po progresji, rodzaju leczenia wspomagającego oraz stosowanego leczenia czynnikami wzrostu w poszczególnych ramionach. Dane te zostały jednak wykorzystane w AE bez podania źródła umożliwiającego ich weryfikację.”

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

Wyjaśnienie: W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przyjął założenia, które nie zostały w sposób wystarczający uzasadnione:

- ponadto w analizie koszty w kolejnych liniach leczenia oszacowano na podstawie odsetków pacjentów z badania ECHELON-1. Danych tych nie odnaleziono w publikacjach dotyczących ww. badania. Jeżeli dane te znajdują się w nieopublikowanych materiałach, należy załączyć je razem z przesłanymi analizami.”

Odpowiedź:

Dane, na które powołano się w analizie ekonomicznej pochodzą z modelu ekonomicznego, który z kolei bazuje na wynikach badania ECHELON-1 pochodzących od pojedynczych pacjentów. Część danych z badania (m.in. szczegóły dotyczące kolejnych terapii zastosowanych u pacjentów po progresji, rodzaju leczenia wspomagającego oraz stosowanego leczenia czynnikami wzrostu w poszczególnych ramionach) były dostępne dla autorów modelu, ale z uwagi na objętość danych nie są dostępne w zakresie danych opublikowanych, które mogłyby być odnalezione w ramach przeglądu systematycznego badań klinicznych, który to z kolei jest przedmiotem analizy klinicznej. Szczegółowe dane z badania ECHELON-1 zostały udostępnione przez Wnioskodawcę wyłącznie na potrzeby tworzenia modelu ekonomicznego, ale nie zostały umieszczone w domenie publicznej.

Niemniej jednak przeanalizowano dane dotyczące kolejnych terapii zastosowanych u pacjentów po progresji, rodzaju leczenia wspomagającego oraz stosowanego leczenia czynnikami wzrostu w poszczególnych ramionach na podstawie dostępnych publikacji do badania ECHELON-1. Zebrane dane przedstawiono poniżej.

Kolejne terapie zastosowane u pacjentów z badania ECHELON-1 po progresji choroby

W modelu ekonomicznym w ramach kosztów kolejnych linii leczenia uwzględniono: chemioterapię (dla uproszczenia przyjęto tu koszt zastosowania schematu DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna)), radioterapię, przeszczep szpiku (auto-HSCT i allo-HSCT), zastosowanie terapii w postaci brentuksymabu vedotin w monoterapii oraz

niwolumabu w monoterapii. W modelu ekonomicznym dane odnośnie przeszczepu szpiku i zastosowania terapii w postaci brentuksymabu vedotin w monoterapii oraz niwolumabu w monoterapii oparto o dane z badania ECHELON-1. Na potrzeby modelu odsetki pacjentów, u których przeprowadzono przeszczep szpiku czy zastosowano monoterapie brentuksymabem vedotin lub niwolumabem wyznaczane były wśród pacjentów stosujących II linię leczenia (n=136 pacjentów w grupie A+AVD i n=158 pacjentów w grupie ABVD).

Według danych z głównej publikacji do badania ECHELON-1 (Connors 2018) ogółem mniej pacjentów w grupie A+AVD niż w grupie ABVD otrzymało kolejne terapie przeciwnowotworowe. Terapie stosowane w kolejnych liniach w grupie A+AVD w porównaniu z grupą ABVD stanowiły: radioterapia (u 52 pacjentów w każdej grupie), chemioterapia (66 vs. 99), chemioterapia w dużych dawkach plus przeszczep (36 vs. 54), immunoterapia (10 vs. 16) oraz chemioterapia i radioterapia (2 vs. 3).

Dane dla 5-letniego okresu obserwacji, przedstawione w publikacji Straus 2021, także wskazały, że ogółem mniej pacjentów w grupie A+AVD (133 [20%] z 662) otrzymało co najmniej jedną kolejną terapię przeciwnowotworową niż w grupie ABVD (156 [24%] z 659). 42 (6%) z 662 pacjentów w grupie A+AVD i 57 (9%) z 659 w grupie ABVD miało chemioterapię w dużych dawkach plus autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych.

Zgodnie z danymi dla 6-letniego okresu obserwacji z publikacji Ansell 2022 stosowanie kolejnej terapii było rzadsze w przypadku A+AVD niż w przypadku ABVD (u 135 z 662 pacjentów [20,4%] w porównaniu do 157 z 659 [23,8%]), w tym mniejsza była liczba przeszczepów autologicznych (u 44 [6,6%] vs. 59 [9,0%]) i allogenicznych przeszczepów komórek macierzystych (u 4 [0,6%] vs. 12 [1,8%]). Brentuksymab vedotin, stosowany samodzielnie lub w skojarzeniu z inną terapią, był najczęstszą kolejną terapią w grupie ABVD (u 69 pacjentów [10,5%]). Immunoterapie, przede wszystkim niwolumab, stosowano rzadziej w grupie A+AVD niż w grupie ABVD (u 18 chorych [2,7%] vs. 28 [4,2%]). Stosowanie jakiegokolwiek kolejnej radioterapii było podobne w obu grupach (u 55 pacjentów [8,3%] w grupie A+AVD i u 58 [8,8%] w grupie ABVD), podobnie jak radioterapia stosowana jako pierwsza kolejna terapia (odpowiednio w 45 [6,8%] i 42 [6,4%]).

Dane dotyczące kolejnych terapii zastosowanych u pacjentów z badania ECHELON-1 przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 8. Kolejne terapie zastosowane u pacjentów z badania ECHELON-1 (Connors 2018, Straus 2021, Ansell 2022).

Parametr	Okres obserwacji (mediana)	A+AVD (n=662)	ABVD (n=659)	Populacja całkowita (n=1321)
Pacjenci z ≥1 kolejną terapią przeciwnowotworową, n (%)	5 lat	133 (20,1)	156 (23,7)	289 (21,9)
	6 lat	135 (20,4)	157 (23,8)	292 (22,1)
Rodzaj terapii, n (%)				
BV i/lub schemat chemioterapii	2 lata	66 (10,0)	99 (15,0)	165 (12,5)
	5 lat	75 (11,3)	111 (16,8)	186 (14,1)
	6 lat	78 (11,8)	108 (16,4)	108 (16,4)
Monoterapia BV	5 lat	8 (1,2)	49 (7,4)	56 (4,2)
	6 lat	8 (1,2)	49 (7,4)	57 (4,3)

BV + chemioterapia	5 lat	2 (0,3)	19 (2,9)	21 (1,6)
	6 lat	2 (0,3)	20 (3,0)	22 (1,7)
Wybrane schematy chemioterapii				
ICE	6 lat	18 (2,7)	25 (3,8)	43 (3,3)
IGEV	6 lat	5 (0,8)	12 (1,8)	17 (1,3)
DHAP	6 lat	18 (2,7)	12 (1,8)	30 (2,3)
ESHAP	6 lat	9 (1,4)	9 (1,4)	18 (1,4)
GVD	6 lat	2 (0,3)	3 (0,5)	5 (0,4)
Schemat zawierający bendamustynę (bez BV)	6 lat	5 (0,8)	10 (1,5)	15 (1,1)
Naświetlanie	2 lata	52 (7,9)	52 (7,9)	104 (7,9)
	5 lat	54 (8,2)	54 (8,2)	108 (8,2)
	6 lat	54 (8,2)	54 (8,2)	108 (8,2)
Wysokodawkowa chemioterapia + przeszczep	2 lata	36 (5,4)	54 (8,2)	90 (6,8)
	5 lat	42 (6,3)	57 (8,6)	99 (7,5)
	6 lat	44 (6,6)	59 (9,0)	103 (7,8)
Immunoterapia	2 lata	10 (1,5)	16 (2,4)	26 (2,0)
	5 lat	16 (2,4)	27 (4,1)	43 (3,3)
	6 lat	18 (2,7)	28 (4,2)	46 (3,5)
BV + niwolumab	5 lat	0 (0,0)	4 (0,6)	4 (0,3)
	6 lat	0 (0,0)	4 (0,6)	4 (0,3)
Niwolumab	6 lat	15 (2,3)	18 (2,7)	33 (2,5)
Pembrolizumab	6 lat	2 (0,3)	6 (0,9)	8 (0,6)
Schemat z niwolumabem	6 lat	1 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,2)
Obinutuzumab	6 lat	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,1)
Przeszczep allogeniczny	5 lat	6 (0,9)	11 (1,7)	17 (1,3)
	6 lat	4 (0,6)	12 (1,8)	16 (1,2)
Chemioterapia + naświetlanie	2 lata	2 (0,3)	3 (0,5)	5 (0,4)
	5 lat	1 (0,2)	3 (0,5)	4 (0,3)
	6 lat	1 (0,2)	4 (0,6)	5 (0,4)
Inne	5 lat	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,1)
	6 lat	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,1)

Rodzaj leczenia wspomagającego oraz stosowanego leczenia czynnikami wzrostu w poszczególnych ramionach badania ECHELON-1

W modelu ekonomicznym zaimplementowano stosowanie leczenia wspomagającego w postaci zastosowania czynników wzrostu. 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.

W publikacji Straus 2020b, stanowiącej analizę eksploracyjną do badania ECHELON-1, oceniano wpływ profilaktyki pierwotnej G-CSF vs profilaktyka wtórna G-CSF na bezpieczeństwo i skuteczność terapii A+AVD. Na potrzeby tej analizy, G-PP zdefiniowano jako G-CSF przyjęte przed 5. dniem pierwszego cyklu leczenia. Otrzymanie G-CSF w dowolnym momencie po 5. dniu pierwszego cyklu leczenia zdefiniowano jako profilaktykę wtórną G-CSF.

Ogółem 81% pacjentów w ramieniu A+AVD otrzymywało G-CSF podczas badania. Wśród pacjentów w ramieniu A+AVD, którzy otrzymywali G-PP, mediana czasu do pierwszego zastosowania G-CSF wyniosła 0,3 tygodnia (zakres: 0,1-0,7 tygodnia). Spośród 579 pacjentów, którzy nie otrzymywali G-PP, 453 (78%) otrzymało G-CSF na późniejszym etapie leczenia, a mediana czasu do pierwszego zastosowania wyniosła 2,3 tygodnia (zakres: 0,9-25,6 tygodnia)). Długo działające (pegylowane) postacie G-CSF stosowano częściej wśród pacjentów leczonych A+AVD, którzy otrzymywali G-PP (34%) niż ci, którzy otrzymywali G-CSF, ale nie G-PP (18%). Dane zestawiono w Tab. 9.

W publikacji Straus 2020b nie podano dokładnych nazw leków stosowanych w ramach profilaktyki G-CSF. Według danych z modelu ekonomicznego pacjenci z badania ECHELON-1 w ramach leczenia wspomagającego w postaci zastosowania czynników wzrostu stosowali filgrastym lub pegfilgrastym. W raporcie EMA można znaleźć informację, że w badaniu ECHELON-1 to filgrastym był najczęściej stosowanym czynnikiem wzrostu u pacjentów w obu ramionach leczenia: 61% (n=405) i 43% (n=286), odpowiednio w grupie A+AVD i ABVD (EMA 2023). W ramach dostępnej literatury nie odnaleziono dodatkowych danych.

Tab. 9. Stosowanie profilaktyki G-CSF (pierwotnej „G-PP” i wtórnej „nie G-PP”) w ramieniu A+AVD w badaniu ECHELON-1 (Straus 2020b).

Parametr	A+AVD (N=662)		
	G-PP (N=83)	Nie G-PP (N=579)	Wszyscy pacjenci (N=662)
Pacjenci przyjmujący G-CSF, n (%)	83 (100)	453 (78)	536 (81)
G-CSF według czasu działania, n (%)			
Długo działający (pegylowany)	28 (34)	107 (18)	135 (20)
Krótkodziałający (niepegylowany)	61 (73)	416 (72)	477 (72)
Mediana czasu do pierwszego użycia G-CSF, tygodnie (zakres)	0,3 (0,1-0,7)	2,3 (0,9-25,6)	20,4 (0,1, 34,0)

Uwaga 9.

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

Wyjaśnienie: W AKL wnioskodawcy zidentyfikowano następujące braki wymagające uzupełnienia: nie przedstawiono danych z badania ECHELON-1 dotyczących oceny jakości życia, odpowiadających danym uwzględnionym w analizie ekonomicznej tj. opartych na analizie wyników kwestionariusza oceny HRQoL EQ-5D-3L. Należy uwzględnić również dane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.”

Odpowiedź:

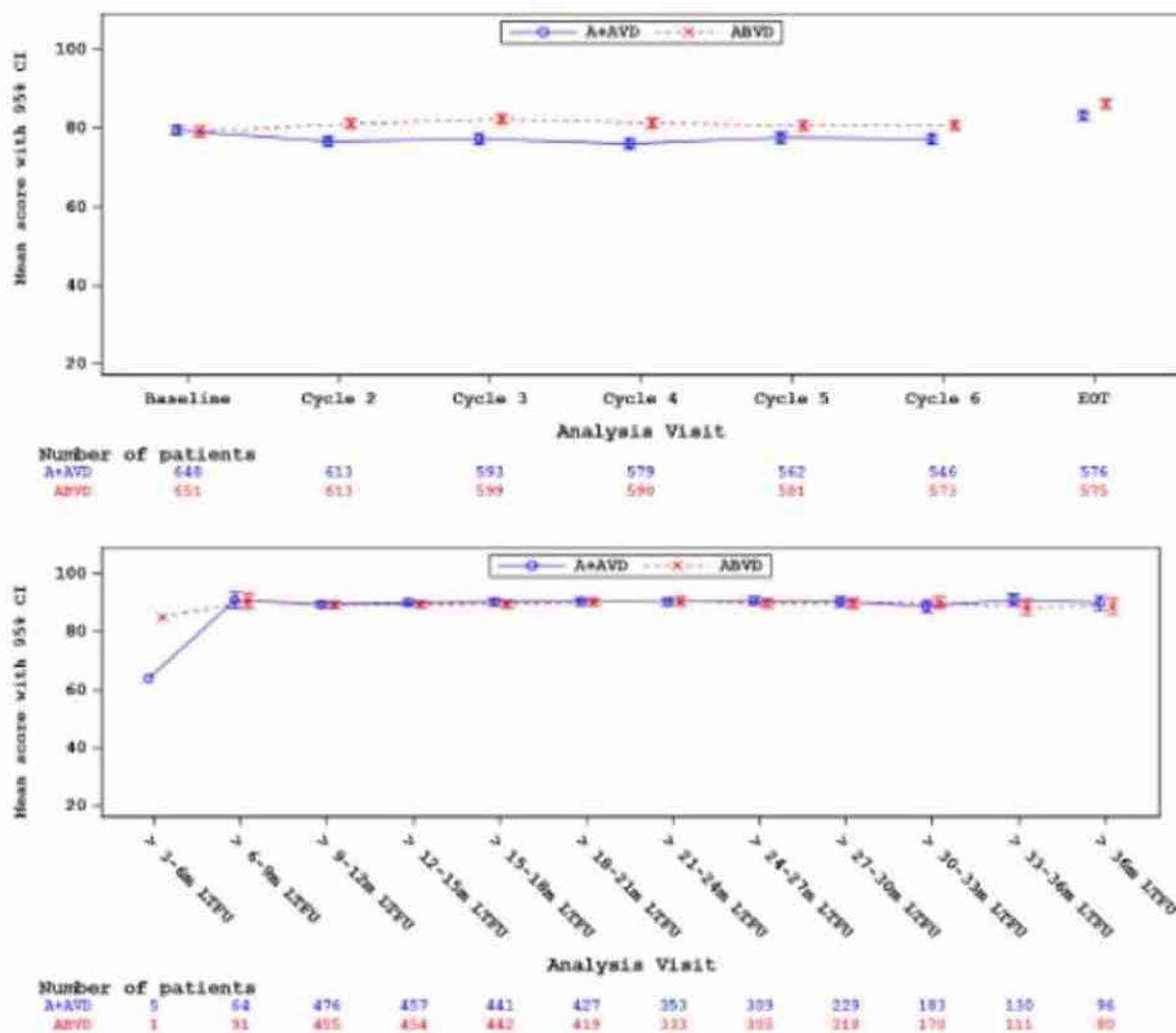
Dane, na które powołano się w analizie ekonomicznej pochodzą z modelu ekonomicznego, który z kolei bazuje na wynikach badania ECHELON-1 pochodzących od pojedynczych pacjentów. Część danych z badania (m.in. szczegóły dotyczące jakości życia pacjentów) były dostępne dla autorów modelu, ale z uwagi na objętość danych nie są dostępne w zakresie danych opublikowanych, które mogłyby być odnaleziono w ramach przeglądu systematycznego badań klinicznych, który to z kolei jest przedmiotem analizy klinicznej. Szczegółowe dane z badania ECHELON-1 zostały udostępnione przez Wnioskodawcę wyłącznie na potrzeby tworzenia modelu ekonomicznego, ale nie zostały umieszczone w domenie publicznej.

W badaniu ECHELON-1 jakość życia związana ze zdrowiem stanowiła drugorzędowy punkt końcowy. Częściowe wyniki dotyczące jakości życia wg kwestionariusza EuroQoL (EQ)-5D-3L u pacjentów zarówno w III jak i IV stadium choroby zidentyfikowano w raporcie EMA 2023 (*Assessment report*) i przedstawiono poniżej.

Wyniki zgłaszane przez pacjentów (PRO) według *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ C30*

Zgodność (liczba faktycznie wypełnionych formularzy jako odsetek przewidywanych) wahała się od 86% do 98% w ramionach leczenia. Średnie sumaryczne wyniki EORTC QLQ-C30 (ITT) przedstawiono na Ryc. 15.

Ryc. 15. Średnie wyniki EORTC-QLQ-C30 w czasie (populacja ITT) w badaniu ECHELON-1 (EMA 2023).



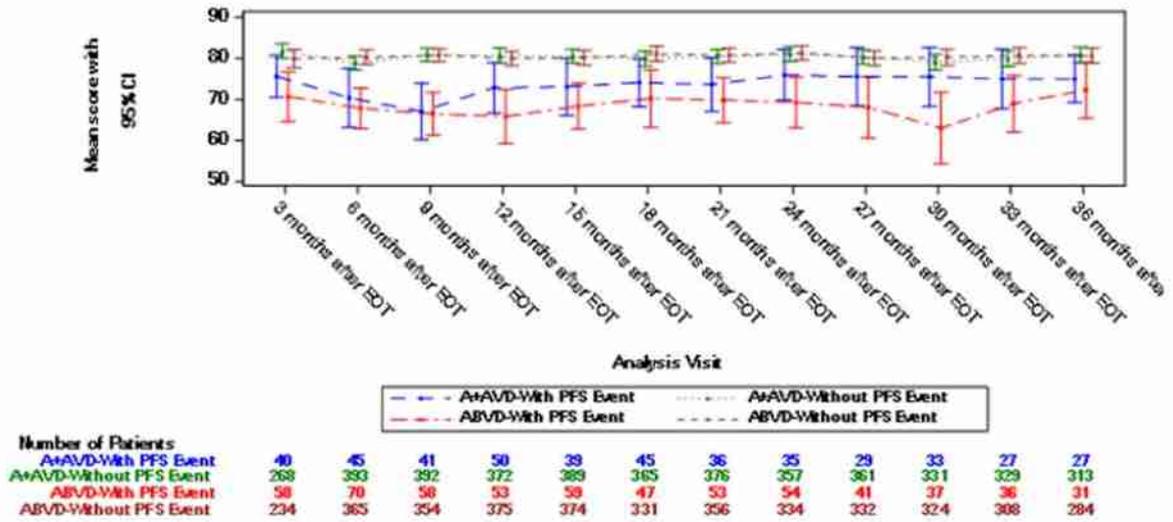
Wartości użyteczności zgłaszane przez pacjentów według EuroQoL (EQ)-5D-3L

Dane z raportu EMA wskazały, że po pierwotnej dacie odcięcia danych tj. w 2017 roku średnie wyniki w czasie nie różniły się między grupą A+AVD i ABVD na podstawie MCID (minimalna klinicznie istotna różnica) wynoszącej 0,07; ustalonej dla wyniku TTO (normy brytyjskie).

Zaktualizowana analiza danych dla długoterminowej obserwacji jakości życia pacjentów z badania ECHELON-1, ocenianej na podstawie wyników podskali EORTC QLQ-30/QLQ według grup leczonych oraz obecności lub braku PFS ocenianej według badacza, z datą odcięcia w 2021 roku została przedstawiona na Ryc. 16.

Dane EORTC QLQ-C30 zbierano po zakończeniu leczenia przez 3 lata od momentu przyjęcia ostatniej dawki terapii w pierwszej linii, zakończonej 12. wizytą kontrolną po leczeniu lub do czasu wystąpienia pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub kolejnej terapii przeciwnowotworowej. Brak PFS ocenianej według badacza jest powiązany z wyższą jakością życia w każdym punkcie czasowym po leczeniu. Wyższe wyniki odpowiadały wyższej jakości życia (zakres punktacji 0-100).

Ryc. 16. Średnie wyniki podskali ogólnego stanu zdrowia/QoL EORTC QLQ-C30 w czasie według przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianego wg badacza (populacja ITT) z badania ECHELON-1 (EMA 2023).



Uwaga 10.

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

Wyjaśnienie: W AKL wnioskodawcy zidentyfikowano następujące braki wymagające uzupełnienia: nie przedstawiono wyników analizy bezpieczeństwa dla subpopulacji pacjentów w III stadium zaawansowania HL raportowanych w badaniu ECHELON-1 (podano łączne wyniki dla III i IV stadium zaawansowania). Należy wskazać, iż odrębne dane przedstawiono np. w raporcie rejestracyjnym EMA 2023, wskazując przy tym na różnice w profilu bezpieczeństwa brentuksymabu wedotyny w skojarzeniu z AVD (A+ AVD) obserwowane w III i IV stadium (np. częstsze SAE u pacjentów w stadium III niż IV). Ponadto należy zaznaczyć, iż w ramach uzupełnień analizy klinicznej przedłożonych w 2023 r. w ramach oceny produktu Adcetris w subpopulacji w IV stopniu zaawansowania, wyniki dla analizowanej subpopulacji zostały wyodrębnione. W związku z powyższym, dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania brentuksymabu w III stadium cHL wymagają uzupełnienia.”

Odpowiedź:

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii A+AVD w porównaniu z ABVD w populacji pacjentów w III stadium zaawansowania HL. Wyniki bezpieczeństwa z badania ECHELON-1 w populacji pacjentów w III stadium zaawansowania przedstawiono na podstawie 1 publikacji: EMA 2023 (*Assessment report*). Nie odnaleziono żadnych innych źródeł danych odnośnie bezpieczeństwa z badania ECHELON-1 w populacji pacjentów w III stadium zaawansowania HL. Dane z raportu EMA 2023 obejmowały medianę 24,6 miesięcy obserwacji (data odcięcia danych: 2017 rok).

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

Leczenie A+AVD w porównaniu do ABVD w populacji w III stadium zaawansowania HL, podobnie jak w całej populacji badania wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia: zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ≥ 3 . stopnia, ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do modyfikacji dawki. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem jakiegokolwiek stopnia nie różniło się istotnie statystycznie między grupą leczonych A+AVD i ABVD wśród pacjentów leczonych w III stadium zaawansowania HL, podczas gdy wśród pacjentów z III i IV stadium choroby odnotowano istotną statystycznie różnicę w zakresie tego punktu końcowego na niekorzyść leczenia A+AVD. Wyniki zestawiono w Tab. 10.

Ryzyko wystąpienia neutropenii ≥ 3 . stopnia oraz gorączki neutropenicznej ≥ 3 . stopnia było istotnie większe w grupie pacjentów leczonych A+AVD w porównaniu do ABVD zarówno wśród pacjentów w III stadium choroby jak i w całej populacji badania tj. w III i IV stadium zaawansowania HL. Wyniki przedstawiono w Tab. 11.

Główne różnice w zakresie bezpieczeństwa między III a IV stadium zaawansowania HL w leczeniu A+AVD względem ABVD odnotowano w zakresie następujących punktów

końcowych: AE związane z leczeniem jakiegokolwiek stopnia, AE prowadzące do przerwania leczenia. Wśród pacjentów w IV stadium zaawansowania odnotowano istotnie większe ryzyko wystąpienia AE związanych z leczeniem jakiegokolwiek stopnia w porównaniu do ABVD, podczas gdy u pacjentów w III stadium nie było istotnej statystycznie różnicy między dwiema grupami w zakresie omawianego punktu końcowego. W przypadku AE prowadzących do przerwania leczenia u pacjentów w IV stadium HL odnotowano istotną przewagę na korzyść terapii A+AVD w porównaniu do ABVD, z kolei wśród pacjentów w III stadium nie odnotowano żadnej różnicy między analizowanymi grupami w zakresie tego punktu końcowego. W przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, czy ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zarówno w grupie pacjentów w III jak i w IV stadium zaawansowania odnotowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia obu punktów końcowych w grupie leczonych A+AVD w porównaniu do ABVD. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem oraz ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w grupie leczonych A+AVD odnotowywano częściej wśród pacjentów w III stadium zaawansowania w porównaniu do IV stadium (odpowiednio: 47,9% vs. 40,1% i 41,9% vs. 33%). Z kolei w przypadku neutropenii ≥ 3 . stopnia nasilenia odsetki pacjentów leczonych A+AVD w III stadium doświadczających tego AE były niższe w porównaniu do pacjentów w IV stadium (49,6% vs. 56,4%). W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano różnicy większej niż 5 punktów procentowych między III a IV stadium zaawansowania HL.

Tab. 10. Porównanie bezpieczeństwa A+AVD z ABVD w badaniu ECHELON-1 w populacji z III stadium zaawansowania HL: zdarzenia niepożądane ogółem (mediana 24,6 miesięcy obserwacji).

Zdarzenie niepożądane	A+AVD			ABVD			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Jakiegokolwiek AE	235	236	99,6	241	244	98,8	1,01 (0,99; 1,02) p=0,328	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,327	-
AE ≥ 3 . stopnia	196	236	83,1	155	244	63,5	1,31 (1,17; 1,46) p<0,001	0,20 (0,12; 0,27) p<0,001	5,12 NNT (3,67; 8,46) NNT
AE związane z leczeniem	231	236	97,9	232	244	95,1	1,03 (0,99; 1,07) p=0,096	0,03 (0,00; 0,06) p=0,094	-
AE związane z leczeniem ≥ 3 . stopnia	188	236	79,7	139	244	57,0	1,40 (1,23; 1,59) p<0,001	0,23 (0,15; 0,31) p<0,001	4,41 NNT (3,25; 6,83) NNT
Ciężkie AE	113	236	47,9	63	244	25,8	1,85 (1,44; 2,38) p<0,001	0,22 (0,14; 0,30) p<0,001	4,53 NNT (3,28; 7,33) NNT
Ciężkie AE związane z leczeniem	99	236	41,9	42	244	17,2	2,44 (1,78; 3,33) p<0,001	0,25 (0,17; 0,33) p<0,001	4,04 NNT (3,07; 5,93) NNT
AE prowadzące do przerwania leczenia	44	236	18,6	39	244	16,0	1,17 (0,79; 1,73) p=0,442	0,03 (-0,04; 0,09) p=0,441	-

Zdarzenie niepożądane	A+AVD			ABVD			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
AE prowadzące do modyfikacji dawki	155	236	65,7	109	244	44,7	1,47 (1,24; 1,74) p<0,001	0,21 (0,12; 0,30) p<0,001	4,76 NNT (3,37; 8,12) NNT
Zgon w trakcie badania	4	236	1,7	5	244	2,0	0,83 (0,22; 3,04) p=0,775	0,00 (-0,03; 0,02) p=0,774	-
Zgon w wyniku AE związanych z leczeniem	3	236	1,3	2	244	0,8	1,55 (0,26; 9,20) p=0,629	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,627	-

Tab. 11. Porównanie bezpieczeństwa A+AVD z ABVD w badaniu ECHELON-1 w populacji z III stadium zaawansowania HL: częste zdarzenie niepożądane ≥ 3 . stopnia zaistniałe w trakcie leczenia (u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z badanych grup) (mediana 24,6 miesięcy obserwacji).

Zdarzenie niepożądane	A+AVD			ABVD			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
≥ 1 TEAE ≥ 3 . stopnia	196	236	83,1	155	244	63,5	1,31 (1,17; 1,46) p<0,001	0,20 (0,12; 0,27) p<0,001	5,12 NNT (3,67; 8,46) NNT
Neutropenia ≥ 3 . stopnia	117	236	49,6	91	244	37,3	1,33 (1,08; 1,64) p=0,007	0,12 (0,03; 0,21) p=0,006	8,14 NNT (4,74; 28,76) NNT
Gorączka neutropeniczna ≥ 3 . stopnia	48	236	20,3	17	244	7,0	2,92 (1,73; 4,93) p= p<0,001	0,13 (0,07; 0,19) p<0,001	7,48 NNT (5,15; 13,65) NNT
Zmniejszenie liczby neutrofili ≥ 3 . stopnia	31	236	13,1	28	244	11,5	1,14 (0,71; 1,85) p=0,580	0,02 (-0,04; 0,08) p=0,580	-

TEAE - zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Uwaga 11.

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

Wyjaśnienie: Ponadto wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie wyników badania ECHELON-1 raportowanych w publikacji Connors 2018 (2-letni okres obserwacji). Powyższe dane dodatkowo uzupełniono wyłącznie o wyniki dla 3-, 5- i 6-letniego okresu obserwacji (odpowiednio publikacje Straus 2020, Straus 2021 i Ansell 2022) w zakresie ryzyka wystąpienia neuropatii obwodowej i zgonów. Nie podano uzasadnienia dla braku uwzględnienia pozostałych wyników dotyczących bezpieczeństwa dla dłuższych okresów obserwacji. Wyniki analiz bezpieczeństwa powinny zostać uzupełnione co najmniej o dane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji wraz omówieniem profilu bezpieczeństwa obserwowanego w czasie trwania badania ECHELON-1.”

Odpowiedź:

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii A+AVD względem ABVD przedstawiono na podstawie wyników badania ECHELON-1 raportowanych w publikacji Connors 2018 (2-letni okres obserwacji). Dane uzupełniono o wyniki dla 3-, 5- i 6-letniego okresu obserwacji, na podstawie odpowiednio publikacji: Straus 2020, Straus 2021 i Ansell 2022. W ramach wskazanych publikacji obejmujących 3-, 5- i 6-letni okres obserwacji analiza bezpieczeństwa, stanowiąca uzupełnienie danych dla 2-letniego okresu obserwacji (na podstawie głównej publikacji badania), obejmowała wyniki wyłącznie w zakresie ryzyka wystąpienia neuropatii obwodowej i zgonów. W przytaczanych publikacjach, a także w raporcie EMA 2023 nie odnaleziono żadnych dodatkowych danych dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa terapii. Na podstawie dostępnej literatury nie odnaleziono także danych w zakresie bezpieczeństwa dla dłuższego niż 6-letni okres obserwacji.

Uwaga 12.

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

Wyjaśnienie: W AE wnioskodawcy zidentyfikowano następujące braki wymagające uzupełnienia: w modelu wykorzystano dane dotyczące skuteczności brentuksymabu vedotin (OS, PFS, przeżycie po progresji) raportowane w badaniu ECHELON-1 dla populacji ITT, tj. dla populacji pacjentów w III i IV stopniu zaawansowania. Niemniej należy zaznaczyć, iż w AKL przedstawiono m.in. odrębne dane dla ocenianej populacji. Nie wykazano też braku różnic w zakresie skuteczności między populacją w III stadium zaawansowania a ogólną populacją badania ECHELON-1 (różnice m.in. w zakresie OS).

Należy również wskazać, iż w ramach AE przedłożonej w 2023 r. w ramach oceny dotyczącej subpopulacji w IV stopniu zaawansowania wykorzystano wyodrębnione wyniki dla analizowanej subpopulacji.

Mając na uwadze powyższe informacje oraz ograniczony zakres wnioskowanego wskazania w AE należy przedstawić oszacowania uwzględniające wyniki skuteczności dotyczące wyłącznie subpopulacji w III stadium zaawansowania.”

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

Wyjaśnienie: W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przyjął założenia, które nie zostały w sposób wystarczający uzasadnione:

- w modelu ekonomicznym charakterystykę populacji określono w oparciu o dane dotyczące populacji ogólnej ITT z badania ECHELON-1 (pacjenci z chłoniakiem Hodgkina w III lub IV stopniu zaawansowania). W oszacowaniach należy przedstawić również wariant uwzględniający dane wejściowe dotyczące wyłącznie pacjentów w III stopniu zaawansowania, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem.

Odpowiedź:

Rzeczywiście w modelu ekonomicznym wykorzystano dane kliniczne dot. skuteczności i bezpieczeństwa leczenia z ogólnej (ITT) populacji włączonej do badania ECHELON-1. Zarówno III, jak i IV stadium, określają chorobę zaawansowaną, którą ujęto w zarejestrowanym wskazaniu (ChPL Adcetris®). Z uwagi jednak na fakt, że rejestracja wskazań w III i IV stadium została rozłożona w czasie (ponieważ oczekiwano na bardziej dojrzałe wyniki badania klinicznego ECHELON-1), stąd wniosek refundacyjny złożono wstępnie dla IV stadium, a dopiero teraz dla stadium III. W zamierzeniu wnioskodawcy jednak jest, aby możliwa była refundacja brentuksymabu vedotin w całym zakresie wskazania rejestracyjnego, tj. w III i IV stadium, oznaczającym chorobę zaawansowaną. Uwzględniając zatem wskazanie rejestracyjne, obejmujące w całości chorobę zaawansowaną oraz biorąc pod uwagę siłę statystyczną wyników dla populacji ogólnej, w modelu ekonomicznym zdecydowano się określić charakterystykę populacji w oparciu o dane populacji ogólnej ITT

z badania ECHELON-1 (dane zamieszczone w modelu ekonomicznym, data odcięcia: czerwiec 2021), do której należeli wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci z chłoniakiem Hodgkina w III lub IV stopniu zaawansowania choroby zgodnie z kryteriami włączenia do badania ECHELON-1. Wnioskowana populacja docelowa w III stadium zaawansowania choroby, zgodna z zarejestrowanym wskazaniem Adcetris®, stanowi część ogólnej populacji badania ECHELON-1 (N = 483, 36%).

Uwaga 13.

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

Wyjaśnienie: W AE wnioskodawcy zidentyfikowano następujące braki wymagające uzupełnienia: czas do progresji, czas do zgonu, czas przeżycia po progresji modelowano na podstawie danych z badania ECHELON-1 dla mediany czasu obserwacji ok. 73,0 miesiące. Jednocześnie biorąc pod uwagę raport EMA 2023 wskazujący, iż dostępne są również dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 88 mies., powinny one zostać uwzględnione w analizie.”

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

Wyjaśnienie: W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przyjął założenia, które nie zostały w sposób wystarczający uzasadnione:

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

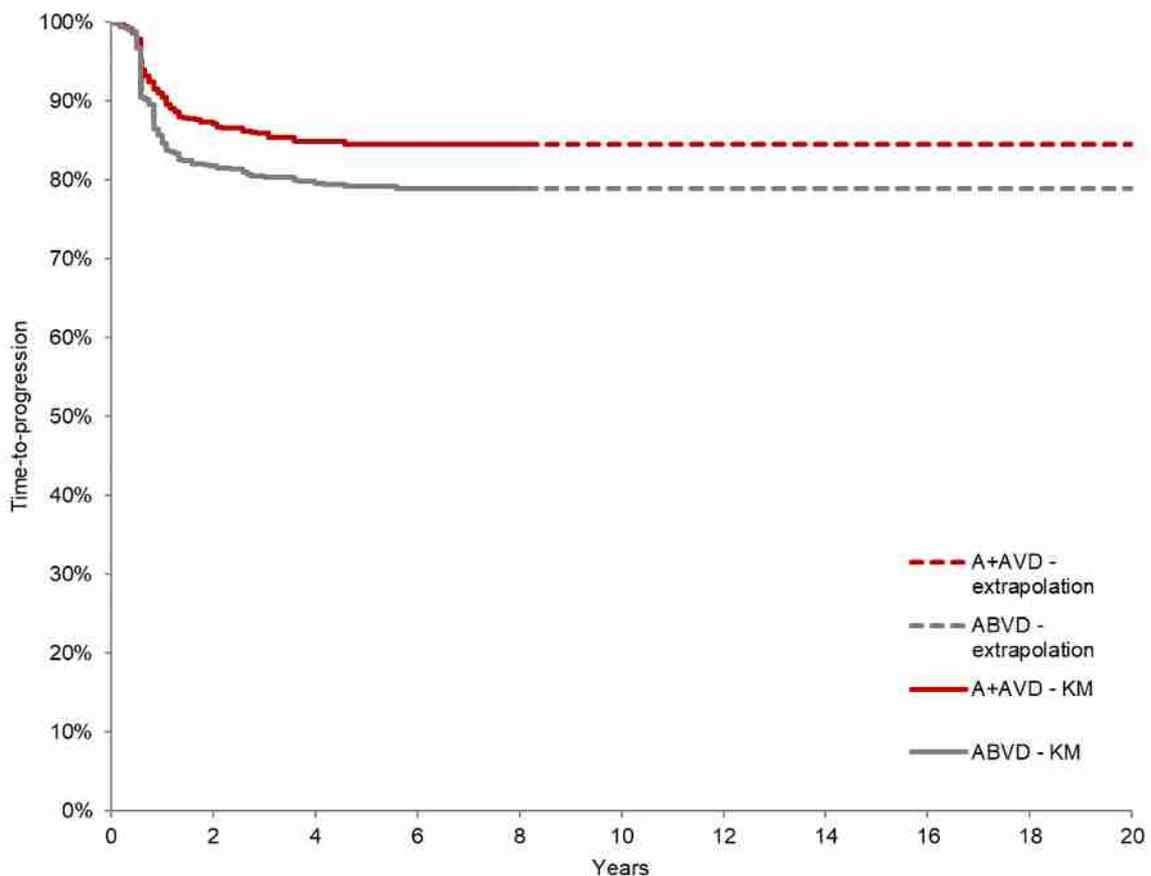
Odpowiedź:

Rzeczywiście w modelu ekonomicznym dane kliniczne z badania ECHELON-1 odnoszą się do mediany czasu obserwacji wynoszącej 73 miesiące, pomimo dostępnych w raporcie EMA 2023 danych z mediany okresu obserwacji równej 88 miesięcy. W analizie ekonomicznej przyjęto jednak założenie, oparte na wynikach skuteczności klinicznej, że wydłużenie mediany okresu obserwacji nie zmieni w sposób znaczący efektu klinicznego uzyskanego już dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 73 miesiące. Stąd również przyjęte zostało w analizie ekonomicznej założenie o możliwości wyleczenia pacjentów.

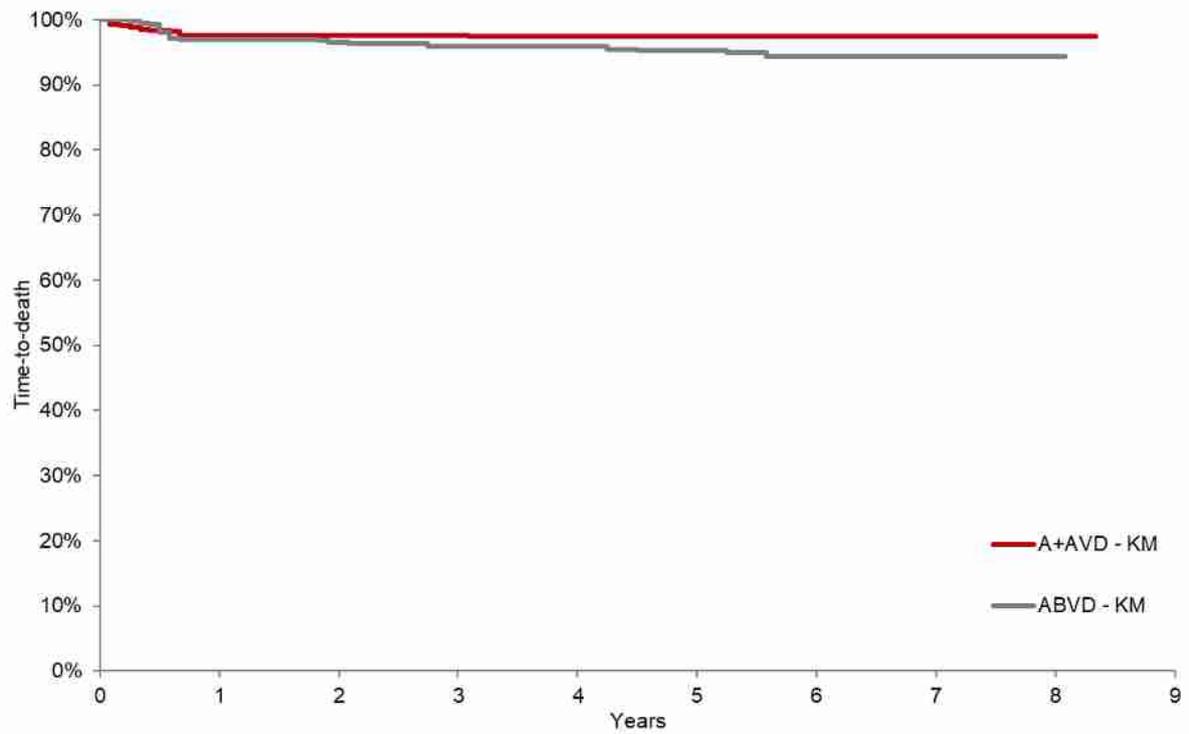
Zarówno polskie jak i światowe wytyczne kliniczne wskazują na wysoki odsetek wyleczeń chłoniaka Hodgkina sięgający 80% - 90% (PTOK 2020, ESMO 2018, NCCN 2024, BSH 2022, Blank 2017, Allen 2017). Biorąc te dane pod uwagę autorzy modelu ekonomicznego zaimplementowali możliwość wyleczenia pacjentów, po którym nie będą oni narażeni na ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu spowodowanego chorobą. Eksperti pracujący przy tworzeniu modelu wskazali na pojawienie się *fazy plateau* dla krzywych KM czasu do progresji i czasu do zgonu w badaniu ECHELON-1, na podstawie których można przewidywać zatrzymanie choroby i tym samym traktować chorych dla tego okresu jako wyleczonych (Ryc. 17, Ryc. 18, ECHELON-1). Na tej podstawie można również przyjąć założenie o tym, że wydłużenie mediany okresu obserwacji (do 88 miesięcy) nie zmieni w sposób znaczący uzyskanego efektu klinicznego dla mediany okresu obserwacji równej 73 miesiące.

Z uwagi na medianę czasu obserwacji badania ECHELON-1 (data odcięcia: czerwiec 2021 r.) wynoszącą 73 miesiące zdecydowano się przyjąć ten punkt, jako punkt odcięcia, po którym pacjenci w modelu ekonomicznym będą traktowani jako wyleczeni, a ryzyko zgonu będzie u nich tożsame z ryzykiem zgonu w populacji generalnej (uwzględniając przy tym współczynnik zwiększonego ryzyko zgonu z powodu chorób układu krążenia, por. Uwaga 16.). W ramach scenariusza analizy wrażliwości przetestowano również punkt odcięcia po 60 miesiącach (5 lat) opierając się o wskazania w wytycznych klinicznych dotyczących częstości monitorowania chorych, które to monitorowanie ulega znacznemu ograniczeniu po 5 latach obserwacji (raz w roku). Wyniki dla tego scenariusza pokazują nieznaczny wpływ na wynik parametru ICUR (ok. 13%). Dodatkowo przetestowano jeszcze jeden, hipotetyczny wariant sc. analizy wrażliwości (150 miesięcy - dwukrotnie przesunięto moment wyleczenia). Wyniki dla tego wariantu wskazują na różnicę względem sc. podstawowego wynoszącą ok. 14% (Tab. 12, Tab. 13). Biorąc pod uwagę wskazania w wytycznych oraz wyniki badania klinicznego nie ma podstaw do nieuwzględniania momentu wyleczenia pacjentów, przy czym dokładne określenie tego momentu nie wpływa w sposób znaczący na wyniki końcowe i wnioski analizy ekonomicznej. Ponadto również na podstawie uzyskanych wyników klinicznych dla mediany okresu obserwacji równej 73 miesiące można założyć, że wydłużenie okresu obserwacji do 88 miesięcy nie wpłynie w sposób znaczący na wielkość uzyskanego wcześniej efekt klinicznego.

Ryc. 17. Krzywe czasu do progresji z badania ECHELON-1 i ich ekstrapolacja w modelu (populacja ogólna ITT).



Ryc. 18. Krzywe czasu do zgonu z badania ECHELON-1 (populacja ogólna ITT).



[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

Uwaga 14.

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

Wyjaśnienie: W AE wnioskodawcy zidentyfikowano następujące braki wymagające uzupełnienia: podczas wyboru modelu dla ekstrapolacji krzywej czasu przeżycia po progresji nie zastosowano kryteriów Akaike (AIC) i Bayesowskiego kryterium informacyjnego (BIC) oraz nie uzasadniono wyboru modelu wykładniczego dla krzywej KM. Nie przedstawiono uzasadnienia dotyczącego wyboru rozkładów. Nie przedstawiono również graficznego przebiegu krzywych uwzględniających testowane rozkłady dla PFS i OS.”

Odpowiedź:

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

Drugi sposób oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych pacjentów wchodzących w stan „po progresji” zakłada, że zamiast jawnego modelowania przechodzenia pacjentów do stanu „zgon” zostaną im przypisane zdyskontowane koszty i oczekiwane QALY (metoda *fixed pay-off*). Oszacowanie tego zostanie przeprowadzone przez estymację pola pod krzywą PPS z badania ECHELON-1. Podejście to umożliwi uwzględnienie zależności czasowej przy jednoczesnym uniknięciu konieczności śledzenia pacjenta z użyciem stanów tunelowych. Wyniki dopasowania (AIC i BIC) rozkładów do krzywej PPS z badania ECHELON-1 dla populacji ogólnej (ITT) pokazano w Tab. 14. Ustalono, że najlepiej dopasowany będzie rozkład Gomperta i log-normalny. Przebiegi dopasowanych rozkładów pokazano na Ryc. 19 i Ryc. 20. Przetestowano te dwa warianty w ramach scenariuszy analizy wrażliwości. Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości wykorzystano też dwa dopasowane rozkłady dla metody przejścia prawdopodobieństwa. Wyniki dodatkowych czterech scenariuszy analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 15 i Tab. 16. Wyniki różnią się od sc. podstawowego w zakresie +/- 20%.

Poniżej uzupełniono również graficzne przebiegi krzywych dla testowanych rozkładów dopasowania dla PFS i OS w ramach sc. analizy wrażliwości (Ryc. 21).

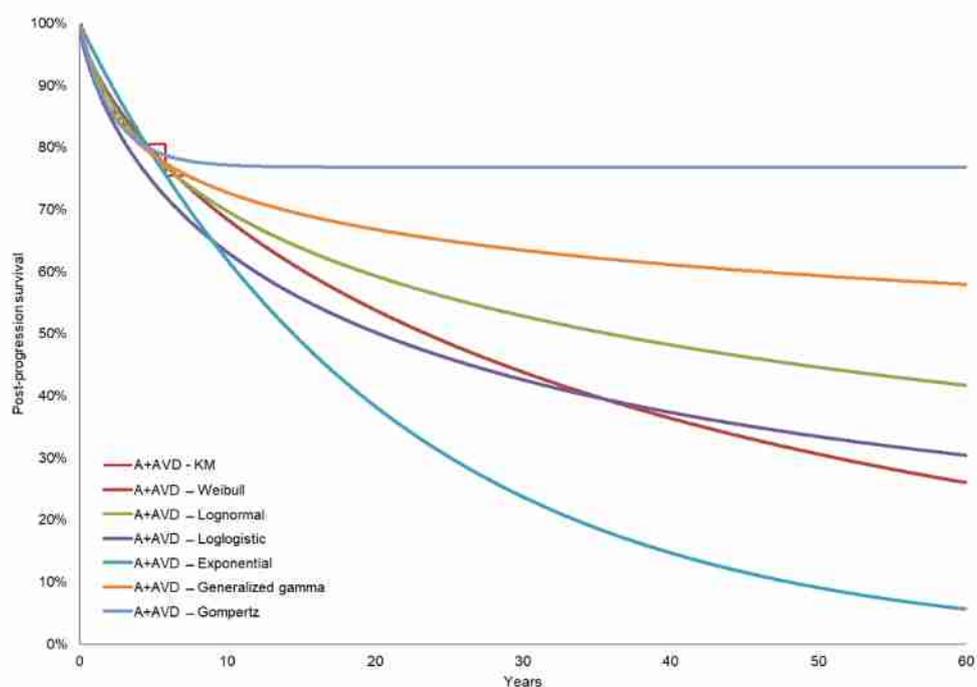
Tab. 14. Statystyki dopasowania rozkładów do krzywych KM czasu przeżycia po progresji i oszacowane proporcje 5-letniego przeżycia.

Model	AIC	BIC	5-letnie PPS	
			A+AVD	ABVD
Weibulla	580	591	79%	77%
Log-normalny	575	585	79%	77%
Log-logistyczny	578	589	79%	77%

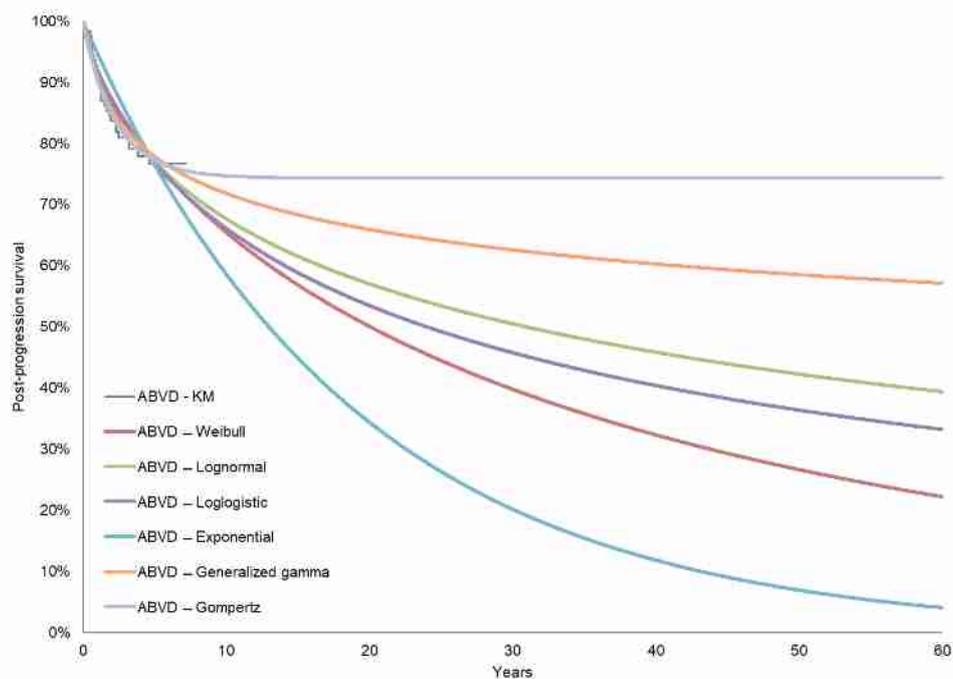
Model	AIC	BIC	5-letnie PPS	
			A+AVD	ABVD
Wykładniczy	585	592	79%	77%
Uogólniony gamma	573	587	79%	78%
<u>Gompertza</u>	<u>571</u>	<u>581</u>	<u>80%</u>	<u>77%</u>

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

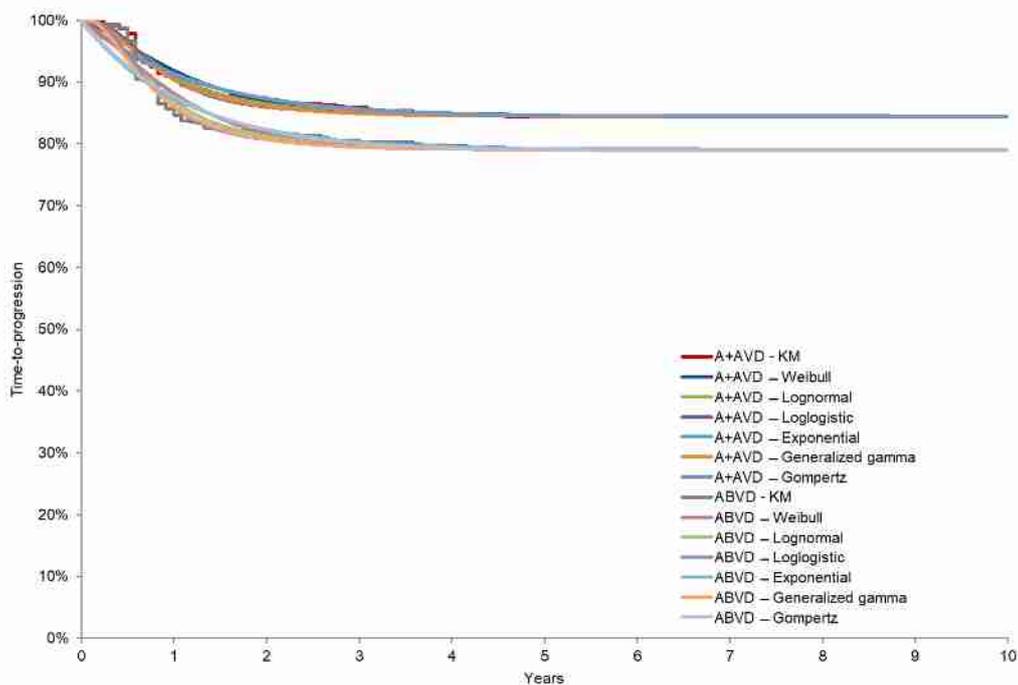
Ryc. 19. Rozkłady dopasowania do krzywej PPS dla A+AVD z badania ECHELON-1 (populacja ogólna ITT).



Ryc. 20. Rozkłady dopasowania do krzywej PPS dla ABVD z badania ECHELON-1 (populacja ogólna ITT).



Ryc. 21. Dopasowanie rozkładów do krzywych KM czasu do progresji z badania ECHELON-1 testowanych w analizie wrażliwości (populacja ogólna ITT).



[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

Uwaga 15.

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

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

Odpowiedź:

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

W analizie ekonomicznej zostały uwzględnione obniżki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych.

Uwaga 16.

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

Wyjaśnienie: W AE wnioskodawcy zidentyfikowano następujące braki wymagające uzupełnienia: w analizie podstawowej przyjęto większe ryzyko zgonu pacjentów z HL z powodu zwiększonego ryzyka zawału mięśnia sercowego w wyniku leczenia chemioterapią, opierając się na danych z badania Swerdlow 2007. Należy dokonać wyszukiwania bardziej aktualnych danych oraz uwzględnić je w modelu. Dodatkowo, alternatywne dane w tym zakresie powinny zostać uwzględnione w ramach analizy wrażliwości.”

Odpowiedź:

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

Zdecydowano się jednak przeprowadzić dodatkowe wyszukiwanie pod kątem bardziej aktualnych wyników badań, które można by zaimplementować w modelu ekonomicznym. W toku wyszukiwania odnaleziono przegląd systematyczny dotyczący zwiększonego ryzyka zgonu z powodu chorób układu krążenia u pacjentów z chłoniakami (Boyne 2018) oraz badanie Lu 2022 oceniające zwiększone ryzyko zgonu z powodu chorób układu krążenia wśród pacjentów z chłoniakiem Hodgkina (Lu 2022). W przeglądzie systematycznym wskazano na zwiększone ryzyko zgonu (SMR = 7,31) wśród populacji z chłoniakiem Hodgkina, jednak odnotowano znaczącą heterogeniczność włączonych do przeglądu badań i wskazano na wysokie ryzyko błędu systematycznego. Sami autorzy publikacji podkreślają, że wartość tego współczynnika może być przeszacowana ze względu na inne, nieuwzględnione w poszczególnych badaniach czynniki ryzyka chorób układu krążenia poza płcią, wiekiem i pochodzeniem etnicznym (Boyne 2018). Ponadto w przeglądzie nie pokazano, jak współczynnik ten może się zmieniać w zależności od wieku populacji oraz zaawansowania choroby. W badaniu Lu 2022 z kolei pokazano standaryzowane współczynniki zgonu w zależności od stadium zaawansowania choroby. Dla chłoniaka w III stadium zwiększone ryzyko zgonu odnotowano w zakresie 1,06 - 1,07 w odniesieniu do populacji generalnej oraz zaobserwowano, że współczynnik zwiększonego ryzyka zgonu z powodu chorób układu krążenia zmniejsza wraz ze wzrostem stadium zaawansowania choroby.

W ramach odpowiedzi na uwagę analityków zdecydowano się pokazać dwa dodatkowe scenariusze analizy wrażliwości, w których 1) ustalono brak zwiększonego ryzyka zgonu dla subpopulacji w III stadium zaawansowania oraz 2) w którym pokazano zwiększone ryzyko zgonu z publikacji Boyne 2018. Wyniki zestawiono w Tab. 17 i Tab. 18. **Wydaje się, że wybrany w sc. podstawowym współczynnik 2,0, poparty przez ekspertów klinicznych dla tej subpopulacji chłoniaka, będzie wypadkową wyników pochodzących z badań**

klucznych. W ten sposób uwzględniamy istnienie zwiększonego ryzyka zgonu z powodu chorób układu krążenia u pacjentów po leczeniu chłoniaka Hodgkina, ale spodziewamy się, że współczynnik oszacowany w publikacji Boyne 2018 będzie przeszacowany dla subpopulacji w III stadium zaawansowania choroby.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

Uwaga 17.

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

Wyjaśnienie: W AE wnioskodawcy zidentyfikowano następujące braki wymagające uzupełnienia: w AE przyjęto, że dla populacji w III stadium zaawansowania zdarzenia niepożądane będą odpowiadały tym z populacji ogólnej (ITT). Jednocześnie w ramach AKL nie wykazano braku różnic w profilu bezpieczeństwa między populacją w III stadium zaawansowania a ogólną populacją badania ECHELON-1. Proszę tym samym o uwzględnienie w AE wyników dot. bezpieczeństwa dla populacji w III stadium zaawansowania i/lub przedstawienie uzasadnienia dotyczącego przyjętego założenia.”

Odpowiedź:

Porównanie bezpieczeństwa na podstawie dostępnych danych z badania ECHELON-1 między populacją w III stadium zaawansowania HL a populacją ogólną tj. zarówno w III jak i IV stadium, wykazało brak różnic między dwiema wskazanymi populacjami. Leczenie A+AVD w porównaniu do ABVD w populacji w III stadium zaawansowania HL, podobnie jak w całej populacji badania wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia: zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ≥ 3 . stopnia, ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do modyfikacji dawki. Ryzyko wystąpienia neutropenii ≥ 3 . stopnia oraz gorączki neutropenicznej ≥ 3 . stopnia także było istotnie większe w grupie pacjentów leczonych A+AVD w porównaniu do ABVD zarówno wśród pacjentów w III stadium choroby jak i w całej populacji badania tj. w III i IV stadium zaawansowania HL. Wyjątek stanowiło ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem jakiegokolwiek stopnia, które nie różniło się istotnie statystycznie między grupą leczonych A+AVD i ABVD wśród pacjentów w III stadium zaawansowania HL, podczas gdy wśród pacjentów z III i IV stadium choroby odnotowano istotną statystycznie różnicę w zakresie tego punktu końcowego na niekorzyść leczenia A+AVD. Szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa pacjentów w III stadium zaawansowania HL z badania ECHELON-1 przedstawiono w odpowiedzi na Uwagę 10. W związku z tym, że dane dotyczące bezpieczeństwa pacjentów w III stadium HL oraz pacjentów zarówno w III jak IV stadium pokrywały się ze sobą, zasadne jest przyjęcie założenia w AE, że dla populacji w III stadium zaawansowania zdarzenia niepożądane będą odpowiadały tym z populacji ogólnej (ITT).

Uwaga 18.

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

Wyjaśnienie: W AE wnioskodawcy zidentyfikowano następujące braki wymagające uzupełnienia: analizę przeprowadzono dla 70-letniego horyzontu czasowego utożsamianego z horyzontem dożywotnym. Biorąc pod uwagę wiek wejścia pacjentów do modelu (39,5 lat), przyjęty horyzont wydaje się nierealny. Proszę o przyjęcie horyzontu czasowego uwzględniającego średnie oczekiwane przeżycie pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina.”

Odpowiedź:

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

Uwaga 19.

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

Wyjaśnienie: W AE wnioskodawcy zidentyfikowano następujące braki wymagające uzupełnienia: ze względu na fakt, że winblastyna nie jest obecnie refundowana, jej koszt nie został uwzględniony w perspektywie NFZ. Niemniej, w ramach analizy ekonomicznej należy przedstawić również wariant uwzględniający możliwość zastąpienia winblastyny przez winkrystynę, na co wskazują m.in. wytyczne NCCN.”

Odpowiedź:

Pomimo wskazania w wytycznych amerykańskich NCCN możliwości zastąpienia winblastyny przez winkrystynę nie odnaleziono polskich wytycznych wskazujących na taką praktykę kliniczną. Według informacji od Wnioskodawcy nie odnotowuje się obecnie w polskiej praktyce klinicznej zamiany winblastyny z winkrystyną. Pomimo powyższych faktów zdecydowano się jednak przeanalizować w ramach analizy wrażliwości scenariusz, w którym wprowadzono koszt winkrystyny w miejsce winblastyny. Koszt winkrystyny został oszacowany na podstawie odnalezionego przetargu (Przetarg). Wyniki scenariusza analizy wrażliwości, pokazane w Tab. 19 i Tab. 20, wskazują na różnice względem sc. podstawowego równą ok. 1%.

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

Uwaga 20.

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

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

Odpowiedź:

Oszacowania kosztów dla wnioskowanej terapii tj. brentuksymabu vedotin przedstawiono oddzielnie (bez uwzględnienia schematu AVD) w ramach zaktualizowanych wyników analizy wpływu na budżet przedstawionych w niniejszym dokumencie w odpowiedzi na Uwagę 21. (Tab. 22, Tab. 23, Tab. 24).

Uwaga 21.

„Analiza ekonomiczna nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 1-4 i ust. 6 Rozporządzenia, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Przekazana wersja kalkulatora elektronicznego nie umożliwia wygenerowania wyników analizy probabilistycznej w postaci wykresu rozrzutu. Wykresy powinny uwzględniać również prostą wyznaczającą próg opłacalności.”

Odpowiedź:

Wyniki analizy probabilistycznej znajdują się w pliku Excel z modelem ekonomicznym w arkuszu „User” po prawej stronie.

Uwaga 22.

“Analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2 (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach analizy klinicznej uwzględniono wyniki badania ECHELON-1, w którym porównywano skuteczność brentuksymabu wedotyny w skojarzeniu z AVD (A+ AVD) w porównaniu do schematu ABVD.

W podgrupie pacjentów zgodnej z wnioskowanym wskazaniem, tj. w III stadium zaawansowania, IS różnice raportowano w odniesieniu do PFS w 5 i 6-letnim okresie obserwacji (w pozostałych punktach czasowych wyniki PFS nie osiągnęły IS), przy czym nie wykazano IS dla przeżycia ogólnego (OS). Jednocześnie w raporcie rejestracyjnym EMA 2023 wskazano generalnie wyższą toksyczość A+AVD względem ABVD. Wskazano również na większą liczbę SAE oraz działań prowadzących do przerwania leczenia w podgrupie w III stadium zaawansowania.

W związku z powyższym, w opinii analityków Agencji poglądowo należy przedstawić oszacowania cen wynikających z art. 13 ustawy o refundacji.”

Odpowiedź:

Wyniki analizy klinicznej w sposób jednoznaczny wskazują na przewagę schematu leczenia A+AVD nad schematem ABVD w zakresie istotnego z punktu widzenia klinicznego parametru końcowego jakim jest przeżycie wolne od progresji.

Wyniki długoterminowe tj. z 5- i 6-letniego okresu obserwacji wskazały, że 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 III stadium zaawansowania (odpowiednio HR=0,59; 95%CI: 0,39; 0,92; p=0,017 i HR=0,603; 95%CI: 0,391; 0,93; p=0,021).

Wyniki 6-letniej obserwacji dla całkowitego czasu przeżycia wskazywały zmniejszenie ryzyka zgonu w grupie A+AVD o 14% w porównaniu do pacjentów w grupie ABVD (HR = 0,86; 95% CI: 0,452; 1,648). Analiza opisowa całkowitego czasu przeżycia przeprowadzona przy użyciu danych z medianą obserwacji wynoszącą ponad 7 lat (dane z daty odcięcia w 2023 roku, stąd w przybliżeniu przyjęto 8-letni okres obserwacji) dla całkowitego czasu przeżycia wskazała na porównywalne ryzyko zgonu w obu analizowanych grupach (HR=1,004; 95%CI: 0,540; 1,866). Mediana całkowitego czasu przeżycia nie została osiągnięta ani w przypadku pacjentów leczonych A + AVD, ani u pacjentów leczonych ABVD. Między innymi wynika to z faktu, że chłoniak Hodgkina jest nowotworem, który w większości przypadków udaje się wyleczyć całkowicie.

Analiza wyników bezpieczeństwa pacjentów w III stadium zaawansowania HL wskazała, że leczenie A+AVD w porównaniu do ABVD wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia: zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ≥ 3 . stopnia, ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do modyfikacji dawki. Ryzyko wystąpienia neutropenii ≥ 3 . stopnia oraz gorączki neutropenicznej ≥ 3 . stopnia było także istotnie większe w grupie pacjentów leczonych A+AVD w porównaniu do ABVD wśród

pacjentów w III stadium choroby. Wyniki bezpieczeństwa pacjentów w III stadium zaawansowania HL przedstawiono w odpowiedzi na Uwagę 10.

Mając na uwadze powyższe dowody kliniczne wskazujące na istotną statystycznie przewagę schematu leczenia A + AVD nad schematem leczenia ABVD, i tym samym niespełnienie okoliczności przewidzianych dla art. 13 ustawy o refundacji, odstąpiono od przeprowadzania analizy minimalizacji kosztów.

Uwaga 23.

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

Wyjaśnienie:

[Redacted]

Odpowiedź:

[Redacted]

Wyniki analizy wpływu na budżet zostały zaktualizowane o koszty szacowane w oparciu o nowe Obwieszczenie MZ z dn. 18 marca 2024 roku (Obwieszczenie MZ), dane z komunikatu DGL o średnim koszcie rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2024 r. (DGL 2024), dane z raportów refundacyjnych DGL za okres od marca 2023 r. do lutego 2024 r. (DGL 2023) oraz aktualne zarządzenia Prezesa NFZ (Zarządzenie nr 49/2024/DGL ujedn., Zarządzenie nr 35/2024/DGL ujedn., Zarządzenie 2/2024/DSOZ ujedn., Zarządzenie 23/2024/DSOZ ujedn.). Zaktualizowane wyniki BIA przedstawiono w odpowiedzi na Prośbę 2. Zaktualizowany model załączono wraz z niniejszym pismem.

[Redacted]

[Redacted] Wyniki analizy przedstawiono w Tab. 21.

Tab. 21. Wyniki analizy wrażliwości - prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ.

Scenariusz analizy	I rok (zł)	Zmiana vs. scenariusz podstawowy	II rok (zł)	Zmiana vs. scenariusz podstawowy
Scenariusz podstawowy	[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]

Prośba 1.

„Proszę o zaimplementowanie ww. uwag do dedykowanych modeli tak, aby zaktualizowane wersje analiz były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach farmakoekonomicznych.”

Odpowiedź:

Zaktualizowane modele załączono wraz z niniejszym pismem.

Prośba 2.

„Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz aktualnych komunikatów DGL. Ponadto w przypadku kosztów badań wykonywanych w ramach diagnostyki i monitorowania leczenia wnioskowanej terapii proszę o uwzględnienie zapisów aktualnego (obowiązującego od 1 stycznia 2024 roku) programu lekowego B.77, dla pacjentów leczonych w ramach I linii leczenia chłoniaka Hodgkina.”

Odpowiedź:

Analizy zaktualizowano względem aktualnego Obwieszczenia MZ z dn. 18 marca 2024 roku (Obwieszczenie MZ), w oparciu o dane z komunikatu DGL o średnim koszcie rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2024 r. (DGL 2024), dane z raportów refundacyjnych DGL za okres od marca 2023 r. do lutego 2024 r. (DGL 2023) oraz aktualne zarządzenia Prezesa NFZ (Zarządzenie nr 49/2024/DGL ujedn., Zarządzenie nr 35/2024/DGL ujedn., Zarządzenie 2/2024/DSOZ ujedn., Zarządzenie 23/2024/DSOZ ujedn.). W przypadku wyznaczania kosztów badań wykonywanych w ramach diagnostyki i monitorowania leczenia wnioskowanej terapii uwzględniono zapisy aktualnego (obowiązującego od 1 stycznia 2024 roku) programu lekowego B.77, dla pacjentów leczonych w ramach I linii leczenia chłoniaka Hodgkina. Ponadto do oszacowania kosztów w kolejnej linii leczenia wykorzystano dane refundacyjne za 2023 r. oraz dane z Uchwały NFZ (Uchwała Nr 5/2024/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r., Uchwała Rady NFZ).

Wyniki zaktualizowanych analiz BIA i AE przedstawiono poniżej. Zaktualizowane modele załączono wraz z niniejszym pismem.

Wyniki analizy wpływu na budżet zostały zaktualizowane o koszty szacowane w oparciu o nowe Obwieszczenie MZ z dn. 18 marca 2024 roku (Obwieszczenie MZ), dane z komunikatu DGL o średnim koszcie rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2024 r. (DGL 2024), dane z raportów refundacyjnych DGL za okres od marca 2023 r. do lutego 2024 r. (DGL 2023) oraz aktualne zarządzenia Prezesa NFZ (Zarządzenie nr 49/2024/DGL ujedn., Zarządzenie nr 35/2024/DGL ujedn., Zarządzenie 2/2024/DSOZ ujedn., Zarządzenie 23/2024/DSOZ ujedn.). Zaktualizowane wyniki BIA przedstawiono w odpowiedzi na Prośbę 2. Zaktualizowany model załączono wraz z niniejszym pismem

Wyniki analizy wpływu na budżet zostały zaktualizowane o koszty szacowane w oparciu o nowe Obwieszczenie MZ z dn. 18 marca 2024 roku (Obwieszczenie MZ), dane z komunikatu DGL z lutego 2024 roku (DGL 2024), danych refundacyjnych DGL (DGL 2023) oraz aktualne zarządzenia Prezesa NFZ (Zarządzenie nr 49/2024/DGL ujedn., Zarządzenie nr 35/2024/DGL ujedn., Zarządzenie 2/2024/DSOZ ujedn., Zarządzenie 23/2024/DSOZ ujedn.).



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

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

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

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

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

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

[Redacted text]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

Bibliografia

- Allen 2017** Allen PB, Gordon LI. Frontline Therapy for Classical Hodgkin Lymphoma by Stage and Prognostic Factors. *Clin Med Insights Oncol.* 2017;11.
- Ansell 2022** Ansell SM, Radford J, Connors JM, et al. Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 387(4): 310-320.
- Arabloo 2023** Arabloo J, Azari S, Gorji HA, Rezapour A, Alipour V, Ehsanzadeh SJ. Cost-effectiveness of brentuximab vedotin in Hodgkin lymphoma: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2023 Nov;79(11):1443-1452.
- AWA Adcetris® 2023** Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Adcetris (brentuksymab wedotyny) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”. Data ukończenia: 10 sierpnia 2023 r.
- Blank 2017** Blank O, von Tresckow B, Monsef I, Specht L, Engert A, N. S. Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for adults with early stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4.
- Boyne 2018** Boyne DJ, Mickle AT, Brenner DR, et al. Long-term risk of cardiovascular mortality in lymphoma survivors: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med.* 2018 Sep;7(9):4801-4813.
- BSH 2022** Follows GA, Ardeshna KM, Barrington SF, Culligan DJ, Hoskin PJ, Linch D, et al. Guidelines for the first line management of classical Hodgkin lymphoma – A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol.* 2022;166(197):558-72.
- ChPL Adcetris®** https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/adcetris-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 07.05.2024]
- 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.
- 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.
- Delea 2019** Delea TE, Sharma A, Grossman A, Eichten C, Fenton K, Josephson N, Richhariya A, Moskowitz AJ. Cost-effectiveness of brentuximab vedotin plus chemotherapy as frontline treatment of stage III or IV classical Hodgkin lymphoma. *J Med Econ.* 2019 Feb;22(2):117-130.
- DGL 2023** NFZ. Raport refundacyjny. Dane refundacyjne za okres marzec 2023 - luty 2024 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8603.html> <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8565.html> <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8390.html> [dostęp: 10.05.2024].
- DGL 2024** NFZ. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2024 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8599.html> [dostęp: 10.05.2024]
- ECHELON-1**
- EMA 2023** EMA Assessment report. Adcetris. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 14 September 2023. EMA/CHMP/440104/2023.
- EMA 2023** EMA Assessment report. Adcetris. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 14 September 2023. EMA/CHMP/440104/2023.

Engert 2009	Engert A, Diehl V, Franklin J, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's
ESMO 2018	Eichenauer DA, Aleman BMP, Andre M et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 29 (Supplement 4): iv19-iv29, 2018.
GLOBOCAN 2022	https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/616-poland-fact-sheet.pdf [dostęp: 23.04.2024]
Huntington 2018	Huntington SF, von Keudell G, Davidoff AJ, Gross CP, Prasad SA. Cost-Effectiveness Analysis of Brentuximab Vedotin With Chemotherapy in Newly Diagnosed Stage III and IV Hodgkin Lymphoma. <i>J Clin Oncol.</i> 2018 Oct 4;36(33):JCO1800122.
KRN	https://onkologia.org.pl/pl/raporty [dostęp: 23.04.2024]
Lu 2022	Lu Z, Teng Y, Ning X, Wang H, Feng W, Ou C. Long-term risk of cardiovascular disease mortality among classic Hodgkin lymphoma survivors. <i>Cancer.</i> 2022 Sep 15;128(18):3330-3339.
NCCN 2024	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Hodgkin Lymphoma. Version 3.2024 - March 18, 2024.
NCI 2024	https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/adult-hodgkin-treatment-pdq#_402 [dostęp: 24.04.2024]
NCI 2024	https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/adult-hodgkin-treatment-pdq#_1146_toc [dostęp: 07.05.2024]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-marca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych [dostęp: 07.05.2024]
Przetarg	Winkrystyna - stosowana w ramach chemioterapii. Przetarg Jelenia Góra z dnia 30.05.2023 r. [dostęp: 10.05.2024]. https://platformazakupowa.pl/transakcja/752738
PTOK 2020	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Wróbel T. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Chłoniak Hodgkina. Aktualizacja w dniu 26.05.2020.
Raymakers 2020	Raymakers AJN, Costa S, Cameron D, Regier DA. Cost-effectiveness of brentuximab vedotin in advanced stage Hodgkin's lymphoma: a probabilistic analysis. <i>BMC Cancer.</i> 2020 Oct 13;20(1):992.
Straus 2020a	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 2020b	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.
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.
Swerdlow 2007	Swerdlow A, Higgins C, Smith P, Cunningham D. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. <i>J Natl Cancer Inst.</i> 2007;99(3):206-14.
Uchwała Rady NFZ	Uchwała Nr 5/2024/IV z dnia 2 kwietnia 2024 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV

- kwartał 2023 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv,6655.html> [dostęp: 07.05.2024].
- Vijenthira 2020** Vijenthira A, Chan K, Cheung MC, Prica A. Cost-effectiveness of first-line treatment options for patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma: a modelling study. *Lancet Haematol.* 2020 Feb;7(2):e146-e156.
- Viviani 2011** Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med* 2011; 365: 203-12.
- Winter 2023** Winter A, Liu N, Surinach A et al. Real-World Patient Characteristics, Treatment Patterns, and Outcomes for Patients With Stage III or IV Classic Hodgkin Lymphoma Treated With Frontline ABVD: A Retrospective Database Review in the United States. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2023; 23(7):527:34.
- Zarządzenie 2/2024/DSOZ ujedn.** Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 2/2024/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-22024dsoz,7745.html> [dostęp: 10.05.2024]
- Zarządzenie 23/2024/DSOZ ujedn.** Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 23/2024/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzeniernr-232024dsoz,7757.html> [dostęp: 10.05.2024]
- Zarządzenie nr 35/2024/DGL ujedn.** Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 35/2024/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-352024dgl,7761.html> [dostęp: 10.05.2024]
- Zarządzenie nr 49/2024/DGL ujedn.** Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 49/2024/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie **programy lekowej**. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-492024dgl,7770.html> [dostęp: 10.05.2024].