



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

---

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

Nr: OT.423.1.19.2024

Data ukończenia: 22 maja 2024 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1</sup>.

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>2</sup>.

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>2</sup>.

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

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

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

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

<sup>1</sup> podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

<sup>2</sup> podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

## Wykaz wybranych skrótów

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

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

<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)
<b>VEPEMB</b>	schemat: winblastyna, cyklofosfamid, prednizolon, prokarbazyna, etopozyd, mitoksantron
<b>WDS</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	15
3.2. Problem zdrowotny .....	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	20
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	23
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	23
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	30
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	35
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	35
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>37</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	37
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	37
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	38
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	39
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	39
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	42
4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	43
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	45
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	45
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	45
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	50
4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł .....	56
4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	56

4.2.3.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	59
4.3.	Komentarz Agencji .....	60
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>64</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	64
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....	64
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	65
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	70
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	70
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	71
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	71
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	73
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	74
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	76
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	77
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	78
5.4.	Komentarz Agencji.....	78
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>80</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	80
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	80
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	80
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	82
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	84
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	85
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	86
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	86
6.4.	Komentarz Agencji .....	86
<b>7.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>88</b>
<b>8.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>89</b>
<b>9.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>90</b>
<b>10.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>92</b>
<b>11.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>97</b>
<b>12.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>99</b>
<b>13.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>102</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 20.03.2024  
PLR.4500.2976.2023.14.PRU

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

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

- Wnioskowane wskazanie:

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

---

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- 
- 

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

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

---

Wnioskodawca

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

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 20.03.2024 r., znak PLR.4500.2976.2023.14.PRU, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

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

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 19.04.2024 r., znak OT.423.1.19.2024.8.AKI. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 10.05.2024 r. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE], Adcetris w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w III stadium zaawansowania, Analiza problemu decyzyjnego, HealthQuest spółka z o.o., Warszawa 2023;
- [REDAKTOWANE], Brentuksymab vedotin (Adcetris) w leczeniu chłoniaka Hodgkina w III stadium zaawansowania, Analiza kliniczna, HealthQuest spółka z o.o., Warszawa 2023;
- [REDAKTOWANE], Adcetris w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w III stadium zaawansowania, Analiza ekonomiczna, HealthQuest spółka z o.o., Warszawa 2023;
- [REDAKTOWANE], Adcetris w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w III stadium zaawansowania, Analiza wpływu na budżet, HealthQuest spółka z o.o., Warszawa 2023;
- [REDAKTOWANE], Adcetris w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w III stadium zaawansowania, Odpowiedź na pismo nr OT.423.1.21.2024.8.AKI, HealthQuest spółka z o.o., Warszawa 2024.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

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

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

Źródło: ChPL Adcetris

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

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

\*Pozytywna decyzja w zakresie rozszerzenia wskazania rejestracyjnego dla brentuksymabu wedotyny (BV) o stosowanie u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina w III stadium zaawansowania choroby w skojarzeniu z AVD została wydana przez EMA 12.10.2023 r<sup>3</sup>.

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

Źródło: ChPL Adcetris, <https://www.ema.europa.eu/>

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Adcetris nie był dotychczas oceniany we wnioskowanym wskazaniu.

Niemniej, w 2023 r. produkt Adcetris podlegał ocenie Agencji we wskazaniu zbliżonym tj. wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci z klasycznym chłoniakiem Hodgkina w IV stadium zaawansowania (ocena w ramach programu lekowego) uzyskując warunkowo pozytywne stanowisko RP i rekomendację Prezesa AOTMiT. Warunkiem dla obydwóch opinii było [redacted]

Szczegóły oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<b>Stanowisko RP nr 91/2023 z dnia 21 sierpnia 2023 r.</b>	Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Adcetris (brentuximabum vedotinum), w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD10: C81)”, w ramach istniejącej grupy limitowej 1142.0, Brentuksymab vedotin i wydawanie go bezpłatnie, <b>pod warunkiem</b> [redacted]

<sup>3</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/adcetris-epar-procedural-steps-taken-and-scientific-information-after-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/adcetris-epar-procedural-steps-taken-and-scientific-information-after-authorisation_en.pdf)

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Głównym argumentem pozytywnej opinii Rady, w zakresie refundacji leku brentuksymab vedotin, jest jego udowodniona skuteczność kliniczna, a także fakt, że podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Adcetris wiązałoby się ze znacznym obciążeniem budżetu płatnika publicznego.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 92/2023 z dnia 25 sierpnia 2023 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)” pod warunkiem [redacted]</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Na podstawie wyników analizy klinicznej przeprowadzonej w oparciu o randomizowane badanie III fazy ECHELON-1 odnotowano, że w ww. subpopulacji, stosowanie A+AVD w porównaniu z ABVD wpływa na wydłużenie czasu do progresji choroby, zgonu lub uzyskania niepełnej odpowiedzi na leczenie (I-rzędowy punkt końcowy, mPFS, HR = 0,71 [95% CI: 0,53; 0,96], p=0,0023). Zaznacza się jednak niepewność wnioskowania, z uwagi na fakt, że badanie ECHELON-1 nie zostało zaprojektowane w celu wykazania istotnych statystycznie różnic w podgrupach, a randomizacja nie została przeprowadzona ze stratyfikacją ze względu na stopień zaawansowania choroby.</p> <p>Analiza ekonomiczna wnioskodawcy wykazała, że oceniana technologia jest [redacted]. Należy jednak zwrócić uwagę na ograniczenia oszacowań wynikające z niepewności korzyści klinicznych leku oraz nieuwzględnienia wszystkich komparatorów. Wzięto pod uwagę również, że prognozowany [redacted] wydatków związany z finansowaniem produktu Adcetris (brentuksymab vedotin) z perspektywy NFZ, przy uwzględnieniu RSS wynosi ok.: [redacted]</p> <p>Część z odnalezionych wytycznych klinicznych wymienia oceniany schemat leczenia wśród preferowanych opcji, obok ABVD i BEACOPPesc, w I linii leczenia pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w stadiach zaawansowanych choroby (NCCN 2023, wytyczne eksperckie 2020/2022).</p> <p>Produkt leczniczy Adcetris uzyskał pozytywną warunkową rekomendację refundacyjną wydaną przez CADTH w 2020 r., w której wskazano na konieczność poprawy efektywności kosztowej. Z kolei francuska Agencja HAS w 2020 r. negatywnie opiniowała lek, z uwagi na ograniczenia badania ECHELON 1 i brak danych długoterminowych w zakresie bezpieczeństwa.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, w tym głównie niepewność wyników analizy klinicznej uzasadnione [redacted]</p>

Skróty: ABVD – doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna, BEACOPP – bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa, 1142.0, Brentuksymab vedotin
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

## 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”:
Kryteria kwalifikacji	<p>W ramach programu lekowego chorym na chłoniaka Hodgkina udostępnia się poniższe terapie, w (...) liniach leczenia, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami:</p> <p><b>1) pacjentom z nieleczonym uprzednio chłoniakiem Hodgkina w I linii leczenia:</b></p> <p>a) brentuksymab vedotin w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (AVD), (...)</p> <p><u>1. Kryteria kwalifikacji</u></p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3.) dla poszczególnych terapii.</p> <p><u>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;</li> <li>2) potwierdzony histologicznie klasyczny chłoniak Hodgkina;</li> <li>3) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> <li>4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;</li> <li>5) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego;</li> <li>6) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</li> <li>7) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> <li>8) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;</li> </ol> <p><u>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w I linii leczenia</u></p> <p><u>1.2.1. brentuksymab vedotin w skojarzeniu z AVD</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>2) brak wcześniejszego leczenia chłoniaka Hodgkina;</li> <li>3) <b>rozpoznanie chłoniaka Hodgkina w III i IV stadium zaawansowania.</b></li> </ol> <p>(...)</p> <p>1.4. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.</p>
Określenie czasu leczenia w programie	<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, jednak z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) brentuksymabem vedotin w skojarzeniu z AVD – leczenie może trwać maksymalnie do 6 cykli; (...)</li> </ol>
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) progresja choroby podczas leczenia nie wcześniej niż po dwóch cyklach leczenia;</li> <li>2) nawrót choroby w trakcie trwania leczenia;</li> </ol> <p>(...)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</li> <li>5) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria), pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</li> <li>6) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;</li> <li>7) okres ciąży lub karmienie piersią;</li> <li>8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.</li> </ol>
Dawkowanie leków	<p><u>1.1. Dawkowanie w I linii leczenia</u></p> <p><u>1.1.1. brentuksymab vedotin w skojarzeniu z AVD</u></p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p>Brentuksymab vedotin: zalecana dawka wynosi 1,2 mg/kg mc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, w 1. i 15. dniu każdego cyklu 1-6.</p> <p>Jeśli masa ciała pacjenta przekracza 100 kg, do obliczenia dawki należy przyjąć 100 kg.</p> <p>Doksorubicyna: zalecana dawka wynosi 25 mg/m<sup>2</sup> p.c. podawana we wlewie dożylnym w 1. i 15. dniu każdego cyklu 1-6.</p> <p>Winblastyna: zalecana dawka wynosi 6 mg/m<sup>2</sup> p.c. podawana we wlewie dożylnym w 1. i 15. dniu każdego cyklu 1-6.</p>



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

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- progresja choroby (PD),</li> <li>- przeżycie bez progresji choroby (PFS),</li> <li>- przeżycie całkowite (OS);</li> </ul> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ</p>
--	--

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

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

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

Wskazanie wnioskowane zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym i zostało dodatkowo zawężone poprzez kryteria kwalifikacji i wykluczenia z programu lekowego, które zostały opisane szerzej w Tabeli 5.

Obecnie produkt Adcetris stosowany w skojarzeniu AVD podlega finansowaniu w ramach programu lekowego B.77 u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w IV stadium zaawansowania choroby.

W związku z powyższym, przedmiotowa ocena dotyczy rozszerzenia istniejącego programu lekowego B.77, poprzez objęcie refundacją produktu Adcetris w skojarzeniu z AVD u dorosłych pacjentów wcześniej nieleczonych z chłoniakiem Hodgkina w III stadium zaawansowania choroby.

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

#### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Adcetris będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach proponowanego programu lekowego B.77. „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD 10: C81)”.

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

#### Grupa limitowa

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

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

#### Instrument dzielenia ryzyka



## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

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

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

### Klasyfikacja

Według WHO z roku 2016 chłoniak Hodgkina klasyfikowany jest następująco:

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

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

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

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

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

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

Źródło: Szczeklik 2021

### Stopień zaawansowania

Klinicznej oceny stopnia zaawansowania HL dokonuje się na podstawie klasyfikacji Ann Arbor (modyfikacja z Lugano), w której pod uwagę brane są: liczba i umiejscowienie zajętych przez nowotwór okolic węzłowych oraz obecność objawów systemowych:



- stadium I - zajęcie jednego węzła chłonnego lub jednej grupy przylegających węzłów chłonnych, lub pojedynczego narządu albo miejsca pozalimfatycznego (E);
- stadium II — zajęcie dwóch lub większej liczby grup węzłowych po jednej stronie przepony albo ograniczone zajęcie narządu lub miejsca pozalimfatycznego z zajęciem jednej lub większej liczby grup węzłów chłonnych po jednej stronie przepony;
- stadium III — zajęcie węzłów chłonnych lub narządu pozawęzłowego po obu stronach przepony; zajęcie węzłów chłonnych powyżej przepony i zajęcie śledziony;
- stadium IV — rozlane lub rozsiane zajęcie jednego lub większej liczby narządów pozalimfatycznych albo tkanek z zajęciem węzłów lub bez niego.

Do każdego z wymienionych stopni dodaje się odpowiednią literę w zależności od występowania danych objawów:

- A - bez objawów systemowych;
- B - z obecnością objawów systemowych (gorączka > 38°C, utrata 10% masy ciała w ciągu 6 miesięcy, nocne poty);
- E - pojedyncze, zlokalizowane zajęcie narządu pozalimfatycznego (z wyjątkiem wątroby i szpiku kostnego).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 6. Klasyfikacja stopnia zaawansowania chłoniaków pierwotnie węzłowych według klasyfikacji z Lugano**

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

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

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

Źródło: PTOK 2020

## Etiologia

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

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

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

IL 6, IL-7, IL-8, IL-9), które nie tylko wpływają na charakter komórek odczynowych, ale także warunkują występowanie niektórych objawów klinicznych.

Źródło: Szczeklik 2021

### Epidemiologia

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

Źródło: Szczeklik 2021

### Czynniki prognostyczne

Stadia kliniczne HL określa się według klasyfikacji GHSG (German Hodgkin Study Group) lub EORTC/GELA (European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte). Szczegóły zaprezentowano w tabelach poniżej.

**Tabela 7. Stadia kliniczne chłoniaka Hodgkina (HL) zależnie od stopnia zaawansowania i czynników rokowniczych zgodnie z kryteriami zaproponowanymi przez EORTC, GELA i GHSG**

Okres choroby	EORTC/GELA	GHSG
Stadium wczesne	CS I-II (lokalizacja nadprzeponowa) Brak czynników ryzyka	CS I-II Brak czynników ryzyka
Stadium pośrednie	CS I-II (lokalizacja nadprzeponowa) ≥ 1 czynnikiem ryzyka	CS I, IIA z ≥ 1 czynnikiem ryzyka CS IIB z czynnikami ryzyka c/d*, ale bez a/
Stadium zaawansowane	CS III-IV	CS IIB z a/b* CS III-IV

\*patrz Tabela 8. Czynniki prognostyczne wczesnych stadiów I-II chłoniaka Hodgkina według GHSG i EORTC/GELA (PTOK 2020).

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

**Tabela 8. Czynniki prognostyczne wczesnych stadiów I-II chłoniaka Hodgkina według GHSG i EORTC/GELA (PTOK 2020).**

GHSG	EORTC/GELA
a) Guz śródpiersia MTR >1/3*	Guz śródpiersia MTR >1/3
b) Lokalizacja pozawęzłowa	Wiek ≥ 50. r.ż.
c) OB >50 mm/h bez B; >30 mm/h z B	OB > 50 mm/h bez B; > 30 mm/h z B
d) Liczba zajętych grup węzłowych ≥3	Liczba zajętych grup węzłowych ≥4

\*MTR (ang. *mediastinal thoracic ratio*) >1/3 — guz śródpiersia większy niż 1/3 wymiaru poprzecznego klatki piersiowej

B — objawy ogólne, OB — odczyn Biernackiego

**Tabela 9. Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny (IPS) dla zaawansowanej postaci chłoniaka Hodgkina (PTOK 2020).**

Czynniki ryzyka
Stężenie albumin w surowicy <40 g/l
Stężenie hemoglobiny <10,5 g/dl
Płeć męska
Wiek >45 lat
Stadium zaawansowania IV według klasyfikacji Ann Arbor
Liczba leukocytów >15 g/l
Liczba limfocytów <0,6 g/l lub 8% w rozmazie krwi obwodowej

**Tabela 10. Grupy ryzyka w zaawansowanej postaci chłoniaka Hodgkina według IPS (PTOK 2020).**

Grupa ryzyka	Liczba czynników ryzyka
Niskie ryzyko	0-2

---

Wysokie ryzyko	3-7
----------------	-----

**Rokowanie**

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

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

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

#### Opinie ekspertów

W ramach prac otrzymano trzy opinie od ekspertów klinicznych: prof. dr hab. n. med. Lidii Gil, Konsultantki Wojewódzkiej w dziedzinie hematologii, prof. dr hab. n. med. Jana Macieja Zauchy, Kierownika Katedry i Kliniki Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny oraz prof. dr hab. n. med. Wojciecha Jurczaka, Kierującego Pododdziałem Leczenia Nowotworów Układu Chłonnego Kliniki Onkologii Klinicznej w Krakowie.

W otrzymanych opiniach eksperckich liczba pacjentów w III stadium zaawansowania choroby spełniająca kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego wynosi odpowiednio 150 pacjentów w opinii prof. Gil, 180 w opinii prof. Jurczaka oraz 210 wg prof. Zauchy.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej na podstawie opinii eksperckich

Wskazanie	Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii			Prof. dr hab. n. med. Wojciech Jurczak Kierujący Pododdziałem Leczenia Nowotworów Układu Chłonnego Kliniki Onkologii Klinicznej w Krakowie			Prof. dr hab. n. med. Jan Maciej Zaucha Kierownik Katedry i Kliniki Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny		
	Populacja	Obecna liczba chorych	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana techn. byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Obecna liczba chorych	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana techn. byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Obecna liczba chorych	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce
Pacjenci w wieku $\geq 18$ r.ż. z chłoniakiem Hodgkina	1 200	800	15%	-	Ok. 800 rocznie	-	3622* (5 letnia)	700*	10%# (z obecnej liczby chorych) 33% (nowych zachorowań)
Źródło	Szacunki własne			-			*Krajowy Rejestr Nowotworów 2019;#J. Zaucha et al. Ann Oncol 2017		
Pacjenci w wieku $\geq 18$ r.ż. z nieleczonym uprzednio chłoniakiem Hodgkina	800	-	20%	Ok. 800 rocznie	-	-	700*	-	50%#
Źródło	Szacunki własne			Mapy potrzeb zdrowotnych			*Krajowy Rejestr Nowotworów 2019;#J. Zaucha et al. Ann Oncol 2017		
Pacjenci w wieku $\geq 18$ r.ż. z nieleczonym uprzednio chłoniakiem Hodgkina w III stadium zaawansowania choroby	200	-	80%	Ok. 190 rocznie	-	-	234*#	234*#	90%
Źródło	Szacunki własne			Szacunek własny			*Krajowy Rejestr Nowotworów 2019;#J. Zaucha et al. Ann Oncol 2017		
Pacjenci w III stadium zaawansowania choroby spełniający kryteria włączenia do projektu programu lekowego: „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka HODGKINA (ICD-10: C81)”	150	150	100%	Ok. 180 rocznie	Ok. 180	85%	210**	210**	100%**
Źródło	Szacunki własne			25% w IV stadium <sup>4</sup> , 90% populacji w IV stadium szacunek własny			**Szacunek własny		

<sup>4</sup>Wrobel, T., et al., Hodgkin lymphoma of the elderly patients: a retrospective multicenter analysis from the Polish Lymphoma Research Group(.). Leuk Lymphoma, 2019. 60(2): p. 341-348.

Dane epidemiologiczne

Zgodnie z danymi KRN w 2021 r. (data dostępu: 2.05.2024 r.) odnotowano 750 zachorowań (0,44% zachorowań wśród wszystkich nowotworów złośliwych w Polsce) oraz 124 zgony (0,13% zgonów wśród wszystkich nowotworów złośliwych w Polsce) z powodu chłoniaka Hodgkina, klasyfikowanego według rozpoznania ICD-10: C81, niezależnie od wieku.

Dane NFZ

Według danych NFZ liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery id) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C81 (wraz z podkodami) wyniosła 9 121 w 2018 r., 9 173 w 2019 r., 8 552 w 2020 r., 8 762 w 2021 r., 9 006 w 2022 roku oraz 7 110 w I poł. 2023 r. W oparciu o powyższe dane nie jest możliwe oszacowanie populacji docelowej ze względu na fakt, że proponowany program lekowy dodatkowo zawęży populację kryteriami włączenia/wyłączenia.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów w latach 2018-2023 w oparciu o dane NFZ.

**Tabela 12. Liczebność populacji (unikalne numery id) wnioskowanej wg danych NFZ – liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C81 (wraz z podkodami), w rozbiciu na podkody (źródło: baza SWIAD)**

Rozpoznanie główne i/lub współistniejące wg ICD-10*	Lata					
	2018	2019	2020	2021	2022	I poł. 2023
C81 wraz z podkodami	9 121	9 173	8 552	8 762	9 006	7 110
C81	5 646	5 597	5 101	5 169	5 153	3 518
C81.0	712	728	716	739	821	626
C81.1	3 479	3 545	3 473	3 641	3 858	3 136
C81.2	473	499	510	500	512	398
C81.3	72	53	71	68	75	55
C81.7	220	256	275	326	316	244
C81.9	1 852	1 842	1 630	1 618	1 718	1 233

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

Poniższa tabela przedstawia liczbę dorosłych pacjentów oraz koszty terapii brentuksymabem wedotyny w programie lekowym B.77. Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina W 2022 r. brentuksymab wedotyny w leczeniu opornego lub nawrotowego chłoniaka Hodgkina w ramach PL B.77 otrzymało 275 pacjentów.

**Tabela 13. Liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery id) oraz koszty terapii brentuksymabem wedotyny w programie B.77 w latach 2018-I poł. 2023 (źródło: baza SWIAD)**

Rok realizacji	Liczba pacjentów	Wartość rozliczona [PLN]
2018	151	29 773 846,50
2019	135	21 872 518,07
2020	173	24 308 987,98
2021	250	36 766 889,25
2022	275	37 266 409,24
2023*	210	18 556 682,53

\* dane obejmują okres od stycznia do czerwca 2023 r.

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

Liczba pacjentów dorosłych z rozpoznaniem ICD-10: C81 (wraz z podkodami) zgodnie z danymi NFZ w 2022 r. (dane do 10.2022 r.), u których zrefundowano schemat ABVD wyniosła 677 pacjentów, natomiast w 2021 r.

645 pacjentów. Należy jednak podkreślić, że dane NFZ nie uwzględniają winblastyny, gdyż zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r.<sup>5</sup> winblastyna nie podlega refundacji. Biorąc pod uwagę powyższe prawdopodobnym jest, że koszty zakupu winblastyny pokrywane są przez świadczeniodawcę.

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

**Tabela 14 Liczebność populacji wg danych NFZ – liczba pacjentów dorosłych z rozpoznaniem ICD-10: C81 wraz z podkodami stosujących poszczególne schematy leczenia**

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

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

\*\*do 10.2022

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

## 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 2.05.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z chłoniakiem Hodgkina, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii. Przeszukano następujące źródła:

- strony internetowe wybranych polskich organizacji:
  - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>),
  - Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>),
- strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:
  - European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>),
  - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>),
  - American Society of Hematology (ASH) (<https://www.hematology.org/>)
  - American Society of Clinical Oncology (ASCO) (<https://www.asco.org/>),
  - American Journal of Managed Care (<https://www.ajmc.com/>),
  - Cancer Therapy Advisor (<https://www.cancertherapyadvisor.com/>)
  - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://nice.org.uk/>),
  - National Cancer Institute (NCI) (<https://www.cancer.gov/>),
  - European Organization for Research and Treatment of Cancer (<https://www.eortc.org/guidelines/>),
  - National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>),
  - Guidelines International Network (G-I-N) (<https://g-i-n.net/>).

Korzystano również z wyszukiwarki Google.

<sup>5</sup> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-27-grudnia-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2019-r>



Pozytywna decyzja w zakresie rozszerzenia wskazania rejestracyjnego dla brentuksymabu wedotyny (BV) o stosowanie u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina w III stadium zaawansowania choroby w skojarzeniu z AVD została wydana przez EMA 12.10.2023 r.<sup>6</sup>. Natomiast FDA, zaakceptowało stosowanie BV w skojarzeniu z chemioterapią u uprzednio nieleczonych dorosłych pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina w III lub IV stadium zaawansowania w dniu 20.03.2018 r.<sup>7</sup>

W związku z powyższym do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych opublikowanych od 2020 r.

Ogółem, do przeglądu wytycznych klinicznych włączono 8 dokumentów dotyczących I linii leczenia dorosłych pacjentów z chłoniakiem Hodgkina: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2024 r., wersja 3., National Cancer Institute (NCI) z 2024 r., British Society for Haematology (BSH) z 2022 r., Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) z 2020 r., Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2020 r., Pan London 2020, zalecenia konsensusu ekspertów Relecom z 2020 r. (Międzynarodowe) i wytyczne panelu ekspertów z 2022 r. (Szwajcaria).

Według wytycznych NCCN 2024 oraz SITC 2020 schemat ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) oraz terapia brentuksymabem wedotyny w skojarzeniu z AVD (A-AVD, stanowią preferowane opcje w pierwszej linii leczenia u pacjentów w III i IV stadium zaawansowania cHL (schemat A-AVD wg NCCN 2024 przeciwwskazany u osób z neuropatią).

Obok powyższych opcji, w wytycznych NCCN 2024 u chorych do 60 r.ż. jako postępowanie przydatne w pewnych okolicznościach wskazano schematy BrECADD (skojarzenie brentuksymabu wedotyny z ECADD) oraz niwolumab-AVD.

Natomiast wytyczne PTOK 2020, BSH 2022, konsensus Relecom 2020, panel Szwajcaria 2022 w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w stadiach zaawansowanych choroby u chorych do 60 r.ż. rekomendują stosowanie schematów ABVD i alternatywnie BEACOPPesc.

Ponadto, według konsensusu Relecom 2020 i konsensusu Szwajcaria 2022 wśród alternatywnych opcji leczenia dla schematów ABVD i BEACOPPesc wymieniano także brentuksymab wedotyny w skojarzeniu z AVD.

Wytyczne PTOK 2020 wskazują, że terapia złożona z sześciu cykli AVD w skojarzeniu z brentuksymabem wedotyny (A) wydłuża zmodyfikowany PFS w porównaniu ze standardowym schematem ABVD. Leczenie skojarzone A-AVD jest jednak związane ze zwiększoną toksycznością hematologiczną i neuropatią. Według BSH 2022 możliwe jest zastąpienie bleomycyny w schemacie ABVD brentuksymabem wedotyny, jednak nie wskazano takiego postępowania jako preferowane.

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

W przypadku pacjentów starszych (powyżej 60 r.ż.) wytyczne wskazują, że stosowanie ABVD (PTOK 2020, Pan London 2020) lub BEACOPP (PTOK 2020) wiąże się ze znaczną toksycznością i krótką medianą PFS, stąd zaleca się w ich przypadku rozważenie zastosowania według PTOK 2020 schematu PVAG (prednizon, winblastyna, adriamycyna, gemcytabina) lub według PTOK 2020 i Pan London 2020 schematu VEPEMB (winblastyna, cyklofosamid, prednizolon, prokarbazyna, etopozyd, mitoksantron) czy też ChIVPP (BSH 2022, Pan London 2020). Według innych zaleceń rekomendowane opcje leczenia w tej populacji to A(B)VD (NCCN 2024, Pan London 2020, BSH 2022), brentuksymab wedotyny z AVD (NCCN 2024, Panel Szwajcaria 2022) lub schemat CHOP (NCCN 2024, BSH 2022) czy też ACOPP (BSH 2022).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 15. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Rekomendacje polskie</b>	
<b>PTOK 2020 (Polska)</b> <b>Konflikt interesów:</b>	<u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w chłoniaku Hodgkina.</u> <b>Leczenie pierwszej linii</b> <i>Najważniejszym czynnikiem w planowaniu leczenia jest stadium zaawansowania choroby z uwzględnieniem czynników prognostycznych. Wszyscy pacjenci, niezależnie od stadium i rokowania, powinni być poddani</i>

<sup>6</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/adcetris-epar-procedural-steps-taken-and-scientific-information-after-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/adcetris-epar-procedural-steps-taken-and-scientific-information-after-authorisation_en.pdf)

<sup>7</sup> <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/brentuximab-vedotin>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>brak informacji</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> brak informacji</p>	<p><i>terapii z intencją wyleczenia. (...) Leczenie pierwszego rzutu obejmuje dwa schematy: ABVD i BEACOPPesc. <u>Chorzy w stadiach zaawansowanych</u> (CS IIB z czynnikami ryzyka a/b, CS III-IV wg GHSG)</i></p> <p><i>W leczeniu stadiów zaawansowanych stosuje się chemioterapię według protokołu ABVD 6–8 cykli z radioterapią na zmiany resztkowe (IA). Alternatywnie u chorych do 60. roku życia można zastosować 6 cykli BEACOPPesc z radioterapią na zmiany resztkowe PET(+) o wielkości powyżej 2,5 cm (IA).</i></p> <p><i>W terapii zależnej od PET u chorych z negatywnym wynikiem badania (<math>\leq 3</math> pkt. w skali Deauville) po 2 cyklach ABVD zaleca się podanie kolejnych 4 cykli AVD (ABVD bez bleomycyny). Postępowanie takie należy szczególnie rozważyć u pacjentów starszych oraz u osób obciążonych czynnikami ryzyka wystąpienia toksyczności płucnej. U chorych z dodatnim wynikiem PET2 należy intensyfikować leczenie, podając dodatkowo 4 cykle BEACOPPesc. Dopuszczalne jest także kontynuowanie terapii ABVD do 6 cykli. Liczne analizy retrospektywne wskazują, że u chorych w stadiach zaawansowanych leczonych ABVD z PET2(+) ryzyko niepowodzenia jest bardzo wysokie (72–87%). Wczesna eskalacja leczenia za pomocą BEACOPPesc pozwala w tej niekorzystnej rokowniczo grupie na uzyskanie PFS powyżej 60%. W dostępnych publikacjach wyniki leczenia eskalującego porównuje się z wynikami grup historycznych lub badań retrospektywnych. Jednak mimo braku badań randomizowanych wydaje się, że rokowanie u chorych PET2(+), którzy mieliby kontynuować leczenie ABVD, jest na tyle złe, że uzasadnia rozważenie chemioterapii eskalującej (IIB).</i></p> <p><i>Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie według schematu BEACOPPesc, po osiągnięciu negatywizacji PET2 (<math>\leq 2</math> pkt. w skali Deauville) mogą otrzymać dodatkowo tylko 2 kolejne cykle BEACOPPesc. Zmniejszenie liczby cykli BEACOPPesc do łącznie 4 obniża ryzyko toksyczności bez pogorszenia skuteczności. Jednak chorzy PET2(+) (<math>\geq 3</math> pkt. w skali Deauville) powinni kontynuować leczenie do 6 cykli BEACOPPesc.</i></p> <p><i>W metaanalizie obejmującej ponad 10 tys. pacjentów wykazano, że w leczeniu pierwszej linii zaawansowanych postaci HL BEACOPPesc wykazuje przewagę nad ABVD w odniesieniu do OS chorych. Schemat BEACOPPesc nie powinien być jednak stosowany u pacjentów powyżej 60. roku życia ze względu na dużą toksyczność hematologiczną (IIA). Ostatecznie przy wyborze terapii należy wziąć pod uwagę, że wprawdzie BEACOPPesc pozwala na lepszą kontrolę choroby niż ABVD, to jednak wiąże się z większą toksycznością hematologiczną, ryzykiem wtórnych zespołów mielodysplastycznych/ostrych białaczek oraz bezpłodności. Mimo braku badań prospektywnych chorzy z wyższym wskaźnikiem IPS, ze względu na wyższe ryzyko wznowy, wydają się dobrymi kandydatami do zastosowania BEACOPPesc (IIB).</i></p> <p><i>Ostatnio wykazano, że skojarzona terapia złożona z sześciu cykli AVD z <b>brentuksymabem vedotin</b> wydłużyła zmodyfikowany PFS w porównaniu ze standardowym schematem ABVD. Leczenie skojarzone było jednak związane ze zwiększoną toksycznością hematologiczną i neuropatią.</i></p> <p><i>Radioterapia w leczeniu zaawansowanych postaci HL jest stosowana na zmiany resztkowe PET(+) w dawce 30–36 Gy (IA).</i></p> <p><u>Leczenie starszych pacjentów</u></p> <p><i>Pacjenci powyżej 60. roku życia stanowią około 20% populacji chorych na HL. Chemioterapia według protokołu ABVD lub BEACOPP wiąże się u nich ze znaczną toksycznością. W planowaniu leczenia należy uwzględnić wiek biologiczny pacjenta i obecność schorzeń współistniejących. W retrospektywnej analizie Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG, Polish Lymphoma Research Group) starszych pacjentów z HL, leczonych głównie ABVD, wykazano, że mediana PFS w grupie wiekowej 60–69 lat wynosi 22 miesiące, natomiast u chorych w wieku 70 lat i starszych — tylko 16 miesięcy. Wyniki te są jeszcze gorsze u pacjentów z chorobami serca, u których mediana PFS wynosiła jedynie 9 miesięcy. Toksyczność ABVD w tej populacji sprawia, że konieczne jest nowe podejście do leczenia starszych pacjentów. Brakuje badań randomizowanych w tej populacji. Protokół PVAG (prednizon, winblastyna, adriamycyna, gemcytabina) pozwala na uzyskanie CR wynoszącego 78% u starszych chorych (IIB). Natomiast zastosowanie protokołu VEPEMB (winblastyna, cyklofosfamid, prednizon, prokarbazyna, etopozyd, mitoksantron) umożliwia osiągnięcie 74% u tych pacjentów (IIB).</i></p> <p><u>Poziomy jakości dowodów naukowych:</u></p> <p>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</p> <p>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p>B — Wskazania prawdopodobne i potencjał</p> <p>C — Wskazania określane indywidualnie</p>
<b>Rekomendacje zagraniczne</b>	
<p><b>NCCN 2024 v.3 (USA)</b></p> <p><b>Konflikt interesów:</b> brak informacji</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> brak informacji</p>	<p><u>Leczenie I rzutu klasycznego HL o III-IV stopniu zaawansowania (chorzy w wieku 18-60 lat)*</u></p> <p>Preferowane opcje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ABVD - 2 cykle<sup>a</sup> (kategoria 1), następnie badanie FDG-PET/TK i w zależności od wyników badania: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1-3 w skali Deauville: 4 cykle AVD,</li> <li>○ 4-5 w skali Deauville: 3 cykle BEACOPPesc, ponowne badanie FDG-PET/TK i w zależności od wyników badania: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1-3 w skali Deauville: 1 cykl BEACOPPesc ± ISRT</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4-5 w skali Deauville: biopsja; wynik negatywny biopsji - 1 cykl BEACOPPesc ± ISRT, wynik pozytywny biopsji – wdrożenie II linii leczenia CHL (nawracająca postać CHL);</li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>brentuksymabu vedotin (BV) + AVD - 6 cykli<sup>®</sup></b> (kategoria 1) (przeciwwskazany u osób z neuropatią, stosowany ostrożnie u pacjentów w wieku &gt;60 lat), następnie badanie FDG-PET/TK i w zależności od wyników badania: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1-3 w skali Deauville: kontrola i monitorowanie po zakończeniu leczenia,</li> <li>○ 4-5 w skali Deauville: biopsja i w zależności od wyniku biopsji: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Wynik negatywny: kontrola i monitorowanie po zakończeniu leczenia,</li> <li>✓ Wynik pozytywny: wdrożenie II linii leczenia CHL (nawracająca postać CHL);</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>lub</p> <p>Przydatne w pewnych okolicznościach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BrECADD (u pacjentów w wieku 18-61 lat) – 2 cykle<sup>®**</sup>, następnie badanie FDG-PET/TK i w zależności od wyników badania: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1-3 w skali Deauville: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) 2 cykle BrECADD (łącznie 4), ponowne badanie FDG-PET/TK i w zależności od wyników badania: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 1-3 w skali Deauville: kontrola i monitorowanie po zakończeniu leczenia</li> <li>✓ 4-5 w skali Deauville: biopsja i w zależności od wyniku biopsji: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wynik negatywny: ISRT, następnie kontrola i monitorowanie po zakończeniu leczenia;</li> <li>- Wynik pozytywny: wdrożenie II linii leczenia CHL (nawracająca postać CHL).</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Niwolumab-AVD (kategoria 2b) – 6 cykli<sup>**</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1-3 w skali Deauville: kontrola i monitorowanie po zakończeniu leczenia,</li> <li>○ 4-5 w skali Deauville: biopsja i w zależności od wyniku biopsji: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Wynik negatywny: kontrola i monitorowanie po zakończeniu leczenia,</li> <li>✓ Wynik pozytywny: wdrożenie II linii leczenia CHL (nawracająca postać CHL);</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><u>Postępowanie u chorych w wieku &gt; 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 &gt;60 lat. Wybór standardu kontra alternatywnej terapii pierwszego rzutu u pacjenta w wieku &gt;60 lat powinna opierać się na ocenie klinicznej i mieć na celu minimalizację toksyczności przy jednoczesnej maksymalizacji skuteczności. W celu zmniejszenia/zminimalizowania toksyczności u pacjentów w wieku powyżej 60 lat należy rozważyć schematy leczenia wymienione poniżej (te schematy nie zostały poparte dowodami).</p> <p>Chorzy w stadium I–II o niepomyślnym rokowaniu lub w stadium III–IV:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A(B)VD (2 cykle)<sup>#§</sup>, a następnie AVD (4 cykle);</li> <li>• <b>BV</b> następnie AVD lub następnie warunkowo <b>BV</b> u odpowiadających pacjentów z CR lub PR, bez neuropatii;</li> <li>• CHOP (6 cykli) ± ISRT.</li> </ul> <p>Zalecany jest udział w badaniu klinicznym. Sama ISRT jest opcją, gdy terapia systemowa nie jest uważana za możliwą do zastosowania lub bezpieczną.</p> <p>* Zindywidualizowane leczenie może być konieczne u pacjentów w wieku powyżej 60 lat oraz u pacjentów z chorobami współistniejącymi.</p> <p><sup>§</sup> Neutropenia nie stanowi czynnika wpływającego na opóźnienie leczenia lub zmniejszenie intensywności dawki w przypadku ABVD.</p> <p><sup>®</sup> Leczenie wspomagające podczas trwania wszystkich cykli terapii obejmuje podawanie czynnika wzrostu</p> <p><sup>^</sup> Na podstawie badania ECHELON-1 (Ansell 2022).</p> <p><sup>^^</sup> Na podstawie badania HD21 (Borchmann 2023).</p> <p><sup>**</sup> Na podstawie badania SWOG S1826 (Herrera 2023).</p> <p><sup>#</sup> Bleomycynę należy stosować ostrożnie, ponieważ może nie być tolerowana przez pacjentów w wieku powyżej 60 lat i nie należy jej stosować dłużej niż przez 2 cykle.</p> <p><sup>§</sup> w okresie niedoboru winblastyny należy rozważyć zmniejszenie dawki do 10 mg, aby uniknąć marnowania fiołki. Można również rozważyć zastąpienie winblastyny winkrystyną w dawce 1 mg. W okresach niedoboru winblastyny i dakarbazyny można rozważyć tymczasowe zastąpienie ABVD schematem CHOP.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>1 – oparte na dowodach wysokiej jakości, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa.            2A – w oparciu o dowody niższej jakości, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa.            2B – w oparciu o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus, że interwencja jest właściwa.            3 – w oparciu o dowody dowolnej jakości, brak konsensusu co do tego, czy interwencja jest właściwa.</p>
<p><b>NCI 2024</b></p> <p><b>Konflikt interesów:</b> brak informacji</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> brak informacji</p>	<p>Leczenie zaawansowanego klasycznego HL(III lub IV stopień zaawansowania)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> <li>• W przypadku pacjentów z ujemnym wynikiem badania PET-CT po drugim cyklu ABVD, bleomycynę można pominąć w schemacie chemioterapii z niewielką utratą skuteczności i poprawą tolerancji leczenia.</li> </ul> <p>Poziomy dowodów i stopnie zaleceń – brak informacji</p>
<p><b>Pan London 2020</b></p> <p><b>Konflikt interesów:</b> brak informacji</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> brak informacji</p>	<p><u>Leczenie zaawansowanego chłoniaka Hodgkina</u></p> <p>Większość pacjentów z klasycznym HL w zaawansowanym stadium jest leczona 2 cyklami ABVD, po których następuje badanie PET.</p> <p>Jeśli wynik badania PET jest ujemny (punktacja w skali Deauville 1-3), zaleca się deeskalację chemioterapii do AVD (tj. pominięcie bleomycyny) w kolejnych 4 cyklach chemioterapii.</p> <p>W przypadku pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka takimi jak bulky disease należy rozważyć konsolidację RT indywidualnie dla każdego przypadku, jeśli uzyskano całkowitą remisję metaboliczną. Większość pacjentów bez bulky disease na początku badania, u których wynik badania PET jest ujemny, nie będzie wymagać RT.</p> <p>Należy zauważyć, że ujemna wartość predykcyjna PET nie wynosi 100%, a w badaniu RATHL u 15% pacjentów z ujemnym tymczasowym badaniem PET nastąpiła progresja choroby w ciągu 3 lat.</p> <p>Jeśli wynik badania PET jest dodatni (wynik w skali Deauville 4-5), należy rozważyć intensyfikację do BEACOPP lub BEACOPPesc przez 4 cykle, z kolejnym badaniem PET po 2 cyklach, aby upewnić się, że nastąpiła odpowiedź na leczenie.</p> <p>U pacjentów leczonych BEACOPP ze słabą odpowiedzią na leczenie i z wynikiem PET równym 5 w skali Deauville należy rozważyć schematy ratunkowe u tych pacjentów (zamiast intensyfikacji do BEACOPP).</p> <p>Uznaje się, że schemat BEACOPPesc może być skuteczniejszą terapią pierwszego rzutu, ale nie jest jasne, kto odnosi korzyści z tego bardziej intensywnego schematu o wyższej toksyczności i kosztach niż ABVD – pacjenci leczonych tą metodą należy w pełni ocenić pod względem ryzyka i korzyści. Największe korzyści z tego podejścia mogą odnieść pacjenci z dużym obciążeniem chorobą, w tym bulky disease, które wymagałyby rozległej RT.</p> <p>Należy rozważyć użycie dakarbazyny zamiast prokarbazyny, np. escBEACOPDac.</p> <p><u>Leczenie starszych pacjentów</u></p> <p>Podeszły wiek jest uznawany za niezależny niekorzystny czynnik prognostyczny dla cHL. 5-letnie przeżycie dla pacjentów w wieku powyżej 60 lat szacuje się na 58%. Wytyczne powołują się na wyniki badań, w których obserwowano zwiększoną toksyczność i śmiertelność związaną z leczeniem u pacjentów w wieku powyżej 60 lat leczonych ABVD w porównaniu z pacjentami w wieku poniżej 60 lat (zwiększona częstość występowania neutropenii, zakażeń i toksyczności płucnej wywołanej bleomycyną (BLT). BLT wystąpiło u 43% pacjentów w wieku ponad 60 lat otrzymujących ABVD ze śmiertelnością wynoszącą 18%. Dlatego u pacjentów powyżej 60. roku życia otrzymujących ABVD we wczesnym stadium cHL, należy unikać stosowania bleomycyny po upływie 2 cykli lub całkowicie ją pominąć.</p> <p>Wyniki innego badania wskazują, że po zastosowaniu VEPEM-B u pacjentów z zaawansowanym stadium HL 3-letni PFS i OS wyniosły odpowiednio 58% i 66%.</p> <p>Inną opcją leczenia u pacjentów w podeszłym wieku lub starszych pacjentów, którzy nie mogą przyjmować antracyklin jest schemat niezawierający antracyklin ChIVPP.</p> <p>Istnieje potrzeba przeprowadzenia badań klinicznych ukierunkowanych konkretnie na leczenie HL u starszych pacjentów. W przypadku braku dostępu do badania klinicznego, zalecenia dotyczące leczenia są uwarunkowane stanem sprawności, oceną pracy serca i układu oddechowego oraz preferencjami pacjenta.</p> <p><b>Brentuksymab wedotyny</b> jest zalecany przez wytyczne w przypadku braku odpowiedzi na I linię leczenia i nawrotu choroby.</p> <p>Poziomy dowodów i stopnie zaleceń – brak informacji</p>
<p><b>BSH 2022</b></p>	<p><u>Leczenie pierwszej linii zaawansowanego HL (pacjenci dorośli do 60 lat)</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>(Wielka Brytania)</b> Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów Źródło finansowania: BSH</p>	<p>- Dorośli pacjenci w wieku do 60 lat z zaawansowanym stadium HL powinni być początkowo leczeni ABVD lub eBEACOPP z tymczasowym badaniem PET po dwóch cyklach (1A).</p> <p>- Wybór między ABVD i BEACOPPesc będzie zależał od szeregu czynników, w szczególności indywidualnego profilu ryzyka pacjenta i jego opinii na temat równowagi między toksycznością a skutecznością poszczególnych schematów leczenia (2B).</p> <p>- W przypadku pacjentów leczonych ABVD, jeśli tymczasowy PET jest ujemny (D1-3) należy pominąć bleomycynę w pozostałych cyklach leczenia (1A). U tych pacjentów korzyści z radioterapii pozostają niepewne, ale można ją rozważyć (2B).</p> <p>- W przypadku pacjentów leczonych ABVD, jeśli tymczasowy PET dodatni (D4–5) bez progresji, należy rozważyć intensyfikację do czterech cykli BEACOPPesc (1B).</p> <p>- W przypadku pacjentów leczonych ABVD, u których PET jest dodatni (D4–5), należy rozważyć radioterapię końcową leczenia (2B).</p> <p>- W przypadku pacjentów leczonych BEACOPPesc, jeśli tymczasowy PET jest ujemny (D1–3), należy podać tylko dwa kolejne cykle BEACOPPesc lub alternatywnie u pacjentów można deeskalować terapię stosując ABVD × 4 bez konieczności konsolidacji radioterapii (1A).</p> <p>- W przypadku pacjentów leczonych BEACOPPesc, jeśli tymczasowy PET jest dodatni (D4–5), pacjenci powinni ukończyć łącznie sześć cykli BEACOPPesc (1A).</p> <p>- U pacjentów, u których rozważa się leczenie BEACOPPesc uzasadnione jest zastąpienie dakarbazyny prokarbazyną (2B).</p> <p>- W przypadku wszystkich pacjentów z tymczasowym dodatnim wynikiem badania PET (D4–5) wskazane jest wykonanie badania PET pod koniec leczenia, a jeśli wynik jest pozytywny, należy rozważyć wykonanie u tych pacjentów biopsji lub skanowania interwałowego i/lub radioterapii w zależności od sytuacji klinicznej i oceny zespołu interdyscyplinarnego (1B).</p> <p>Innym podejściem przy rozpoczynaniu leczenia od ABVD jest zastąpienie bleomycyny <b>brentuksymabem vedotin</b> (BV) zgodnie z badaniem ECHELON-1.</p> <p><u>Leczenie starszych pacjentów</u></p> <p>Pacjenci w podeszłym wieku powinni zostać formalnie ocenieni pod kątem zdolności do otrzymywania chemioterapii skojarzonej za pomocą narzędzia do oceny chorób współistniejących, które powinno odróżniać pacjentów „słabych” od „zdrowych” (2B).</p> <p>Pacjentom „słabym” zwykle nie należy proponować konwencjonalnej chemioterapii skojarzonej opartej na antracyklinach, a odpowiednie może być ChIVPP (2B).</p> <p>Pacjentom „zdrowym” należy zaproponować chemioterapię skojarzoną opartą na antracyklinach z radioterapią lub bez, w celu osiągnięcia całkowitej remisji (1B).</p> <p>Leczenie ABVD starszych, zdrowych pacjentów może być rozsądne, ale stosowanie bleomycyny wymaga szczególnej ostrożności i preferuje się AVD (1B).</p> <p>Ograniczenie ABVD do trzech cykli, jeśli w ten sposób uzyskuje się ujemny wynik badania PET, może być odpowiednie dla pacjentów w podeszłym wieku we wczesnym i zaawansowanym stadium choroby (2B).</p> <p>Alternatywne schematy zawierające antracykliny, w tym CHOP i ACOPP, mogą być odpowiednie dla określonych pacjentów (2B)</p> <p>Siła zaleceń: GRADE</p>
<p><b>SITC 2020</b> Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów Źródło finansowania: SITC</p>	<p><u>Rekomendacje odnoszą się głównie do immunoterapii w terapii chłoniaka Hodgkina</u></p> <p>W leczeniu pierwszego rzutu klasycznego HL w stadium III–IV panel nie osiągnął konsensusu co do jednego preferowanego schematu leczenia. Opcje leczenia obejmują ABVD i <b>brentuksymab wedotyny</b> w skojarzeniu z AVD.</p> <p>Siła zaleceń: wytyczne SITC dotyczące immunoterapii raka obejmują rekomendacje oparte na recenzowanej literaturze i konsensusie panelu ekspertów. Konsensus został określony jako <math>\geq 75\%</math> zgodności wśród członków panelu.</p>
<p><b>Konsensus Relecom 2020 (Świat)</b> Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów Źródło finansowania: wewnętrzne</p>	<p><u>Zalecenia w klasycznym chłoniaku Hodgkina uwzględniające poziom zasobów</u></p> <p>W zaawansowanej postaci choroby w zależności od dostępnych zasobów zaleca się w pierwszej linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 6 cykli ABVD (standard leczenia)</li> <li>- schemat BEACOPPesc (4-6 cykli) można rozważyć jako alternatywę, która wiąże się z potencjalną korzyścią w zakresie kontroli guza w porównaniu z ABVD kosztem zwiększonej krótko- i długoterminowej toksyczności, dodatkowo uzupełniająca radioterapia choroby resztkowej. Chemioterapia BEACOPPesc nie jest zalecana u pacjentów powyżej 60. roku życia ze względu na nadmierną toksyczność obserwowaną w tej populacji chorych. Aby zastosować schemat BEACOPPesc, niezbędne jest rozległe doświadczenie i odpowiednie zasoby opieki zdrowotnej, dlatego klasyfikuje się go jako opcję, którą należy rozważyć w ramach rozszerzonych zasobów dla zaawansowanego cHL.</li> <li>- <b>Brentuksymab vedotin</b> w skojarzeniu z chemioterapią AVD wykazał wzrost o 4,9 punktu procentowego (HR = 0,77, p = 0,04) w zakresie dwuletniego zmodyfikowanego PFS w porównaniu z ABVD, kosztem zwiększonej toksyczności, przy niepełnych danych dot. całkowitego czasu przeżycia. Schemat <b>BV+AVD</b> należy jedynie traktować jako alternatywę leczenia w warunkach maksymalnych zasobów.</li> </ul>



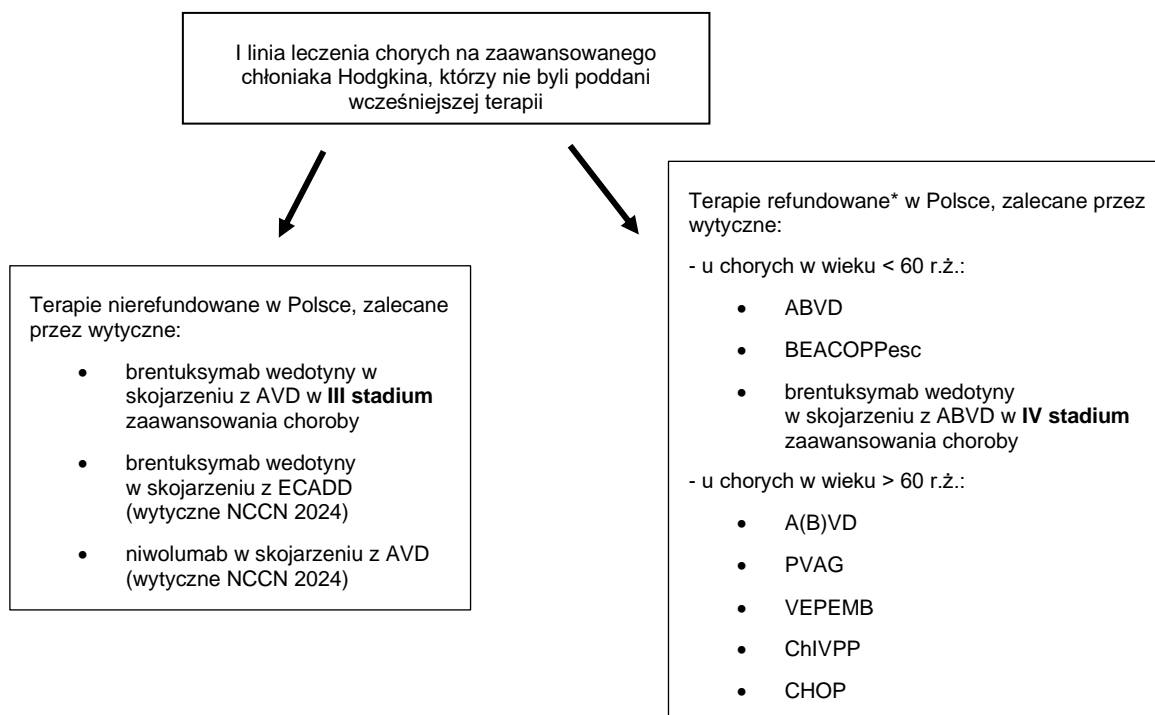
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Radioterapia ma ograniczone i poddawane szeregom dyskusji wskazania w zaawansowanym cHL.</p> <p>Siła zaleceń: nie podano</p>
<p><b>Panel ekspertów 2022 (Szwajcaria)</b></p> <p><b>Konflikt interesów:</b> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> Takeda</p>	<p><u>Rekomendacje przedstawicieli 13 szwajcarskich ośrodków</u></p> <p>Najczęściej zalecanym pierwszoliniowym schematem leczenia był BEACOPPesc z deeskalacją cykli chemioterapii u pacjentów z ujemnym wynikiem PET.</p> <p>Alternatywny, wskazywany schemat pierwszego rzutu to ABVD, choć z większym odsetkiem zachowania płodności, był postrzegany jako gorszy schemat niż BEACOPPesc z uwagi na lepszy OS.</p> <p>Deeskalacja z BEACOPPesc do ABVD została zaproponowana przez niektórych ekspertów, ponieważ płodność po dwóch cyklach BEACOPPesc może zostać zachowana.</p> <p>Bleomycyna, jako chemioterapia toksyczna dla płuc, wiąże się ze śmiertelnością związaną z leczeniem wynoszącą 9% u pacjentów w wieku powyżej 60 lat i powoduje zmiany w płucach u 43% pacjentów. Pominięcie bleomycyny po dwóch cyklach ABVD na podstawie ujemnego wyniku PET jest lepiej tolerowane, przy zachowaniu skuteczności. W wyniku tego niektórzy eksperci alternatywnie leczyli starszą grupę wiekową za pomocą schematu <b>brentuksymab vedotin</b> w skojarzeniu z AVD przez łącznie sześć cykli. W przeciwieństwie do innych badań 3 fazy dotyczących HL nie określono w badaniu dla <b>brentuksymabu</b> limitu wieku, ponieważ bleomycynę zastąpiono <b>brentuksymabem wedotyny</b> z pominięciem leku o potencjalnym toksycznym wpływie na płuca.</p> <p>BrECADD to drugi alternatywny schemat wybrany przez niektórych ekspertów w celu zmniejszenia ostrej i długoterminowej toksyczności BEACOPPesc zawierającej bleomycynę.</p> <p>Pacjenci z chorobami współistniejącymi stanowią grupę pacjentów, w której stosuje się indywidualne podejście (podanie pojedynczego leku, schemat chemioterapii, radioterapia, nowe leki, leczenie podtrzymujące).</p> <p>Metody leczenia oparte na anty-PD-1 nie są jeszcze rozważane jako schematy pierwszego rzutu. Eksperci w obecnej analizie decyzyjnej zaproponowali prednizon, winblastynę, adriblastynę, gemcytabinę (PVAG) lub cyklofosfamid, adriblastynę, winkrystynę, prednizon (CHOP) dla tych pacjentów, którzy nie są odpowiednimi kandydatami do leczenia bleomycyną oraz schemat chlorambucyl, winblastyna, prokarbazyna i prednizonol (ChIVPP) u pacjentów z ciężkimi chorobami współistniejącymi.</p> <p>Siła zaleceń: nie podano</p>

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

Na poniższym diagramie zaprezentowano ścieżkę postępowania u dorosłych pacjentów w ramach I linii leczenia zaawansowanego chłoniaka Hodgkina, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii, opracowaną na podstawie wytycznych klinicznych oraz aktualnego obwieszczenia MZ<sup>8</sup> dot. finansowania terapii w tym wskazaniu. Na diagramie znajdują się terapie, które są refundowane w Polsce na dzień 2 maja 2024 r. Przedstawiono również umiejscowienie wnioskowanej terapii.

<sup>8</sup> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-marca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych>

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



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

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

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych oraz przedstawiciela organizacji pacjenckiej, tj. Stowarzyszenia Przyjaciół Chorych na Chłoniaki "Przebiśnieg". W ramach prac otrzymano trzy opinie od ekspertów klinicznych, od prof. dr hab. n. med. Lidii Gil, Konsultantki Wojewódzkiej w dziedzinie hematologii, prof. dr hab. n. med. Jana Macieja Zauchy, Kierownika Katedry i Kliniki Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny oraz prof. dr hab. n. med. Wojciecha Jurczaka, Kierującego Pododdziałem Leczenia Nowotworów Układu Chłonnego Kliniki Onkologii Klinicznej w Krakowie. Otrzymano również opinię od Pani Marii Szuba, przedstawiciela organizacji „Przebiśnieg”.

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

Szczegółowe informacje zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 16. Opinia eksperta klinicznego

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	Prof. dr hab. n. med. Wojciech Jurczak Kierujący Pododdziałem Leczenia Nowotworów Układu Chłonnego Kliniki Onkologii Klinicznej w Krakowie	Prof. dr hab. n. med. Jan Zaucha Kierownik Katedry i Kliniki Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny
<b>Istotny klinicznie punkt końcowy</b>	<p><i>Odsetek remisji całkowitych</i></p> <p>Minimalna różnica odczuwalna przez chorego:</p> <p><i>Konieczność leczenia drugiej linii i ewentualna transplantacja komórek krwiotwórczych</i></p>	<p>- <i>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) pozwala na ocenę skuteczności terapii w tym czy zastosowana terapia pozwoli na uniknięcie kolejnej linii leczenia [Connors 2018].</i></p> <p>Minimalna różnica odczuwalna przez chorego: 10%</p> <p>- <i>Przeżycie całkowite (OS) – istotne statystycznie różnice jednoznacznie potwierdzają uznanie nowej technologii medycznej za niepodważalny standard [Ansell 2022].</i></p> <p>Minimalna różnica odczuwalna przez chorego: każda</p>	<p>- <i>Odsetek całkowitych metabolicznych remisji;</i></p> <p>Minimalna różnica odczuwalna przez chorego: 2,7% na korzyść BV + AVD</p> <p>- <i>Przeżycie wolne od progresji choroby po 5 latach;</i></p> <p>Minimalna różnica odczuwalna przez chorego: 1,7 zwiększa się szansa przeżycia wolnego od progresji choroby po 5 latach po BV+AVD u chorych CS III</p> <p>- <i>Przeżycie całkowite po 5 latach</i></p> <p>Minimalna różnica odczuwalna przez chorego: 1,2 zwiększa się szansa przeżycia całkowitego 5 lat po BV+AVD dla chorych w CS III</p>
<b>Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</b>	<p><i>Pomimo znacznej skuteczności terapii pierwszej linii, u chorych z zaawansowaną postacią choroby oporność lub nawrót (zwłaszcza wczesny) obserwuje się w prawie 30%. W tej grupie chorych konieczne jest zastosowanie terapii ratunkowej i ewentualnie transplantacji autologicznych komórek krwiotwórczych. Postępowanie w opornej/nawrotowej chorobie jest szczególnie trudne u chorych w podeszłym wieku.</i></p>	<p>Zastąpienie schematu ABVD schematem BV+AVD poprawi skuteczność terapii w populacji pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem Hodgkina poprzez:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wydłużenie przeżycia wolnego od progresji. Wydłużenie przeżycia całkowitego. Daje to możliwość ograniczenia zastosowania kolejnych linii leczenia, które znacząco obciążają pacjenta.</li> <li>• Wykluczenie bleomycyny, czego efektem jest uniknięcie powikłań płucnych związanych z jej toksycznością oraz nowotworów wtórnych. Nowotwory wtórne w tej grupie chorych istotnie wpływają na rokowanie. W badaniu ECHELON-1 obserwowano mniejszą liczbę nowotworów wtórnych w grupie stosującej schemat BV-AVD w porównaniu z grupą leczonych schematem ABVD. Wskazuje to na możliwość uniknięcia kolejnych interwencji a także na ograniczenie kosztów płatnika.</li> </ul>	<p>Niewystarczająca skuteczność wyrażająca się nadal istotnym odsetkiem chorych (10%) umierających z powodu chłoniaka Hodgkina w ciągu 5 lat od zachorowania. Najbardziej potrzebującą grupą chorych są chorzy starsi powyżej 60 roku życia, którzy nie mogą być leczeni schematem BEACOPPesk. Leczenie skojarzone chemioterapii z nowymi lekami, wykorzystującymi mechanizmy aktywacji układu odpornościowego (np. inhibitory PD-1) lub wykorzystującymi szlaki sygnałowe układu odpornościowego w dostarczaniu trucizn komórkowych (antybody drug conjugates, ADC, np. brentuksymab wedotyny) poprawiają wyniki leczenia chorych na zaawansowanego chłoniaka Hodgkina. Z leczenia tego odnoszą korzyść zarówno chorzy w czwartym i trzecim stopniu zaawansowania klinicznego.</p>
<b>Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Dostęp do leczenia BV-AVD zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi – zmniejszy to liczbę chorych z postacią oporną/nawrotową i chorych kwalifikowanych do intensywnej terapii pierwszoliniowej (BEACOPPesk)</li> <li>2) Zwiększenie dostępu do chemioterapii jednodniowej</li> <li>3) Zwiększenie dostępu do badania PET</li> <li>4) Dostęp do konsultacji wielospecjalistycznych, zwłaszcza neurologicznej.</li> </ol>	<p>Możliwość zastosowania schematu BV-AVD w pierwszej linii u pacjentów pediatrycznych. Możliwość zastosowania schematu BRECADD w 1 linii leczenia jako alternatywy do BV + AVD (schemat skuteczniejszy, o większej efektywności kosztowej ze względu na redukcję liczby dawek BV do 4-6)</p>	<p>Poszerzenie refundacji schematu BV+AVD o chorych w 3 stopniu zaawansowania klinicznego chłoniaka Hodgkina zmniejszy liczbę kolejnych linii leczenia, zmniejszy liczbę transplantacji a przez to zmniejszy obciążenie systemu opieki zdrowotnej uwalniając miejsca dla chorych o najgorszym rokowaniu, do których należą nieliczni pacjenci oporni na nowoczesne leczenie w 1 linii.</p>

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	Prof. dr hab. n. med. Wojciech Jurczak Kierujący Pododdziałem Leczenia Nowotworów Układu Chłonnego Kliniki Onkologii Klinicznej w Krakowie	Prof. dr hab. n. med. Jan Zaucha Kierownik Katedry i Kliniki Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny
<b>Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii</b>	<i>Neurotoksyczność leczenia oraz cytopenia, z którą wiąże się konieczność hospitalizacji.</i>	Brak	<i>Nie widzę istotnych problemów związanych ze stosowaniem ocenianej technologii. Leczenie to jest od wielu lat z powodzeniem stosowane w 1. linii leczenia chłoniaka Hodgkina w USA a w naszym kraju od stycznia 2024 r. u chorych w czwartym stopniu zaawansowania klinicznego.</i>
<b>Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii</b>	<i>Kwalifikacja do leczenia pacjentów z chorobą wczesną.</i>	Brak	<i>Nie widzę niebezpieczeństw nadużyć – rozpoznanie choroby w stopniu 3. zaawansowania wymaga obecności zmian chorobowych po obu stronach przepony, co łatwo i raczej jednoznacznie można wykazać badaniem pozytonowej tomografii emisyjnej.</i>
<b>Subpopulacja pacjentów, która mogłaby <u>bardziej skorzystać</u> na stosowaniu ocenianej technologii</b>	<i>Zgodnie z badaniem rejestracyjnym w terapii pierwszej linii najbardziej korzystają pacjenci z klasyczną postacią chłoniaka Hodgkina z postacią zaawansowaną choroby (III-IV), zwłaszcza z zajęciem <math>\geq 1</math> obszaru pozawęzłowego, wysokim IPS.</i>	<i>Posiadane dane nie pozwalają na wyodrębnienie grup, w których lek byłby bardziej skuteczny. Podczas decyzji terapeutycznej bierze się pod uwagę indywidualną charakterystykę pacjenta. Badanie ECHELON-1 było zaplanowane dla grupy pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem Hodgkina (tj. III i IV stadium zaawansowania) i potwierdziło, że zastąpienie schematu ABVD schematem BV-AVD jest bezpieczne oraz poprawia skuteczność leczenia w całej badanej populacji pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem Hodgkina.</i>	Wszyscy chorzy korzystają podobnie.
<b>Subpopulacja pacjentów, która <u>nie skorzysta</u> ze stosowania ocenianej technologii</b>	1) <i>BV-AVD nie jest skuteczna w nieklasycznym chłoniaku Hodgkina.</i> 2) <i>Trwają badania nad skutecznością leku w postaci klasycznej wczesnej.</i>	j. w.	<i>Wszyscy chorzy korzystają podobnie, choć poprawa wyników leczenia u chorych starszych (&gt;60 roku życia) nie jest tak dobra jak u chorych młodszych [Evens 2022]. Ale nadal chorzy starsi odnoszą korzyść w porównaniu do leczenia standardowego, obciążonego znaczącą toksycznością płucną w tej grupie.</i>
<b>Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których, w ocenianym wskazaniu wnioskowane technologie:</b>	a) <b>powinny być finansowane ze środków publicznych</b> <i>- Poprawa wyników leczenia chłoniaka Hodgkina, mniejsze ryzyko leczenia z powodu kolejnych nawrotów</i> b) <b>nie powinny być finansowane ze środków publicznych</b> -	a) <b>powinny być finansowane ze środków publicznych</b> <i>- Zastąpienie schematu ABVD schematem BV-AVD poprawi bezpieczeństwo oraz skuteczność terapii (poprawa przeżycia wolnego od progresji, możliwość uniknięcia nowotworów wtórnych i toksyczności bleomycyny). Pozwoli zmniejszyć zapotrzebowanie na kolejne linie leczenia, co będzie korzyścią dla pacjenta, jak i dla płatnika. Jeszcze korzystniejszym rozwiązaniem dla płatnika, byłoby umożliwienie zastosowania u części chorych alternatywnego schematu chemioterapii (BRECADD), co zmniejszałoby o</i>	a) <b>powinny być finansowane ze środków publicznych</b> <i>Poprawa przeżycia wolnego od progresji, trend do poprawy przeżycia całkowitego</i> b) <b>nie powinny być finansowane ze środków publicznych</b> -



Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	Prof. dr hab. n. med. Wojciech Jurczak Kierujący Pododdziałem Leczenia Nowotworów Układu Chłonnego Kliniki Onkologii Klinicznej w Krakowie	Prof. dr hab. n. med. Jan Zaucha Kierownik Katedry i Kliniki Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny
		ponad połowę liczbę podań BV (z 12 do 4-6 dawek) b) nie powinny być finansowane ze środków publicznych Brak	

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

Tabela 17. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Ekspert	Technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		Aktualnie	W przypadku objęcia refundacją	
Prof. Lidia Gil	ABVD	70%	30%	Standard postępowania
	ABVD/AVD	15%	10%	Standard postępowania
	eBEACOPP [techn. najskuteczniejsza]	10%	5%	Standard postępowania
	Radioterapia [technologia najtańsza]	5%	0%	Standard postępowania
Prof. Wojciech Jurczak	ABVD [technologia najtańsza]	85%	Schemat BV-AVD zastąpi schemat ABVD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badanie ECHELON 1 w 1 analizie po 2 latach osiągnęło cele I rzędowe zmniejszając o 23% ryzyko mPFS u chorych leczonych BV + AVD vs. ABVD [Connors 2018].</li> <li>• Badanie ECHELON I w ostatecznej analizie po 6 latach zmniejszyło ryzyko zgonu o 41% u chorych leczonych BV + AVD vs. ABVD (HR: 0,59 [95% CI: 0,40, 0,88]; log-rank P=0,009), oraz ryzyko zgonu lub progresji o 32% (HR: 0,68 [95% CI: 0,53, 0,86]) [Ansell 2022]</li> <li>• Dodatkowo u chorych leczonych schematem BV + AVD wykazano, że: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 14% mniej chorych wymagało kolejnej linii leczenia p-nowotworowego</li> <li>- U mniejszej liczby chorych udokumentowano wtórne procesy nowotworowe</li> <li>- U mniejszej liczby chorych obserwowano toksyczność płucną)*</li> </ul> </li> </ul>
	BEACOPPesc [technologia najskuteczniejsza]	15% dane w skali kraju, w Klinice Onkologii NIO PIB, schemat stosujemy u ponad 30% chorych)	Schemat BV-AVD zastąpi schemat eskalowany BEACOPP	Schemat eskalowany BEACOPP jest schematem skutecznym jednak z uwagi na toksyczność jest stosowany w wyselekcjonowanej grupie pacjentów. W tej grupie chorych podobne wyniki można osiągać stosując schemat BV + AVD*
Prof. Jan Maciej Zaucha	ABVD [technologia najtańsza]	67%	5%	N Engl J Med, 2018. 378(4): p. 331-344. [Connors 2018]
	BEACOPPesc [techn. najskuteczniejsza]	25%	8%	Lancet. 2017 Dec 23;390(10114):2790-2802 [Borchmann 2017]
	BGD	5%	5%	Ann Hematol. 2021 Jul;100(7):1755-1767 [Swoboda 2021]
	Leczenie paliatywne	3%	3%	-

Ekspert	Technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		Aktualnie	W przypadku objęcia refundacją	
	[technologia najtańsza]			

\*W związku z przedstawionymi w 2023 roku wynikami badań randomizowanych, u chorych na chłoniaka Hodgkina w zaawansowanym stadium klinicznym, warto dodatkowo rozważyć:

- Alternatywą dla BV + AVD jest schemat BRECADD: podsumowanie randomizowanego badania H21 GHSG, w którym wzięło udział 1483 chorych, przedstawiono na konferencji ICML w Lugano<sup>9</sup>. Nie dość, że po 3 latach PFS u chorych leczonych BRECADD wynosiła 94.5% (99% CI 92,8% - 97.1%), to u części z chorych możliwe było zmniejszenie liczby cykli chemioterapii z 6 do 4. **Tym samym, schemat ten jest najskuteczniejszym i – co nie bez znaczenia – najbardziej efektywnym kosztowo schematem leczenia chorych na chłoniaka Hodgkina w zaawansowanym stadium klinicznym (wymaga podania 4 – 6 a nie 12 dawek Bretuksymabu Vedotyny).** Co więcej, pominięcie Bleomycyny (jak w schemacie BV + AVD) zmniejsza ryzyko toksyczności płucnej, możliwość zredukowania do 4 liczby cykli z antracyklinami – toksyczności kardiologicznej, a zredukowanie liczby dawek BV zmniejsza częstość i nasilenie polineuropatii. Z tych względów proponowałbym by przedkładając interes Polskich Pacjentów i NFZ nad interes firm farmaceutycznych umożliwić już teraz stosowanie tego schematu w ramach programu lekowego.

- Alternatywą dla BV + AVD, zwłaszcza u osób starszych powinna być możliwość zastosowania Niwolumabu w skojarzeniu z AVD (wynik randomizowanego badania SWOG, S1826 u 994 chorych chorych) przedstawione na konferencji ASCO w 2023<sup>10</sup>

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

Tabela 18. Opinia przedstawiciela organizacji pacjenckiej

Pytanie	Maria Szuba Przewodnicząca Zarządu Stowarzyszenia Przebiśniew
<b>Najbardziej dotkliwe objawy, konsekwencje ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.</b>	Chłoniak Hodgkina jest chorobą nowotworową wywodzącą się z limfocytów B. Należy do najczęstszych chorób nowotworowych u młodych dorosłych (15-35 lat) i stanowi ok. 15% wszystkich zachorowań na chłoniaki. Czynniki ryzyka zachorowania nie są do końca znane. Ryzyko zachorowania jest natomiast wyższe u osób z niedoborami odporności (HIV, osoby po przeszczepach leczone immunosupresyjnie). Chłoniak Hodgkina rozwija się zazwyczaj w węzłach chłonnych, najczęściej szyjnych. Objawem sygnalizującym jest pojawienie się węzła chłonnego, który wcześniej nie był wyczuwalny, zazwyczaj na szyi lub w okolicy nadobojczykowej. Węzeł ten jest niebolesny, twardy, a jego powiększeniu nie towarzyszy zakażenie okolicznych tkanek. Często występują objawy: gorączka powyżej 38C, obfite poty nocne, schudnięcie więcej niż 10% wagi w ciągu 6 miesięcy. Do innych objawów chłoniaka Hodgkina można zaliczyć np. ból i kaszel a także charakterystyczny ból węzłów chłonnych po spożyciu alkoholu. Dla wielu pacjentów uciążliwe objawy stanowią istotne pogorszenie jakości życia, przyczyniają się do absencji w pracy, mają często wpływ także na życie rodzinne.
<b>Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</b>	Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy medycznej, największe szanse na skuteczne wyleczenie chłoniaka Hodgkina mają chorzy w I linii leczenia. Jedną z zarejestrowanych na świecie terapii, która znacząco poprawia wyniki leczenia I linii jest wnioskowana technologia. Obecnie nie ma niestety możliwości zastosowania jej w Polsce u pacjentów w III stadium zaawansowania choroby, co stanowi niezaspokojoną potrzebę zdrowotną.
<b>Kluczowe przyczyny, dla których wnioskowana technologia we wskazaniu podanym na początku formularza:</b>	<p><b>powinna być finansowana ze środków publicznych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- terapia może przynieść poprawę skuteczności leczenia pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w I linii leczenia;</li> <li>- zgodnie z charakterystyką choroby, największą szansą na skuteczną interwencję jest zastosowanie skutecznego leczenia w I linii, w związku z czym pożądane jest zapewnienie pacjentów dostępu do optymalnego leczenia na tym etapie procesu terapeutycznego;</li> <li>- zastosowanie wnioskowanej technologii może ograniczyć konieczność stosowania leczenia kolejnych linii u niektórych pacjentów.</li> </ul> <p><b>nie powinna być finansowana ze środków publicznych:</b></p> <p>nie dotyczy</p>

<sup>9</sup>Borchmann, P., A.A. Moccia, and R. Greil. BRECADD is non-inferior to EBEACOPP in patients with advanced stage classical Hodgkin lymphoma: efficacy results of the GHSG PHASE III HD21 TRIAL. in ICML. 2023. Lugano: Hematological Oncology.

<sup>10</sup>Herrera, A.F., M. Leblanc, and R. Castellino. SWOG S1826, a randomized study of nivolumab(N)-AVD versus brentuximab vedotin(BV)-AVD in advanced stage (AS) classic Hodgkin lymphoma (HL). in ASCO. 2023. JCO.

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r.<sup>11</sup> w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu chłoniak Hodgkina są:

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

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Tabela 19. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna)	<p>(...) We wszystkich zidentyfikowanych wytycznych klinicznych w I linii leczenia HL w III/IV stopniu zaawansowania wskazywany jest schemat leczenia ABVD, a z pewnymi zastrzeżeniami również schemat eBEACOPP.</p> <p>Poza ograniczeniem wieku i międzynarodowym wynikiem prognostycznym (IPS), które w leczeniu schematem eBEACOPP powinny wynosić odpowiednio &lt;60 lat i IPS≥4, w polskich wytycznych PTOK z 2020 roku zwraca się również uwagę na większą toksyczność hematologiczną, ryzyko wtórnych zespołów mielodysplastycznych/ostrych białaczek oraz bezpłodność związaną z leczeniem schematem eBEACOPP (PTOK 2020). U osób młodych, które kwalifikują się do leczenia BEACOPP, z uwagi na chęć posiadania potomstwa zastosowanie tego schematu może nie być odpowiednie. (...) U pacjentów w wieku ≤60 lat, którzy kwalifikują się do bardziej intensywnego leczenia, można również rozważyć schemat BEACOPP o zwiększonej dawce (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna i prednizon). Wyniki kilku badań porównujących ABVD i eBEACOPP wykazały lepszą kontrolę guza przy eskalacji BEACOPP, a metaanaliza obejmująca 9993 pacjentów wykazała również znacznie lepszy OS. Jednak biorąc pod uwagę istotną toksyczność ostrą, przy takim leczeniu musi być dostępny odpowiedni nadzór i opieka lekarza. Ponadto, schematu BEACOPP nie należy stosować u pacjentów &gt;60. roku życia, ponieważ w tej grupie wiekowej obserwuje się zwiększoną śmiertelność związaną z leczeniem (EMA 2022).</p> <p>W ramach przeglądu literatury zidentyfikowano dodatkowo dane, które również 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 zwrócono także uwagę na niekorzystny wpływ na płodność związany ze stosowaniem schematu BEACOPP, a także zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów wtórnych (Engert 2009, Viviani 2011).</p> <p>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 wskazała na to, że w Polsce głównym standardem leczenia chłoniaka Hodgkina w I linii jest schemat ABVD. Według eksperta</p>	<p>Wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę jest zgodny z aktualną praktyką kliniczną w Polsce, jednak nie uwzględnia wszystkich możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych.</p>

<sup>11</sup> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-marca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-roznych-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych>

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	<p>klinicznego Prof. Lidii Gil schemat ABVD jest obecnie stosowany u 70% pacjentów, z kolei schematy ABVD/AVD i BEACOPP stosowane są obecnie u odpowiednio 15% i 10% chorych.</p> <p>W AWA Adcetris przedstawiono także liczbę dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C81 (wraz z podkodami), u których w latach 2018-2022 (dane NFZ do 10.2022 r.) zastosowano schematy: ABVD, AVD oraz BEACOPP, bez rozróżnienia na linie leczenia (...). 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.</p> <p>[REDAKTED]</p> <p>Zgodnie z wynikami analizy Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków, obejmującej pacjentów leczonych na zaawansowanego klasycznego chłoniaka Hodgkina w 13 polskich ośrodkach hematologicznych/onkologicznych odsetek pacjentów stosujących schemat ABVD wyniósł 85% (...) Schemat BEACOPP stosowany był przez 8% pacjentów. Pozostała część przyjmowała leczenie CHOP/PVAG (3%) lub leczenie paliatywne (4%) (Wróbel 2019).</p> <p>W związku z powyższym, w tym danymi zawartymi w wytycznych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, schemat BEACOPP nie będzie stanowił komparatora dla ocenianej interwencji. Badanie rejestracyjne brentuksymabu vedotin ECHELON-1 jest randomizowanym badaniem klinicznym, w ramach którego pacjenci otrzymywali schemat BV+ AVD lub schemat ABVD. <b>Biorąc pod uwagę dostępne dowody oraz aktualną praktykę kliniczną komparatorem dla brentuksymabu vedotin powinien być schemat ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna).</b></p>	

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

Wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę jest zgodny z opiniami ekspertów ankietowanych przez Agencję: prof. dr hab. n. med. Lidii Gil, Konsultantki Wojewódzkiej w dziedzinie hematologii, prof. dr hab. n. med. Jana Macieja Zauchy, Kierownika Katedry i Kliniki Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny oraz prof. dr hab. n. med. Wojciecha Jurczaka, Kierującego Pododdziałem Leczenia Nowotworów Układu Chłonnego Kliniki Onkologii Klinicznej w Krakowie, którzy wskazali schemat ABVD jako najczęściej stosowany w ocenianej populacji (67% - 85% pacjentów, zakres na podstawie otrzymanych opinii). Wszyscy eksperci w ramach aktualnie stosowanych technologii wymienili również schemat BEACOPPesc (10% - 25% pacjentów, zakres na podstawie otrzymanych opinii).

Wśród innych opcji terapeutycznych wymienionych przez ekspertów znalazły się: schemat AVD (doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) i radioterapia wskazane w opinii prof. Lidii Gil oraz BGD (bendamustyna, gemcytabina, deksametazon) i leczenie paliatywne wymienione przez prof. Jana Macieja Zauchę.

Należy zauważyć, schemat BEACOPPesc wymieniany jest również przez wytyczne kliniczne PTOK 2020, BSH 2022, konsensus Relecom 2020, panel Szwajcarii 2022 z taką samą siłą zaleceń jak ABVD, z zawężeniem do chorych <60 lat.

Prośbę o uwzględnienie schematu BEACOPP skierowano do Wnioskodawcy w piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych. W uzasadnieniu dla braku jego uwzględnienia wskazano m.in. [REDAKTED]

[REDAKTED]

Wskazano również na toksyczność schematu BEACOPP i niekorzystny wpływ na płodność. Przywołano też opinię Prof. Lidii Gil przedstawioną w AWA Adcetris 2023, w której podano, iż schemat ABVD stosowany jest obecnie u 70% pacjentów, a schemat BEACOPP u 10% pacjentów. Odniesiono się również do danych NFZ wskazujących na niewielki odsetek pacjentów stosujących powyższy schemat (szczegółowa argumentacja wnioskodawcy zawiera się w *Odpowiedź na pismo nr OT.423.1.19.2024.8.AKI* stanowiącej załącznik do niniejszej AWA).

Niemniej, zdaniem analityków Agencji, biorąc pod uwagę, że schemat BEACOPP jest aktualnie finansowany i stosowany w ocenianej populacji, co potwierdzają opinie eksperckie oraz wytyczne kliniczne, pomimo jego niewielkiego udziału w analizowanej populacji, spełnia on formalne warunki komparatora.

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

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

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

Tabela 20. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

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



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

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

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

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dokonano przeszukania baz Medline przez PubMed, EMBASE, the Cochrane Library, rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), referencji odnalezionych doniesień. Przeszukano także stronę internetową EMA oraz strony wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment), w tym NICE (National Institute for Health and Care Excellence), IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen), CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), HAS (Haute Autorité de Santé), PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) oraz Center for Reviews and Dissemination. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 23.11.2023 r.

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

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 15.04.2024 r.

W piśmie dotyczącym spełnienia wymagań minimalnych przez analizy wnioskodawcy (pismo znak: OT.423.1.19.2024.8.AKI) wskazano na brak uwzględnienia w AKL publikacji Winter 2023. Niemniej, jak wyjaśniono w odpowiedzi na powyższe pismo, retrospektywne badanie Winter 2023 dotyczyło populacji pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania klasycznego HL leczonych schematem ABVD, który stanowi komparator dla ocenianej interwencji, tym samym nie spełnia kryteriów włączenia do analiz<sup>12</sup>.

Podsumowując, w wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli nowych publikacji, które spełniałyby kryteria włączenia do raportu.

<sup>12</sup> Wnioskodawca, biorąc pod uwagę, iż w opisie badania Winter 2023 odniesiono się do wyników badania ECHELON-1, w którym porównywano schemat A+AVD z ABVD dodatkowo przedstawił jego wyniki w ramach przekazanych uzupełnień (Odpowiedź na pismo nr OT.423.1.19.2024.8.AKI stanowiącej załącznik do niniejsze AWA).

### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, randomizowane, przeprowadzone metodą grup równoległych badanie III fazy ECHELON-1 dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotyny (A) w skojarzeniu z AVD (doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) (A+AVD) w I linii leczenia pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w III i IV stadium zaawansowania, w porównaniu do schematu ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna).

Wyniki badania ECHELON-1 przedstawiono na podstawie 4 publikacji tj. Ansell 2022, Connors 2018, Straus 2020, Straus 2021 oraz raportów EMA z 2019 i 2023 roku (aktualizacja). W głównej publikacji badania ECHELON-1, tj. Connors 2018 przedstawiono wyniki leczenia dla 2-letniego okresu obserwacji. W pozostałych publikacjach raportowano wyniki dla części punktów końcowych również dla 3-, 5- i 6-letniego okresu obserwacji. W raporcie EMA z 2023 przedstawiono dodatkowo wyniki dla przeżycia całkowitego dla 8-letniej obserwacji.

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

W wyniku przeglądu nie odnaleziono żadnych badań typu Real-World Evidence (RWE) obejmujących pacjentów leczonych brentuksymabem vedotin w skojarzeniu z chemioterapią z powodu HL wyłącznie w III stadium zaawansowania choroby lub badań, w których wyniki dla populacji w III stadium zaawansowania HL byłyby przedstawione oddzielnie. Niemniej jednak, zdecydowano przedstawić wyniki dwóch retrospektywnych badań rzeczywistej praktyki klinicznej:

- Bowers 2023, obejmujące pacjentów z klasycznym HL, niezależnie od stopnia zaawansowania HL i występowania chorób współistniejących, którego celem była ocena występowania neuropatii obwodowej, sposobu modyfikacji leczenia A+AVD w celu złagodzenia neuropatii oraz wpływu tych modyfikacji na wyniki leczenia,
- Steiner 2023, obejmujące pacjentów z klasycznym HL w III i IV stadium zaawansowania, które miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia schematem A+AVD, w tym zredukowaną dawką brentuksymabu vedotin, w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Skrótowną charakterystykę i opis wyników przeglądu Dalal 2020 oraz badań Bowers 2023 i Steiner 2023 przedstawiono w komentarzu do niniejszej AKL. Pełny opis powyższych doniesień zawiera się w rozdz. 6.3.1 i 6.3.2. AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badanie ECHELON-1 stanowi wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą grup równoległych, w którym oceniano brentuksymab vedotin w skojarzeniu z AVD (A+AVD) w porównaniu do schematu ABVD. Populację włączoną do badania stanowiły osoby dorosłe ( $\geq 18$  lat) z histologicznie potwierdzonym zaawansowanym chłoniakiem Hodgkina w III lub IV stadium zaawansowania. Pacjenci nie byli wcześniej leczeni chemioterapią systemową ani radioterapią. Stan sprawności pacjentów wynosił 0-2 wg skali ECOG. Ogółem, do badania włączono 1334 pacjentów, przy czym 483 w III stadium zaawansowania choroby (36%).

*Mediana czasu obserwacji wynosiła od 24,6 miesięcy (Connors 2018) do 73,0 miesięcy (Ansell 2022). Leczenie (w tym chemioterapia lub radioterapia) było kontynuowane do czasu wystąpienia zgonu lub zakończenia badania. Pacjenci byli monitorowani w zakresie przeżycia do momentu wystąpienia zgonu lub przez minimum 5 lat po randomizacji ostatniego pacjenta. W raporcie EMA z 2023 r. przedstawiono dodatkowo wyniki dla OS dla 8-letniej obserwacji.*

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

**Tabela 21. Skrótowa charakterystyka badania ECHELON-1 włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>ECHELON-1</b> (Ansell 2022, Connors 2018, Straus 2020, Straus 2021, Evens 2022 oraz raporty EMA z 2019 i 2023 r., ChPL Adcetris)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Millennium Pharmaceuticals – (spółka zależna od Takeda Pharmaceuticals oraz Seattle Genetics)</p>	<p><u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe (218 ośrodków), międzynarodowe (w tym w Polsce), otwarte (lekarze i pacjenci byli świadomi przydziału do grup leczenia), randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą grup równoległych, III fazy.</p> <p><u>Hipoteza:</u> superiority.</p> <p><u>Randomizacja:</u> 1:1 ze stratyfikacją ze względu na region zamieszkania (Ameryka vs. Europa vs. Azja) oraz Międzynarodowy Wskaźnik Progностyczny IPS (niskie ryzyko 0-1 vs. pośrednie ryzyko 2-3 vs. wysokie ryzyko 4-7).</p> <p><u>Analiza danych:</u> ITT (analiza skuteczności, populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem), per protocol (analiza bezpieczeństwa, wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonego leczenia)</p> <p><u>Mediana czasu obserwacji:</u> raportowano wyniki dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mediany 2-letniej (24,6 mies., zakres: 0; 49,3 mies.),</li> <li>• mediany 3-letniej;</li> <li>• mediany 6-letniej (73 mies. (95% CI: 72,3; 73,6), zakres: 0; 100,6).</li> <li>• mediany ok. 7,5 letniej (dane OS – na podstawie raportu EMA 2023)</li> </ul> <p>Pacjenci byli monitorowani w zakresie przeżycia do momentu wystąpienia zgonu lub przez minimum 5 lat po randomizacji ostatniego pacjenta.</p> <p><u>Interwencja badana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brentuksymab wedotyny, (A) 1,2 mg/kg (masy ciała) + AVD (doksorubicyna 25 mg/m<sup>2</sup> (pow. ciała), winblastyna 6 mg/m<sup>2</sup> (pow. ciała) i dakarbazyna 375 mg/m<sup>2</sup> (pow. ciała)).</li> </ul> <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ABVD: bleomycyna 10 mg/m<sup>2</sup> (pow. ciała), doksorubicyna 25 mg/m<sup>2</sup> (pow. ciała), winblastyna 6 mg/m<sup>2</sup> (pow. ciała) i dakarbazyna 375 mg/m<sup>2</sup> (pow. ciała).</li> </ul> <p>Pacjenci przyjmowali leki dożylnie w dniach 1. i 15.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>wiek ≥18 lat;</i></li> <li>• <i>histologicznie potwierdzone rozpoznanie klasycznego chłoniaka Hodgkina w III lub IV stadium zaawansowania (zgodnie z 4-stopniową skalą Ann Arbour), zgodnie z aktualną klasyfikacją WHO;</i></li> <li>• <i>brak wcześniejszego leczenia systemowego chemioterapią czy radioterapią,</i></li> <li>• <i>stan sprawności ≤2 punktów według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG);</i></li> <li>• <i>odpowiednie parametry laboratoryjne, tj. bezwzględna liczba neutrofilii ≥1500/mm<sup>3</sup>, liczba płytek krwi ≥75 000/mm<sup>3</sup>, poziom hemoglobiny ≥8 g/dL (z wyjątkiem pacjentów z zajęciem szpiku);</i></li> <li>• <i>odpowiednie poziomy markerów czynności wątroby, tj. stężenie bilirubiny całkowitej &lt;1,5-krotność górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta) i aktywność aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparaginianowej &lt;3-krotność górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zajęciem wątroby);</i></li> <li>• <i>odpowiednie poziomy markerów czynności nerek tj. poziom kreatyniny w surowicy &lt;2,0 mg/dL (177 μmol/L); klirens kreatyniny lub obliczony klirens kreatyniny &gt;40 ml/min; lub oba).</i></li> </ul> <p><u>Wybrane kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>chłoniak Hodgkina z przewagą limfocytów guzkowych;</i></li> <li>• <i>obwodowa neuropatia czuciowa lub ruchowa;</i></li> <li>• <i>znana choroba mózgu lub meningokokowa (niezależnie od etiologii), w tym objawy postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej;</i></li> <li>• <i>pojemność dyfuzyjna płuc &gt;25% niższa niż przewidywana wartość w zakresie normy;</i></li> <li>• <i>wcześniejsze leczenie chemioterapią immunosupresyjną, radioterapią lub immunoterapią w ciągu 12 tyg. przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku;</i></li> <li>• <i>aktywna ogólnoustrojowa infekcja wirusowa, bakteryjna lub grzybicza wymagające antybiotykoterapii ogólnoustrojowej w ciągu 2 tyg. przed pierwszą dawką badanego leku;</i></li> <li>• <i>istotne zaburzenia układu sercowo-naczyniowego do 6 miesięcy przed przyjęciem pierwszej dawki leku.</i></li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A+AVD: N=664, w tym 237 w III stadium zaawansowania (36%),</li> <li>• ABVD: N=670, w tym 246 w III stadium zaawansowania (37%)</li> </ul> <p><u>Charakterystyka pacjentów ogółem włączonych do badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A+AVD: <ul style="list-style-type: none"> <li>– poziom sprawności wg skali ECOG: 0 (n=376, 57%), 1 (n=259, 39%), 2 (n=28, 4%);</li> <li>– mediana wieku: 35 lat (18-82);</li> <li>– stadium zaawansowania w momencie rozpoznania (według klasyfikacji Ann Arbor): stadium II (&lt;1%), stadium III (36%), stadium IV (64%).</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mPFS – zmodyfikowany czas przeżycia wolnego od progresji według niezależnego ośrodka kontrolnego (NKO);</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe wybrane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS – przeżycie całkowite;</li> <li>• PFS – przeżycie wolne od progresji</li> <li>• EFS – przeżycie wolne od zdarzeń;</li> <li>• DFS – przeżycie wolne od choroby;</li> <li>• ORR – odsetek ogólnej odpowiedzi;</li> <li>• DOR – czas trwania odpowiedzi;</li> <li>• CR – odsetek pacjentów z całkowitą remisją/odsetek odpowiedzi całkowitej na leczenie;</li> <li>• odsetek negatywnych wyników w drugim cyklu PET;</li> <li>• jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL),</li> <li>• profil bezpieczeństwa</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>każdego 28-dniowego cyklu leczenia. Brentuksymab wedotyny był podawany we wlewie dożylnym trwającym 30 minut zaczynając od 1. godziny po podaniu leków AVD.</p> <p>Mediana liczby otrzymanych cykli leczenia wyniosła 6 cykli (zakres od 1 do 6 cykli).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ABVD: <ul style="list-style-type: none"> <li>– poziom sprawności wg skali ECOG: 0 (n=378, 57%), 1 (n=262, 39%), 2 (n=26, 4%);</li> <li>– mediana wieku: 37 lat (18-83);</li> <li>– stadium zaawansowania w momencie rozpoznania (według klasyfikacji Ann Arbor): stadium II (0%), stadium III (37%), stadium IV (63%);</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Charakterystyka pacjentów w III stopniu zaawansowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A+AVD: <ul style="list-style-type: none"> <li>– poziom sprawności wg skali ECOG: brak danych;</li> <li>– mediana wieku: 33,0 lata (18; 79)</li> </ul> </li> <li>• ABVD: <ul style="list-style-type: none"> <li>– poziom sprawności wg skali ECOG: brak danych;</li> <li>– mediana wieku: 35,0 lat (18; 80).</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Subpopulacja pacjentów w wieku ≥60 r.ż. w III stadium zaawansowania:</u> A+AVD N=31; ABVD N=34</p>	

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

Jak wskazano w raporcie EMA 2023, wyjściowa charakterystyka pacjentów w subpopulacjach pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania była zrównoważona między grupami A+AVD i ABVD oraz porównywalna z populacją ITT badania.

Szczegółową charakterystykę pacjentów z III stadium zaawansowania HL włączonych do badania ECHELON-1 przedstawiono na podstawie danych z raportu EMA (EMA 2019) w rozdz. 4.2.1.4.2 AKL wnioskodawcy.

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

**Tabela 22 Charakterystyka analizowanych punktów końcowych w badaniu ECHELON-1 (Źródło: AKL wnioskodawcy)**

Odpowiedź	Definicja
<b>Zmodyfikowany czas przeżycia wolnego od progresji (mPFS)</b>	<i>Zmodyfikowany czas przeżycia wolny od progresji (mPFS) według niezależnego ośrodka kontrolnego (NKO), definiowany jako czas od randomizacji do progresji choroby, zgonu lub uzyskania niepełnej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu według NKO, po którym wdrożono dalsze leczenie przeciwnowotworowe. Czasem wystąpienia zmodyfikowanego zdarzenia była data wykonania pierwszego badania PET po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu, które wykazało brak całkowitej odpowiedzi klinicznej, definiowany jako stopień 3 i wyższy według kryteriów z Deauville.</i>
<b>Przeżycie wolne od progresji (PFS)</b>	<i>Zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu.</i>
<b>Przeżycie całkowite (OS)</b>	<i>Przeżycie całkowite zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.</i>
<b>Odpowiedź na leczenie</b>	<p><i>Odpowiedź na leczenie oceniano w badaniu ECHELON-1 za pomocą kryteriów odpowiedzi dla chłoniaka złośliwego (ang. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma) (Cheson 2007). Szczegóły przedstawiono w odp. wnioskodawcy na niespełnienie wymagań minimalnych str. 26.</i></p> <p><i>W ramach odpowiedzi na leczenie analizowano uzyskanie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• całkowitej odpowiedzi (CR) – całkowity zanik wszystkich wykrywalnych objawów klinicznych choroby i objawów związanych z chorobą, jeśli występowały przed terapią.</li> <li>• częściowej odpowiedzi (PR)* – regresja choroby mierzalnej i brak nowych zajętych chorobowo miejsc;</li> <li>• obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) stanowi sumę całkowitej (CR) oraz częściowej (PR) odpowiedzi na leczenie.</li> </ul> <p><i>Wynik w skali Deauville – pozytonowa tomografia emisyjna (PET) była wykonywana w trakcie kwalifikacji, pod koniec 2. cyklu leczenia i pod koniec leczenia. Wyniki pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) przeprowadzonej pod koniec drugiego 28-dniowego cyklu leczenia (określanej dalej jako PET2) zadecydowały o ewentualnym przejściu na alternatywną terapię pierwszego rzutu według uznania lekarza prowadzącego u pacjentów z wynikiem w skali Deauville wynoszącym 5.</i></p> <p><i>Skala Deauville to 5-punktowa skala, w której wyższe wyniki wskazują na większy wychwyty 18F-fluorodeoksyglukozy w miejscach zajętych w PET. Wynik 1 oznacza brak wychwyty, wynik 2 - wychwyty w początkowym miejscu, który jest mniejszy lub równy wychwyty w śródpiersiu, wynik 3 - wychwyty w początkowym miejscu, który jest większy niż wychwyty w śródpiersiu, ale mniejszy niż lub równy wychwyty w</i></p>

Odpowiedź	Definicja
	w wątrobie, wynik 4 - wychwyty w początkowym miejscu, który jest umiarkowanie zwiększony w porównaniu z wychwytem w wątrobie, a wynik 5 - znacznie zwiększony wychwyty w dowolnym miejscu lub wychwyty w nowym miejscu choroby. Tomografia komputerowa była wykonywana w trakcie kwalifikacji, pod koniec 2 cykli leczenia, po podaniu ostatniej dawki w zaplanowanym cyklu leczenia i podczas okresu monitorowania (co 3 miesiące przez pierwszy rok i później co 6 miesięcy).

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

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

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

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

**Tabela 23 Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu ECHELON-1**

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

Ponadto, w odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przeprowadził ocenę jakości badania ECHELON-1 zgodnie z narzędziem RoB 2. Badanie ECHELON-1 oceniono jako niosące pewne ryzyko popełnienia błędu systematycznego w zakresie każdego z czterech podstawowych punktów końcowych uwzględnionych w AKL: mPFS, OS, PFS i ORR. W przypadku OS ocenę obniżono w domenie *Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji*, natomiast dla pozostałych punktów końcowych w domenach: *Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji* oraz *Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego*, co wynika przede wszystkim z braku zaślepienia uczestników i badaczy badania Echelon-1.

Wnioskodawca dokonał również oceny jakości przeglądu systematycznego Dalal 2020 z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Zgodnie z oceną wnioskodawcy przegląd Dalal 2020 charakteryzuje się krytycznie niską oceną. Punkty odjęto m.in. z powodu: braku wyraźnego wyjaśnienia dotyczącego typów badań włączonych do przeglądu, braku listy wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem, braku odpowiedniej techniki oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu, braku informacji na temat powtórzenia procesu ekstrakcji danych, brak opisu źródeł finansowania poszczególnych badań, braku oceny potencjalnego wpływu ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki przeglądu.

Wyniki przeprowadzonej oceny jakości badań są zgodne z oceną analityków Agencji.

Szczegółową ocenę wiarygodności włączonych badań przeprowadzoną przez Wnioskodawcę przedstawiono w aneksie 4.2.1.2. AKL Wnioskodawcy oraz uzupełnieniu analiz stanowiącym odpowiedź na pismo nr OT.423.1.19.2024.8.AKL w sprawie wymagań minimalnych.

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

- W niniejszej analizie klinicznej wyniki skuteczności przedstawiono zarówno w populacji ITT badania, jak i dla podgrupy pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w III stadium zaawansowania, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem. Z racji tego, że badanie ECHELON-1 nie zostało zaprojektowane w celu

oceny efektów leczenia we wnioskowanej podgrupie w III stadium zaawansowania, przez co wielkość efektów jest niepewna, zdecydowano się na przedstawienie wyników w obu populacjach chorych (...).

W głównej publikacji do badania ECHELON-1 tj. Connors 2018 nie przedstawiono oddzielnych wyników dla pacjentów w III stadium zaawansowania HL, z wyjątkiem przedstawionej analizy subgrup pacjentów (w tym w III i IV stadium zaawansowania) dla pierwszorzędowego punktu końcowego badania (zmodyfikowane PFS). Wyniki skuteczności z uwzględnieniem omawianej populacji chorych przedstawiono częściowo w pozostałych pięciu publikacjach. Nie odnaleziono wszystkich raportowanych w badaniu ECHELON-1 wyników dla populacji w III stadium zaawansowania HL. Skuteczność przedstawiono w oparciu o następujące punkty końcowe: zmodyfikowane PFS (mPFS), PFS, OS i odpowiedź na leczenie wg kryteriów odpowiedzi dla chłoniaka złośliwego (ang. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma).

- Jednym z ograniczeń analizy jest również brak danych dotyczących jakości życia pacjentów z HL w III stadium zaawansowania (w badaniu ECHELON-1 jakość życia związana ze zdrowiem stanowiła drugorzędowy punkt końcowy, jednak nie odnaleziono wyników jakości życia dla analizowanej subpopulacji pacjentów, tj. w III stadium zaawansowania HL).
- (...) badanie kliniczne ECHELON-1 charakteryzuje się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego. Głównymi ograniczeniami były: brak informacji o sposobie randomizacji, brak zaślepienia badaczy i pacjentów oraz selektywne raportowanie. Zagregowane dane dotyczące wyników skuteczności były jednak zaślepienie dla zespołu sponsora, lekarzy i pacjentów w czasie trwania badania. Niezależny panel ekspertów (IRF, ang. independent review facility) był zaślepiony na przydział do grup badanych.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:**

- Badanie ECHELON-1 nie zostało zaprojektowane w celu wykazania istotnych statystycznie różnic w poszczególnych podgrupach pacjentów. Ponadto randomizacja nie została przeprowadzona ze stratyfikacją ze względu na stadium zaawansowania czy też wiek pacjentów (w badaniu chorych stratyfikowano tylko ze względu na region zamieszkania oraz Międzynarodowy Wskaźnik Progностyczny IPS).
- W badaniu ECHELON-1 wyniki dotyczące I-rzędowego punktu końcowego tj. mPFS ocenianego według niezależnego ośrodka kontrolnego raportowano dla mediany okresu obserwacji wynoszącej ok. 2 lata. Natomiast wyniki dotyczące skuteczności raportowane w ramach dłuższych okresów obserwacji obejmowały OS oraz PFS. Należy przy tym zaznaczyć, że PFS stanowił eksploracyjny punkt końcowy badania ECHELON-1 a jego ocena dokonywana była przez badaczy.
- W badaniu ECHELON-1 brak jest szczegółowych danych dot. subpopulacji w III stopniu zaawansowania dotyczących rodzaju kolejnych terapii zastosowanych u pacjentów po progresji, rodzaju leczenia wspomagającego oraz danych dot. stosowania leczenia czynnikami wzrostu – dane te przedstawiono jedynie dla populacji ogólnej włączanej do badania, czyli szerszej niż wnioskowana.
- Brak jest danych dotyczących stopnia zaawansowania choroby według skali ECOG w podgrupie pacjentów w III stadium cHL.

#### **4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

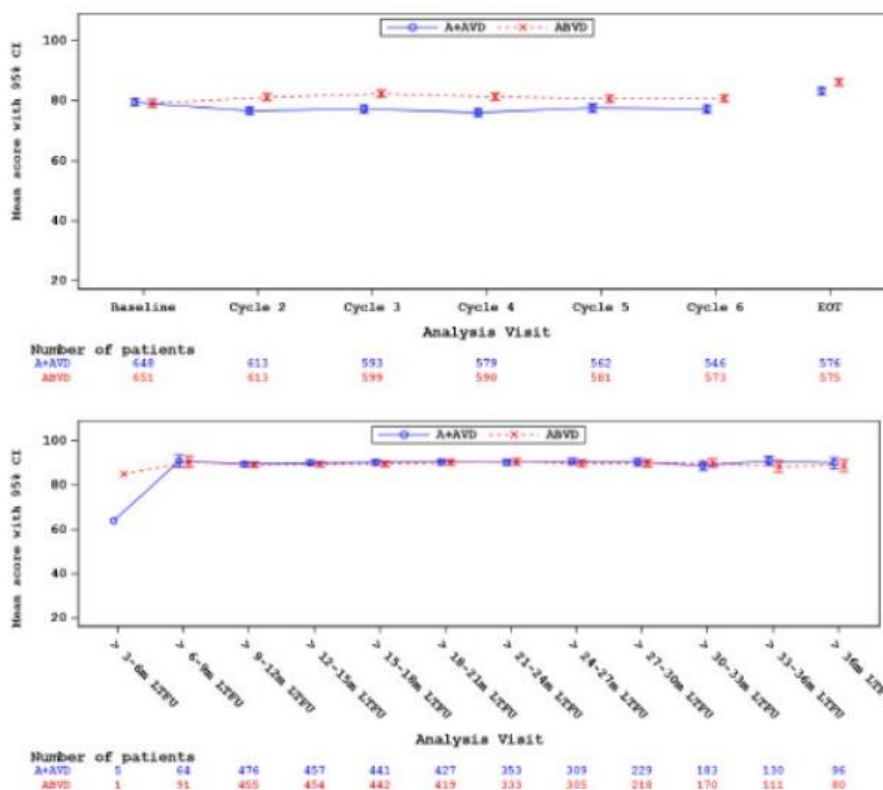
##### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdz. 9 AKL wnioskodawcy):**

- do przeglądu systematycznego włączono jedno randomizowane badanie kliniczne ECHELON-1 dotyczące pierwszej linii leczenia pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w III lub IV stadium zaawansowania za pomocą brentuksymabu vedotin w skojarzeniu z AVD (doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) w porównaniu ze schematem ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna). Ograniczona liczba zidentyfikowanych badań może być spowodowana rzadkością występowania choroby.
- Jednym z ograniczeń analizy jest również brak danych dotyczących jakości życia pacjentów z HL w III stadium zaawansowania (w badaniu ECHELON-1 jakość życia związana ze zdrowiem stanowiła drugorzędowy punkt końcowy, jednak nie odnaleziono wyników jakości życia dla analizowanej subgrupy pacjentów, tj. w III stadium zaawansowania HL).

**Komentarz Agencji:** W uzupełnieniu analiz stanowiącym odpowiedź wnioskodawcy na pismo w sprawie wymagań minimalnych przedstawiono wyniki dotyczące jakości życia w populacji ITT badania ECHELON-1 (III, jak i IV stadium choroby) zidentyfikowane w raporcie EMA 2023 (Assessment report).

Dane z raportu EMA wskazały, że dla pierwotnej daty odcięcia danych tj. przy medianie okresu obserwacji wynoszącej ok. 2 lata nie wykazano klinicznie istotnej różnicy między dwoma ramionami badania w poprawie jakości życia wg kwestionariusza Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów (EORTC-QLQ-C30)<sup>13</sup>.

Uzyskane dane, w tym dane dla dłuższych okresów obserwacji przedstawiono na poniższych wykresach (w raporcie EMA nie przedstawiono szczegółowego omówienia uzyskanych wyników)



**Rysunek 2. Średnie wyniki EORTC-QLQ-C30 w czasie (populacja ITT) w badaniu ECHELON-1 (EMA 2023)**

Szczegółowy opis danych dotyczących jakości życia podanych w raporcie EMA 2023 zawarto w uzupełnieniu analiz stanowiącym odpowiedź wnioskodawcy na pismo nr OT.423.1.19.2024.8.AKL w sprawie wymagań minimalnych (uwaga 9.)

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:**

- W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczących wyłącznie pacjentów z chłoniakiem w III stopniu zaawansowania leczonych A+AVD.

Niemniej, do przeglądu wnioskodawcy włączono dwa badania retrospektywne - Steiner 2023 i Bowers 2023, w których uwzględniono dane dotyczące efektywności schematu A+AVD raportowane w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Do badania Steiner 2023 włączono 27% pacjentów w III stadium zaawansowania choroby. Natomiast w badaniu Bowers 2023 analiza obejmowała 92% pacjentów w zaawansowanym stadium choroby, tj. III i IV, przy czym nie podano szczegółowych odsetków dla poszczególnych stadiów.

- Zgodnie z otrzymanymi opiniami eksperckimi schemat ABVD, uwzględniony w AKL wnioskodawcy jako komparator, stanowi najczęściej aktualnie stosowaną opcję terapeutyczną we wnioskowanym

<sup>13</sup> na podstawie MCID (minimalna klinicznie istotna różnica) wynoszącej 0,07 ustalonej dla wyniku TTO (normy brytyjskie).



wskazaniu. Jednocześnie jako drugą terapię pod względem częstości stosowania eksperci wymieniają schemat BEACOPPesc. Schemat BEACOPP jest też wymieniany m.in. przez wytyczne kliniczne PTOK 2020. Ponadto, biorąc pod uwagę, że schemat BEACOPP jest aktualnie finansowany ze środków NFZ, pomimo jego niewielkiego udziału w analizowanej populacji, powinien zostać uwzględniony jako komparator w przedmiotowej AKL.

- Z AKL wnioskodawcy wykluczono publikację Evens 2022, w której przedstawiono analizę wyników badania ECHELON-1 obejmującą populację osób starszych, tj. w wieku 60-88 lat. Jako powód odrzucenia wskazano: *Tylko podgrupa osób starszych (60-88 lat)*.

Zdaniem analityków, ze względu na ograniczenia stosowania części schematów leczenia w populacji osób starszych oraz fakt, iż cHL u starszych pacjentów wiąże się z gorszymi wynikami choroby na co wskazują wytyczne kliniczne, powyższe dane powinny zostać przedstawione w ramach AKL. Należy przy tym zauważyć, iż w odniesieniu do skuteczności, w publikacji Evens 2022 przedstawiono m.in. odrębne dane dla subpopulacji w III stadium zaawansowania.

Podsumowanie wybranych wyników raportowanych w publikacji Evens 2022 zostało przedstawione przez analityków Agencji w rozdz. 4.2.3.1.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W poniższych rozdziałach w ramach oceny skuteczności odrębnie przedstawiono wyniki badania ECHELON-1 dla pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w III stadium zaawansowania choroby (populacja zgodna z wnioskowanym wskazaniem). W zakresie analizy skuteczności wyniki dla omawianej subpopulacji przedstawiono w odniesieniu do punktów końcowych tj. zmodyfikowany PFS (mPFS), PFS, OS i odpowiedź na leczenie wg kryteriów odpowiedzi dla chłoniaka złośliwego, ze względu na dostępność opublikowanych danych.

Ponadto, biorąc pod uwagę, iż badanie ECHELON-1 nie zostało zaprojektowane w celu oceny efektów leczenia w poszczególnych podgrupach pacjentów, dodatkowo dla pierwszorzędowego punktu końcowego tj. zmodyfikowane PFS (mPFS) oraz dla PFS, OS przedstawiono dla populacji szerszej zarówno w III, jak i IV stadium choroby.

W ocenie bezpieczeństwa wyniki przedstawiono dla populacji szerszej zarówno w III, jak i IV stadium choroby oraz oddzielnie dla subpopulacji w III stopniu zaawansowania.

W niniejszej analizie wyniki przedstawiono dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji dla danego punktu końcowego. Wyniki, które osiągnęły istotność statystyczną oznaczono pogrubioną czcionką.

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### **Wyniki dla podgrupy pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w III stopniu zaawansowania – badanie ECHELON-1**

###### **Przeżycie całkowite (OS)**

W badaniu ECHELON-1 dla mediany okresu obserwacji wynoszącej ok. 6 lat w grupie A+AVD w porównaniu do ABVD nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie ryzyka zgonu. Mediana OS nie została osiągnięta w żadnym z ramion.

Dodatkowo w raporcie EMA 2023, przedstawiono wyniki analizy opisowej przeprowadzonej przy użyciu danych dla mediany obserwacji dla całkowitego czasu przeżycia wynoszącej ponad 7 lat, tj. ok. 88 mies.

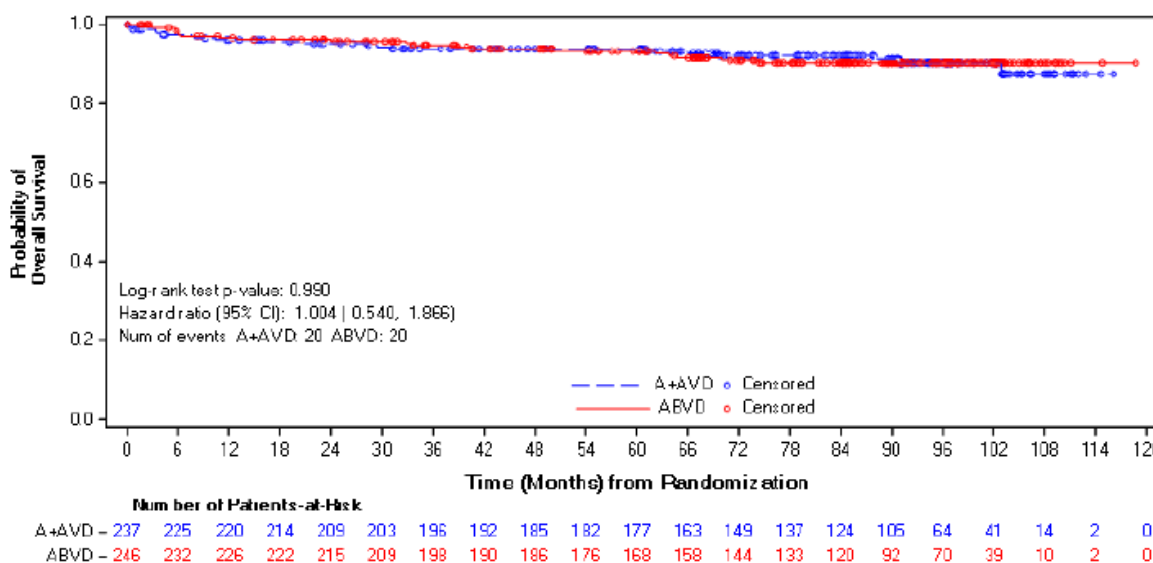
Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej ok. 7,5 roku, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie ryzyka zgonu między grupą pacjentów leczonych A+AVD w porównaniu z grupą leczonych ABVD.

Szczegóły zaprezentowano w tabeli i na krzywej Kaplana-Meiera poniżej.

**Tabela 24 Wyniki analizy skuteczności, przeżycie całkowite porównanie A+AVD vs. ABVD dla 6-letniej mediany okresu obserwacji – subpopulacja w III stadium zaawansowania HL, badanie ECHELON-1**

Punkt końc.	Źródło	Mediana okresu obserwacji	A+AVD N=237	ABVD N=246	A+AVD N=237	ABVD N=246	A+AVD vs. ABVD	
			Mediana OS (95% CI)		Zgony, n (%)		HR (95% CI)	p
OS	Ansell 2022,	73,0 mies. (73 mies.: zakres: 0; 100,6)	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)	17,2 (7,2)	20 (8,1)	0,863 (0,452; 1,648)	b.d.
	EMA 2023	ok. 90 mies.	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)	20 (8,4)	20 (8,1)	1,004 (0,540; 1,866)	0,99

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



**Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS): A+AVD vs. ABVD, ok. 7,5-letnia mediana okresu obserwacji, subpopulacja w III stadium zaawansowania HL - badanie ECHELON-1 (źródło: EMA 2023)**

Szczegółowe dane dotyczące OS, w tym dane dla krótszych okresów obserwacji zawiera AKL wnioskodawcy w rozdz. 4.3.1.3.

**Zmodyfikowany czas przeżycia wolnego od progresji (mPFS) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)**

W ciągu 2-letniego okresu obserwacji, nie odnotowano IS różnic pomiędzy leczeniem A+AVD w porównaniu z ABVD w zakresie redukcji ryzyka progresji choroby, zgonu lub uzyskania niepełnej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu (mPFS – I. rzędowy punkt końcowy). Mediana mPFS wyniosła 48,2 mies. w grupie interwencji, przy czym nie została osiągnięta grupie AVD. Nie raportowano danych dotyczących mPFS dla dłuższych okresów obserwacji.

W odniesieniu do PFS, przy 6-letniej medianie okresu obserwacji wykazano IS większą (o ok. 40%) redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie A+AVD vs. ABVD. Mediana PFS nie została osiągnięta w żadnej grupie pacjentów.

Szczegóły przedstawiają poniższe tabele.

**Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności, mPFS: A+AVD vs. ABVD, w populacji pacjentów w III stadium zaawansowania HL – badanie ECHELON-1**

Punkt końcowy	Źródło	Mediana okresu obserwacji	A+AVD N=237	ABVD N=246	A+AVD N=237	ABVD N=246	A+AVD vs. ABVD	
			Zgon, progresja choroby lub uzyskanie niepełnej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia I. rzutu, n (%)		Mediana, m-ce (95% CI)		HR (95% CI)	p
mPFS*	Connors 2018	24,6 mies., (0; 49,3)	40 (16,9)	43 (17,5)	48,2 (48,2; NE)	NE (48,2; NE)	0,922 (0,599; 1,419)	0,712

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

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

**Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności, PFS: A+AVD vs. ABVD, w populacji pacjentów w III stadium zaawansowania HL – badanie ECHELON-1**

Punkt końcowy	Źródło	Mediana okresu obserwacji	A+AVD N=237	ABVD N=246	A+AVD N=237	ABVD N=246	A+AVD vs. ABVD	
			Zgon lub progresja choroby, n (%)		Mediana, m-ce (95% CI)		HR (95% CI)	p
PFS*	Ansell 2022, EMA 2023	72,6 mies., (zakres: b.d.)	33 (13,9)	54 (22,0)	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)	<b>0,603 (0,391; 0,93)</b>	<b>0,021</b>

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

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

Szczegółowe dane dotyczące PFS, w tym dane dla krótszych okresów obserwacji zawiera AKL wnioskodawcy w rozdz. 4.3.1.1. i 4.3.1.2.

### Odpowiedź na leczenie

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

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

**Tabela 27 Wyniki analizy skuteczności, odpowiedź na leczenie A+AVD vs. ABVD w subpopulacji pacjentów w III stadium zaawansowania HL**

Punkt końcowy	Źródło	A+AVD N = 237 n (%)	ABVD N = 246 n (%)	A+AVD vs. ABVD			
				RR (95% CI)	P	RD (95% CI)	p
CR na zakończenie leczenia przypisanego w randomizacji	EMA 2023	189 (79,7)	183 (74,4)	1,07 (0,97; 1,18)	0,162	0,05 (-0,02; 0,13)	0,160
CR na zakończenie leczenia pierwszego rzutu		189 (79,7)	184 (74,6)	1,07 (0,97; 1,17)	0,195	0,05 (-0,03; 0,12)	0,193
ORR na zakończenie leczenia przypisanego w randomizacji		206 (86,9)	205 (83,3)	1,04 (0,97; 1,12)	0,268	0,04 (-0,03; 0,10)	0,267
Negatywne wyniki badania PET na zakończenie 2. cyklu leczenia		209 (88,2)	219 (89,0)	0,99 (0,93; 1,06)	0,772	-0,01 (-0,07; 0,05)	0,772



Punkt końcowy	Źródło	A+AVD N = 237 n (%)	ABVD N = 246 n (%)	A+AVD vs. ABVD			
				RR (95% CI)	P	RD (95% CI)	p
Wynik w skali Deauville <sup>^</sup> ≤2 na zakończenie leczenia pierwszego rzutu		207 (87,3)	204 (82,9)	1,05 (0,98; 1,13)	0,173	0,04 (-0,02; 0,11)	0,171

\*

<sup>^</sup> skala Deauville to 5-punktowa skala, w której wyższe wyniki wskazują na większy wychwyty 18F-fluorodeoksyglukozy w miejscach zajętych w PET. Wynik 1 oznacza brak wychwyty, wynik 2 - wychwyty w początkowym miejscu, który jest mniejszy lub równy wychwyty w śródpiersiu, wynik 3 - wychwyty w początkowym miejscu, który jest większy niż wychwyty w śródpiersiu, ale mniejszy niż lub równy wychwyty w wątrobie, wynik 4 - wychwyty w początkowym miejscu, który jest umiarkowanie zwiększony w porównaniu z wychwytem w wątrobie, a wynik 5 - znacznie zwiększony wychwyty w dowolnym miejscu lub wychwyty w nowym miejscu choroby

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

### **Wyniki dla populacji ITT badania tj. dla pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w III lub IV stadium zaawansowania – badanie ECHELON-1**

#### **Przeżycie całkowite (OS)**

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

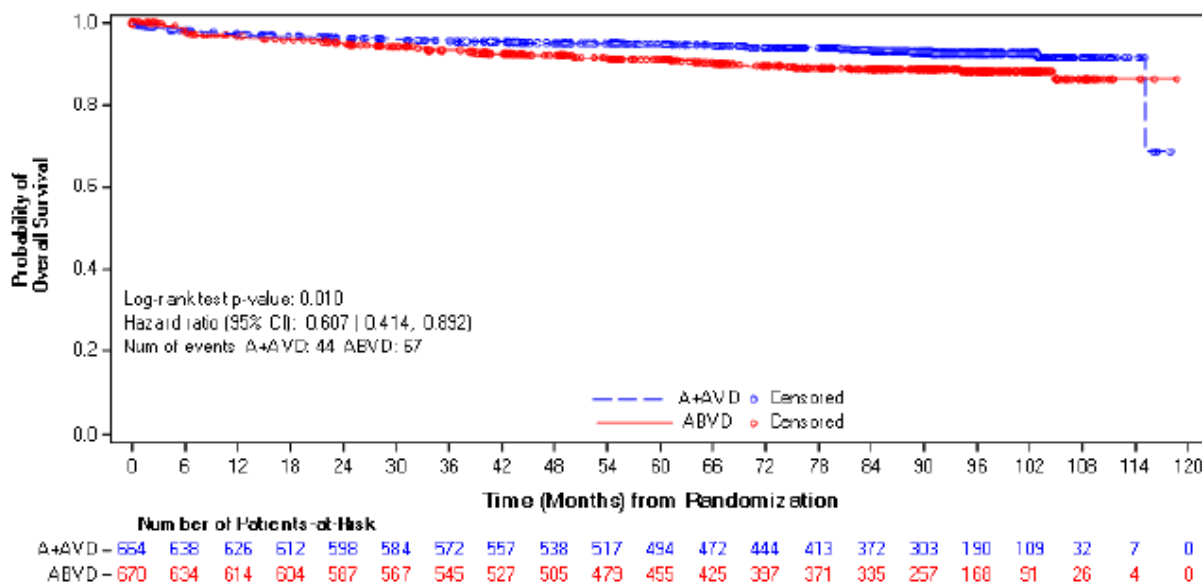
Dodatkowo w raporcie EMA 2023, przedstawiono wyniki analizy opisowej przeprowadzonej przy użyciu danych dla mediany obserwacji dla całkowitego czasu przeżycia wynoszącej ponad 7 lat, tj. ok. 88 mies. W ramach powyższej analizy wykazano IS wyższą redukcję ryzyka zgonu (o 39%) w grupie pacjentów leczonych A+AVD w porównaniu z grupą leczonych ABVD.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 28. Wyniki analizy skuteczności, przeżycie całkowite porównanie A+AVD vs. ABVD dla 6-letniej i ponad 7-letniej mediany okresu obserwacji – populacja ITT, badanie ECHELON-1**

Punkt końcowy	Źródło	Mediana okresu obserwacji	A+AVD N=664	ABVD N=670	A+AVD N=664	ABVD N=670	A+AVD vs. ABVD	
			Mediana OS (95% CI)		Zgony, n (%)		HR (95% CI)	p
OS	Ansell 2022	73,0 mies. (zakres: 0; 100,6)	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)	39 (5,9)	64 (9,6)	<b>0,59</b> <b>(0,40; 0,88)</b>	<b>0,009</b>
	EMA 2023	ok. 88 mies.	NE (115,1; NE)	NE (NE; NE)	44 (6,6)	67 (10)	<b>0,607</b> <b>(0,414; 0,892)</b>	<b>0,01</b>

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



Rysunek 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS): A+AVD vs. ABVD, ok. 7,5-letnia mediana okresu obserwacji, subpopulacja ITT - badanie ECHELON-1 (źródło: EMA 2023)

Szczegółowe dane dotyczące OS, w tym dane dla krótszych okresów obserwacji zawiera AKL wnioskodawcy w rozdz. 4.3.2.3.

**Zmodyfikowany czas przeżycia wolnego od progresji (mPFS) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)**

W ciągu 2-letniego okresu obserwacji leczenie A+AVD wiązało się z IS redukcją ryzyka progresji choroby, zgonu lub uzyskania niepełnej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu (mPFS) w porównaniu z leczeniem ABVD.

W odniesieniu do PFS, przy 6-letniej medianie okresu obserwacji w populacji pacjentów z HL w III lub IV stadium zaawansowania wykazano IS większą (o ok. 32%) redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie A+AVD vs. ABVD. Mediana PFS nie została osiągnięta w żadnym z ramion.

Szczegóły przedstawiają poniższe tabele.

Tabela 29. Wyniki analizy skuteczności, mPFS: A+AVD vs. ABVD, w populacji ITT – badanie ECHELON-1

Punkt końcowy	Źródło	Mediana okresu obserwacji	A+AVD	ABVD	A+AVD	ABVD	A+AVD vs. ABVD	
			N=664	N=670	N=664	N=670	HR (95% CI)	p
mPFS*	Connors 2018	24,6 mies., (0; 49,3)	Zgon, progresja choroby lub uzyskanie niepełnej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia I. rzutu, n (%)	Zgon, progresja choroby lub uzyskanie niepełnej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia I. rzutu, n (%)	Mediana, m-ce (95% CI)	Mediana, m-ce (95% CI)	HR (95% CI)	p
			117 (18)	146 (22)	NE (48,2; NE)	NE (NE; NE)	<b>0,77 (0,6; 0,98)</b>	<b>0,035</b>

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

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

**Tabela 30. Wyniki analizy skuteczności, PFS: A+AVD vs. ABVD, populacja ITT – badanie ECHELON-1**

Punkt końcowy	Źródło	Mediana okresu obserwacji	A+AVD N=237	ABVD N=246	A+AVD N=664	ABVD N=670	A+AVD vs. ABVD	
			Zgon lub progresja choroby, n (%)		Mediana, m-ce (95% CI)		HR (95% CI)	p
<b>PFS*</b>	Annsel 2022, EMA 2023	72,6 mies., (zakres: b.d.)	112 (16,9)	159 (23,7)	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)	<b>0,68</b> <b>(0,53; 0,86)</b>	<b>0,002</b>

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

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

Szczegółowe dane dotyczące PFS, w tym dane dla krótszych okresów obserwacji zawiera AKL wnioskodawcy w rozdz. 4.3.1.1. i 4.3.1.2.

## 4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

### Subpopulacja pacjentów w III stopniu zaawansowania

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii A+AVD w porównaniu z ABVD w populacji pacjentów w III stadium zaawansowania HL przedstawiono dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 24,6 miesiące.

W subpopulacji w III stadium zaawansowania w grupie A+AVD w porównaniu do ABVD wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia: zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem  $\geq 3$ . stopnia, ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do modyfikacji dawki. Ryzyko wystąpienia zgonu, zgonu związanego z leczeniem oraz AE związanych z leczeniem jakiegokolwiek stopnia nie różniło się istotnie statystycznie między grupą leczonych A+AVD i ABVD wśród pacjentów w III stadium zaawansowania HL.

**Tabela 31. Wyniki analizy bezpieczeństwa, subpopulacja w III stopniu zaawansowania, badanie ECHELON-1 – A+AVD vs. ABVD, źródło EMA 2023**

Zdarzenie niepożądane*	A+AVD N=236	ABVD N=244	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNH/NTT (95% CI)
	n (%)	n (%)			
Jakiegokolwiek AE	235 (99,6)	241 (98,8)	1,01 (0,99; 1,02) p=0,328	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,327	-
AE $\geq 3$ . stopnia	196 (83,1)	155 (63,5)	<b>1,31</b> <b>(1,17; 1,46) p&lt;0,001</b>	<b>0,20</b> <b>(0,12; 0,27) p&lt;0,001</b>	<b>5,12</b> <b>(3,67; 8,46)</b>
AE związane z leczeniem	231 (97,9)	232 (95,1)	1,03 (0,99; 1,07) p=0,096	0,03 (0,00; 0,06) p=0,094	-
AE związane z leczeniem $\geq 3$ . stopnia	188 (79,7)	139 (57,0)	<b>1,40</b> <b>(1,23; 1,59) p&lt;0,001</b>	<b>0,23</b> <b>(0,15; 0,31) p&lt;0,001</b>	<b>4,41</b> <b>(3,25; 6,83)</b>
Ciężkie AE	113 (47,9)	63 (25,8)	<b>1,85</b> <b>(1,44; 2,38) p&lt;0,001</b>	<b>0,22</b> <b>(0,14; 0,30) p&lt;0,001</b>	<b>4,53</b> <b>(3,28; 7,33)</b>
Ciężkie AE związane z leczeniem	99 (41,9)	42 (17,2)	<b>2,44</b> <b>(1,78; 3,33) p&lt;0,001</b>	<b>0,25</b> <b>(0,17; 0,33) p&lt;0,001</b>	<b>4,04</b> <b>(3,07; 5,93)</b>
AE prowadzące do przerwania leczenia	44 (18,6)	39 (16,0)	1,17 (0,79; 1,73) p=0,442	0,03 (-0,04; 0,09) p=0,441	-
AE prowadzące do modyfikacji dawki	155 (65,7)	109 (44,7)	<b>1,47</b> <b>(1,24; 1,74) p&lt;0,001</b>	<b>0,21</b> <b>(0,12; 0,30) p&lt;0,001</b>	<b>4,76</b> <b>(3,37; 8,12)</b>
Zgon w trakcie badania	4 (1,7)	5 (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 (1,3)	2 (0,8)	1,55 (0,26; 9,20) p=0,629	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,627	-

\* mediana okresu obserwacji 24,6 miesięcy

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

W grupie A+AVD w porównaniu do ABVD wykazano również IS wyższe ryzyko wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych o nasileniu  $\geq 3$ . stopnia: zdarzenia zaistniałe w trakcie leczenia, neutropenia oraz gorączka neutropeniczna. Brak IS różnic odnotowano w odniesieniu do zmniejszenie liczby neutrofilii  $\geq 3$ . stopnia.

**Tabela 32. Wyniki analizy bezpieczeństwa, AEs  $\geq 3$ . stopnia zaistniałe w trakcie leczenia (u  $\geq 10\%$  pacjentów w którejkolwiek grupie), subpopulacja w III stopniu zaawansowania, badanie ECHELON-1 – A+AVD vs. ABVD, źródło EMA 2023**

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

\* mediana okresu obserwacji 24,6 miesięcy

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

### Populacja ogółem – III i IV stopień zaawansowania

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

Wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego (AE) odnotowano u 98,6% pacjentów z grupy A+AVD, w tym u 82,9% raportowano zdarzenia  $\geq 3$ . stopnia. Wśród chorych otrzymujących ABVD jakichkolwiek AE doświadczyło 98,0% pacjentów, a 65,9% chorych zdarzeń  $\geq 3$ . stopnia.

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

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

**Tabela 33. Wyniki analizy bezpieczeństwa, populacja ITT, badanie ECHELON-1 – A+AVD vs. ABVD, źródło Connors 2018, Ansell 2022**

Punkt końcowy	A+AVD N=662	ABVD N=659	Ryzyko względne		RD		NNH/NNT (95% CI)
	n (%)	n (%)	(95% CI)	p	(95% CI)	p	
Zgony w 6-letnim okresie obserwacji	39 <sup>^</sup> (6)	64 <sup>^</sup> (10)	<b>0,61</b> (0,41; 0,89)	<b>0,011</b>	<b>-0,04</b> (-0,07; -0,01)	<b>0,009</b>	<b>NNT=26,17</b> (14,91; 107,01)

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

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

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

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

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

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

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

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

**Tabela 34 Wyniki analizy bezpieczeństwa, zdarzenia niepożądane (ogółem oraz ≥3. stopnia) w podziale na układy, występujące u co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z grup, badanie ECHELON-1 – A+AVD vs. ABVD, źródło Connors 2018**

Zdarzenie niepożądane	A+AVD N=662	ABVD N=659	Ryzyko względne		RD		NNH/NNT (95% CI)
	n (%)	n (%)	(95% CI)	p	(95% CI)	p	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>							

Zdarzenie niepożądane	A+AVD N=662	ABVD N=659	Ryzyko względne		RD		NNH/NT (95% CI)
	n (%)	n (%)	(95% CI)	p	(95% CI)	p	
Neuropatia obwodowa ogółem	443 <sup>^^</sup> (67)	286 (43) <sup>^</sup>	1,54 (1,39; 1,71) <sup>A</sup>	<0,001	0,24 (0,18; 0,29) <sup>A</sup>	<0,001	4,28 (3,50; 5,51)
Neuropatia obwodowa ruchowa <sup>^</sup>	72 (11)	29 (4)	2,54 (1,68; 3,85)	<0,001	0,07 (0,04; 0,10)	<0,001	14,75 (10,37; 25,56)
Neuropatia obwodowa czuciowa <sup>^^</sup>	429 (65)	273 (41)	1,56 (1,41; 1,74)	<0,001	0,23 (0,18; 0,29)	<0,001	4,28 (3,50; 5,51)
Neuropatia obwodowa $\geq 3$ . Stopnia	70 (11)	11 (2)	6,33 (3,39; 11,85)	<0,001	0,09 (0,06; 0,11)	<0,001	11,23 (3,5; 5,51)
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>							
Neutropenia jakiegokolwiek stopnia	382 (58)	295 (45)	1,29 (1,16; 1,43)	<0,001	0,13 (0,08; 0,18)	<0,001	7,73 (5,47; 13,17)
Neutropenia $\geq 3$ . stopnia	357 (54)	260 (40)	1,37 (1,21; 1,54)	<0,001	0,14 (0,09; 0,20)	<0,001	6,91 (5,05; 10,93)
Gorączka neutropeniczna jakiegokolwiek stopnia	128 (19)	52 (8)	2,45 (1,81; 3,32)	<0,001	0,11 (0,08; 0,15)	<0,001	8,74 (6,63; 12,82)
Gorączka neutropeniczna $\geq 3$ . Stopnia	128 (19)	52 (8)	2,45 (1,81; 3,32)	<0,001	0,11 (0,08; 0,15)	<0,001	8,74 (6,63; 12,82)
Anemia jakiegokolwiek stopnia	140 (21)	67 (10)	2,08 (1,59; 2,73)	<0,001	0,11 (0,07; 0,15)	<0,001	9,11 (6,73; 14,07)
Zmniejszenie liczby neutrofilii jakiegokolwiek stopnia	86 (13)	79 (12)	1,08 (0,81; 1,44)	0,582	0,01 (-0,03; 0,05)	0,581	-
Zmniejszenie liczby neutrofilii $\geq 3$ . stopnia	83 (13)	67 (10)	1,23 (0,91; 1,67)	0,176	0,02 (-0,01; 0,06)	0,174	-
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej jakiegokolwiek stopnia	68 (10)	26 (4)	2,60 (1,68; 4,04)	<0,001	0,06 (0,04; 0,09)	<0,001	15,81 (11,02; 27,95)
<b>Zakażenia i zarażenia</b>							
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze jakiegokolwiek stopnia	361 (55)	331 (50)	0,9 (0,98; 1,20)	0,118	0,04 (-0,01; 0,10)	0,117	-
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze $\geq 3$ . stopnia	116 (18)	66 (10)	1,75 (1,32; 2,32)	<0,001	0,08 (0,04; 0,11)	<0,001	13,32 (8,93; 26,22)
Zakażenia górnych dróg oddechowych jakiegokolwiek stopnia	70 (11)	70 (11)	1,00 (0,73; 1,36)	0,977	0,00 (-0,03; 0,03)	0,977	-
<b>Pozostałe</b>							
Nudności	348 (53)	371 (56)	0,93 (0,85; 1,03)	0,174	-0,04 (-0,09; 0,02)	0,173	-
Zaparcia	279 (42)	241 (37)	1,15 (1,01; 1,32)	0,039	0,06 (0,00; 0,11)	0,038	17,94 (9,23; 318,41)
Wymioty	216 (33)	183 (28)	1,17 (1,00; 1,39)	0,055	0,05 (0,00; 0,10)	0,054	-
Zmęczenie	211 (32)	211 (32)	1,00 (0,85; 1,17)	0,955	0,00 (-0,05; 0,05)	0,955	-
Biegunka	181 (27)	121 (18)	1,49 (1,22; 1,82)	0,000	0,09 (0,04; 0,13)	0,000	11,14 (7,42; 22,33)
Gorączka	179 (27)	147 (22)	1,21 (1,00; 1,47)	0,047	0,05 (0,00; 0,09)	0,046	21,13 (10,67; 1105,73)
Łysienie	173 (26)	146 (22)	1,18 (0,97; 1,43)	0,092	0,04 (-0,01; 0,09)	0,091	-



Zdarzenie niepożądane	A+AVD N=662	ABVD N=659	Ryzyko względne		RD		NNH/NT (95% CI)
	n (%)	n (%)	(95% CI)	p	(95% CI)	p	
Utrata masy ciała	148 (22)	40 (6)	3,68 (2,64; 5,13)	<0,001	0,16 (0,13; 0,20)	<0,001	6,14 (5,01; 7,92)
Ból brzucha	142 (22)	65 (10)	2,17 (1,66; 2,86)	<0,001	0,12 (0,08; 0,15)	<0,001	8,63 (6,47; 12,96)
Zapalenie jamy ustnej	138 (21)	104 (16)	1,32 (1,05; 1,66)	0,018	0,05 (0,01; 0,09)	0,017	19,75 (10,84; 110,82)
Ból kości	126 (19)	66 (10)	1,90 (1,44; 2,51)	<0,001	0,09 (0,05; 0,13)	<0,001	11,09 (7,82; 19,05)
Bezsennaść	126 (19)	82 (12)	1,53 (1,18; 1,98)	0,001	0,07 (0,03; 0,11)	0,001	15,17 (9,52; 37,32)
Utrata apetytu	118 (18)	76 (12)	1,55 (1,18; 2,02)	0,001	0,06 (0,02; 0,10)	0,001	15,89 (9,91; 40,14)
Kaszel	97 (15)	123 (19)	0,79 (0,62; 1,00)	0,051	-0,04 (-0,08; 0,00)	0,050	-
Ból głowy	95 (14)	94 (14)	1,01 (0,77; 1,31)	0,964	0,00 (-0,04; 0,04)	0,964	-
Ból stawów	89 (13)	78 (12)	1,14 (0,85; 1,51)	0,380	0,02 (-0,02; 0,05)	0,379	-
Dyspepsja	84 (13)	75 (11)	1,11 (0,83; 1,49)	0,465	0,01 (-0,02; 0,05)	0,465	-
Parastezje	84 (13)	73 (11)	1,15 (0,85; 1,54)	0,366	0,02 (-0,02; 0,05)	0,365	-
Ból pleców	83 (13)	49 (7)	1,69 (1,20; 2,36)	0,002	0,05 (0,02; 0,08)	0,002	19,60 (12,01; 53,16)
Duszność	82 (12)	124 (19)	0,66 (0,51; 0,85)	0,001	-0,06 (-0,10; -0,03)	0,001	NNT=15,55 (9,68; 39,52)
Ból mięśni	81 (12)	71 (11)	1,14 (0,84; 1,53)	0,406	0,01 (-0,02; 0,05)	0,405	-
Ból kończyn	81 (12)	67 (10)	1,20 (0,89; 1,63)	0,234	0,02 (-0,01; 0,05)	0,233	-
Ból jamy ustnej	72 (11)	55 (8)	1,30 (0,93; 1,82)	0,120	0,03 (-0,01; 0,06)	0,118	-

^ oszacowania analityków Agencji

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

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

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

### Wpływ profilaktyki ze wspomaganie G-CSF na bezpieczeństwo terapii

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

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

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.



Tabela 35 Wyniki analizy bezpieczeństwa – badanie ECHELON-1 – A+AVD vs. ABVD, zdarzenia niepożądane upacjentów, którzy otrzymali i tych, którzy nie otrzymali profilaktyki pierwotnej ze wspomaganie czynnikiem wzrostu (G-CSF), źródło Connors 2018

Zdarzenie niepożądane	A+AVD		ABVD		RR		RD		NNH/NTT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	(95% CI)	p-wartość	(95% CI)	p-wartość	
<b>Pacjenci, u których zastosowano profilaktykę pierwotną ze wspomaganie G-CSF</b>									
Gorączka neutropeniczna w I cyklu leczenia	83	1 (1)	43	2 (5)	0,26 (0,02; 2,78)	0,264	-0,03 (-0,10; 0,03)	0,315	-
Gorączka neutropeniczna w trakcie leczenia		9 (11)		3 (7)	1,55 (0,44; 5,44)	0,491	0,04 (-0,06; 0,14)	0,455	-
Neutropenia jakiegokolwiek stopnia		29 (35)		9 (21)	1,67 (0,87; 3,20)	0,123	0,14 (-0,02; 0,30)	0,084	-
Neutropenia ≥3. Stopnia		24 (29)		8 (19)	1,55 (0,76; 3,16)	0,224	0,10 (-0,05; 0,25)	0,183	-
AE ≥3. Stopnia		47 (57)		20 (47)	1,22 (0,84; 1,77)	0,300	0,10 (-0,08; 0,28)	0,279	-
Zakażenia i zarażenia jakiegokolwiek stopnia		39 (47)		44 (19)	1,06 (0,71; 1,60)	0,767	0,03 (-0,16; 0,21)	0,764	-
Zakażenia i zarażenia ≥3. stopnia		9 (11)		7 (11)	1,55 (0,44; 5,44)	0,491	0,04 (-0,06; 0,14)	0,455	-
Ciężkie AE		27 (33)		7 (16)	2,00 (0,95; 4,21)	0,069	0,16 (0,01; 0,31)	0,033	-
Ciężkie AE gorączki neutropenicznej, neutropenii, posocznicy, sepsy neutropenicznej, gorączki lub zakażenia i zarażenia		20 (24)		4 (9)	2,59 (0,94; 7,10)	0,064	0,15 (0,02; 0,27)	0,022	-
Zgon w trakcie leczenia*		1^ (1)		1 (2)	0,52 (0,03; 8,08)	0,639	-0,01 (-0,06; 0,04)	0,665	-
<b>Pacjenci, u których nie zastosowano profilaktyki pierwotnej ze wspomaganie G-CSF</b>									
Gorączka neutropeniczna w I cyklu leczenia	579	61 (11)	616	24 (4)	2,70 (1,71; 4,28)	0,001	0,07 (0,04; 0,10)	<0,001	15,06 (10,45; 26,96)
Gorączka neutropeniczna w trakcie leczenia		119 (21)		49 (8)	2,58 (1,89; 3,53)	<0,001	0,13 (0,09; 0,17)	<0,001	7,94 (6,05; 11,53)
Neutropenia jakiegokolwiek stopnia		425 (73)		352 (57)	1,28 (1,18; 1,40)	<0,001	0,16 (0,11; 0,22)	<0,001	6,15 (4,64; 9,14)
Neutropenia ≥3. stopnia		406 (70)		309 (50)	1,40 (1,27; 1,54)	<0,001	0,20 (0,15; 0,25)	<0,001	5,01 (3,94; 6,88)
AE ≥3. stopnia		502 (87)		414 (67)	1,29 (1,21; 1,37)	<0,001	0,19 (0,15; 0,24)	<0,001	5,13 (4,15; 6,73)
Zakażenia i zarażenia jakiegokolwiek stopnia		322 (56)		312 (51)	1,10 (0,99; 1,22)	0,086	0,05 (-0,01; 0,11)	0,085	20,15 (14,90; 9,42)
Zakażenia i zarażenia ≥3. stopnia		107 (19)		63 (10)	1,81 (1,35; 2,41)	<0,001	0,08 (0,04; 0,12)	<0,001	12,12 (8,18; 23,32)
Ciężkie AE		257 (44)		171 (28)	1,60 (1,37; 1,87)	<0,001	0,17 (0,11; 0,22)	<0,001	6,01 (4,55; 8,89)
Ciężkie AE gorączki neutropenicznej, neutropenii, posocznicy, sepsy neutropenicznej, gorączki lub zakażenia i zarażenia		190 (33)		107 (17)	1,89 (1,53; 2,33)	<0,001	0,15 (0,11; 0,20)	<0,001	6,47 (4,93; 9,44)

Zdarzenie niepożądane	A+AVD		ABVD		RR		RD		NNH/NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	(95% CI)	p-wartość	(95% CI)	p-wartość	
Zgon w trakcie leczenia*		8 (1)		12 (2)	0,71 (0,29; 1,72)	0,448	-0,01 (-0,02; 0,01)	0,443	176,57 (49,66; 113,49)

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

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

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

#### 4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Ze względu na m.in. ograniczenia stosowania części schematów terapeutycznych w populacji osób starszych oraz potencjalnie gorsze wyniki leczenia, dodatkowo analitycy Agencji przedstawili wybrane dane z publikacji Evens 2022, w której zaprezentowano analizę wyników badania ECHELON-1 obejmującą populację osób starszych, tj. w wieku 60-88 lat.

##### Badanie ECHOLON-1 - subpopulacja pacjentów w wieku $\geq 60$ lat (Evens 2022)

Analizą objęto podgrupę 186 pacjentów z badania ECHELON-1 w wieku powyżej 60. roku życia (13,9% populacji ITT) - 84 w ramieniu A+AVD (w tym 31 (37%) w III stadium zaawansowania) oraz 102 w ramieniu ABVD (w tym 34 (34%) w III stadium zaawansowania).

Wyniki w zakresie mPFS stanowią wyniki analizy przeprowadzonej zgodnie z wcześniej określonymi założeniami (ang. *pre-specified analysis*), natomiast w odniesieniu do PFS i bezpieczeństwa analizy miały charakter eksploracyjny. W odniesieniu do analizy w podgrupach zależnych od wieku moc badania ECHELON-1 była niewystarczająca, zatem oszacowane wartości p mają charakter deskryptywny.

##### Skuteczność

Poniżej przedstawiono wyniki dla podgrupy pacjentów w wieku  $\geq 60$  lat z chłoniakiem Hodgkina w III stadium zaawansowania (zgodnie z wnioskowanym wskazaniem).

W subpopulacji pacjentów w wieku  $\geq 60$  lat w badaniu ECHELON-1 nie wykazano IS różnic między grupami A+AVD i ABVD w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby. Brak IS różnic między ramionami badania odnotowano również w subpopulacji w IV stadium zaawansowania choroby.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36. Wyniki analizy post-hoc, mPFS, PFS: A+AVD vs. ABVD subpopulacja pacjentów w wieku  $\geq 60$  lat w III stadium zaawansowania choroby

Punkt końcowy	Źródło	Mediana okresu obserwacji	A+AVD N=31	ABVD N=34	A+AVD vs. ABVD	
			% (95% CI)	% (95% CI)	HR (95% CI)	p
<b>Subpopulacja pacjentów w wieku <math>\geq 60</math> lat w III stadium zaawansowania choroby</b>						
mPFS*	Evens 2022	25 mies., zakres: 24,2; 25,8)	67,7 (44,9; 82,6)	80,9 (66,2; 90,9)	b.d	b.d.
PFS**		25 mies., zakres: 24,2; 25,8	74,8 (54,2; 87,1)	85,3 (68,2; 93,6)	1,051 (0,42; 2,66)	0,917
		60,9 mies. zakres 60,6; 61,7	70,1 (48,7; 83,9)	69,9 (51,3; 82,6)	b.d.	b.d.
<b>Subpopulacja pacjentów w wieku <math>\geq 60</math> lat w IV stadium zaawansowania choroby</b>						
mPFS*	Evens 2022	25 mies., zakres: 24,2; 25,8	71,3 (56,3; 81,9)	66,1 (51,8; 77,1)	b.d	b.d.

Punkt końcowy	Źródło	Mediana okresu obserwacji	A+AVD N=31	ABVD N=34	A+AVD vs. ABVD	
			% (95% CI)	% (95% CI)	HR (95% CI)	p
PFS**		25 mies., zakres: 24,2; 25,8)	74,1 (59,6; 84,1)	62,7 (49,5; 73,5)	0,722 (0,39; 1,33)	0,291
		60,9 mies. zakres 60,6; 61,7	65,1 (49,9; 76,8)	57,0 (43,5; 68,5)	b.d.	b.d

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

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

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

### Bezpieczeństwo

Wyniki bezpieczeństwa zostały przedstawione dla pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w III i IV stadium zaawansowania, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonego leczenia (w publikacji Evens 2022 nie przedstawiono odrębnych danych dotyczących pacjentów  $\geq 60$  r.ż. w III stadium zaawansowania choroby).

W ramach porównania analizowanych terapii w populacjach w wieku  $\geq 60$  r.ż. i  $< 60$  r.ż. odnotowano wyższe odsetki pacjentów, u których raportowano zdarzenia niepożądane  $\geq 3$ . stopnia w starszej grupie chorych. W obu grupach wiekowych odnotowano niższe odsetki zdarzeń niepożądanych związanych z płucami w grupie A+AVD w porównaniu do ABVD (różnica IS na korzyść A+AVD<sup>14</sup>). Odsetek pacjentów z neutropenią  $\geq 3$ . stopnia był wyższy w grupie leczonych A+AVD w odniesieniu do ABVD, przy czym w starszej subpopulacji chorych różnica nie osiągnęła poziomu IS (70% vs. 59%). Gorączkę neutropeniczną dowolnego stopnia oraz neuropatię obwodową raportowano IS częściej w grupie A+AVD w porównaniu z ABVD zarówno w starszej, jak i młodszej subpopulacji<sup>15</sup>.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

<sup>14</sup> Oszacowania analityków Agencji na podstawie danych raportowanych w publikacji Evans 2022

<sup>15</sup> Ibidem.

**Tabela 37. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa leczenia A+AVD w porównaniu z ABVD w populacji pacjentów w wieku ≥60 r.ż., <60 r.ż. na podstawie wyników badania ECHELON-1 (Evans 2022)**

Zdarzenie niepożądane	Pacjenci w wieku ≥60. r.ż. (n=181)					Pacjenci w wieku <60. r.ż. (n=1140)				
	A+AVD n=83	ABVD n=98	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNH/ NNT	A+AVD n=579	ABVD n=561	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNH/N NT
AE ≥3. stopnia, n (%)	73 (88)	78 (80)	1,11 (0,97; 1,26); 0,126	0,08 (-0,02;0,19); 0,123	-	476 (82)	356 (63)	<b>1,3</b> <b>(1,2; 1,39); &lt;0,001</b>	<b>0,19</b> <b>(0,14; 0,24); &lt;0,001</b>	<b>6</b> <b>(5; 8)</b>
Zgon w trakcie badania, n (%)	3 (4)	5 (5)	0,71 (0,17; 2,88); 0,63	-0,01 (-0,07; 0,04);0,623	-	6 (1)	8 (1)	0,61 (0,2; 1,84); 0,376	-0,01 (-0,02; 0,01); 0,373	-
Neutropenia ≥3. stopnia, n (%)	58 (70)	58 (59)	1,18 (0,95; 1,47); 0,133	0,11 (-0,03;0,25); 0,13	-	372 (64)	259 (46)	<b>1,39</b> <b>(1,25; 1,55); &lt;0,001</b>	<b>0,18</b> <b>(0,12; 0,24); &lt;0,001</b>	<b>6</b> <b>(5; 9)</b>
Gorączka neutropeniczna dowolnego stopnia, n (%)	31 (37)	17 (17)	<b>2,15</b> <b>(1,29; 3,6); 0,003</b>	<b>0,2</b> <b>(0,07; 0,33); 0,002</b>	<b>5</b> <b>(4;14)</b>	97 (17)	35 (6)	<b>2,69</b> <b>(1,86; 3,88); &lt;0,001</b>	<b>0,11</b> <b>(0,07; 0,14); &lt;0,001</b>	<b>10</b> <b>(8; 15)</b>
AE związane z płucami dowolnego stopnia, n (%)	2 (2)	13 (13)	<b>0,18</b> <b>(0,04; 0,78); 0,022</b>	<b>-0,11</b> <b>(-0,18;-0,03);0,004</b>	<b>10</b> <b>(30;6)</b>	10 (2)	31 (6)	<b>0,31</b> <b>(0,15; 0,63); 0,001</b>	<b>-0,04</b> <b>(-0,06;-0,02);&lt;0,001</b>	<b>27</b> <b>(62; 17)</b>
Neuropatia obwodowa jakiegokolwiek stopnia, n (%)	54 (65)	42 (43)	<b>1,52</b> <b>(1,15; 2); 0,003</b>	<b>0,22</b> <b>(0,08; 0,36); 0,002</b>	<b>5</b> <b>(3;13)</b>	389 (67)	244 (43)	<b>1,54</b> <b>(1,38; 1,72); &lt;0,001</b>	<b>0,24</b> <b>(0,18; 0,29); &lt;0,001</b>	<b>5</b> <b>(4; 6)</b>

\*oszacowania analityków Agencji

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

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

##### Informacje na podstawie ChPL

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

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

##### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia – u pacjentów leczonych produktem ADCETRIS może nastąpić reaktywacja wirusa Johna Cunninghama (JC) powodująca postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) i zgon. Pacjenci powinni być objęci ścisłą obserwacją dotyczącą wystąpienia nowych lub nasilenia przedmiotowych lub podmiotowych objawów neurologicznych, zaburzeń funkcji poznawczych lub zachowań, które mogą sugerować PML.
- Zapalenie trzustki – u pacjentów leczonych produktem ADCETRIS obserwowano ostre zapalenie trzustki łącznie z przypadkami zgonów. Pacjentów należy objąć ścisłą obserwacją w kierunku pojawienia się lub nasilenia istniejącego bólu brzucha, który może wskazywać na ostre zapalenie trzustki. W każdym przypadku podejrzenia ostrego zapalenia trzustki należy przerwać podawanie produktu ADCETRIS. Jeżeli rozpoznanie ostrego zapalenia trzustki zostanie potwierdzone, należy zaprzestać stosowania produktu ADCETRIS.
- Działanie toksyczne na płuca – u pacjentów leczonych produktem ADCETRIS zgłaszano przypadki działania toksycznego na płuca, w tym zapalenia płuc, śródmiąższowych chorób płuc i zespołu ostrej niewydolności oddechowej. Niektóre ze zgłoszonych przypadków zakończyły się zgonem pacjenta.
- Ciężkie zakażenia i zakażenia oportunistyczne – U pacjentów leczonych produktem ADCETRIS zgłaszano ciężkie zakażenia, takie jak zapalenie płuc, bakteriemia gronkowcowa, posocznica/wstrząs septyczny (w tym przypadki śmiertelne) i półpasiec, cytomegalia (lub nawrót zakażenia wirusem CMV) oraz zakażenia oportunistyczne, takie jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* i zakażenie drożdżakowe jamy ustnej. Pacjenci podczas leczenia powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją w zakresie pojawienia się ewentualnych ciężkich lub oportunistycznych zakażeń.
- Reakcje związane z podaniem wlewu – zgłaszano bezpośrednie i opóźnione reakcje związane z podaniem wlewu, jak również reakcje anafilaktyczne. Pacjentów należy objąć ścisłą obserwacją podczas podawania i po podaniu wlewu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznych podawanie produktu ADCETRIS należy niezwłocznie i całkowicie przerwać i zastosować odpowiednie leczenie.
- Zespół rozpadu guza – po podaniu produktu ADCETRIS zgłaszano zespół rozpadu guza (ang. tumor lysis syndrome, TLS). Ryzyko zespołu rozpadu guza zagraża pacjentom z guzami szybko proliferującymi i obciążonym dużą masą guza. Tacy pacjenci powinni być objęci ścisłą obserwacją i leczeni zgodnie z najlepszą praktyką medyczną.
- Neuropatia obwodowa – neuropatia obwodowa wywołana podaniem produktu ADCETRIS zwykle jest skutkiem kumulacyjnej ekspozycji na ten produkt leczniczy i w większości przypadków jest odwracalna. U większości pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych nastąpiło ustąpienie lub złagodzenie objawów. Pacjenci, u których pojawiają się nowe lub nasilają się objawy neuropatii obwodowej mogą wymagać opóźnienia podania lub zmniejszenia dawki produktu ADCETRIS bądź przerwania leczenia

- Toksyczność hematologiczna – może wystąpić niedokrwistość 3. lub 4. stopnia, trombocytopenia i długotrwała ( $\geq 1$  tydzień) neutropenia 3. lub 4. stopnia. Należy monitorować morfologię krwi przed podaniem każdej dawki tego produktu leczniczego. Jeśli rozwinie się neutropenia 3. lub 4. stopnia,
- Ciężkie skórne reakcje niepożądane – zgłaszano przypadki reakcji SCAR obejmujące zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie naskórka oraz reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi.
- Powikłania żołądkowo-jelitowe – zgłaszano powikłania żołądkowo-jelitowe, w tym niedrożność jelit, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, neutropeniczne zapalenie okrężnicy, nadżerki, owrzodzenia, perforacje i krwawienia. Niektóre z tych powikłań zakończyły się zgonem pacjenta.
- Hepatotoksyczność – zgłaszano przypadki toksycznego działania na wątrobę objawiającego się zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (ALAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT). Przed rozpoczęciem leczenia brentuksymabem vedotin należy wykonać testy czynności wątroby, a u pacjentów otrzymujących produkt regularnie monitorować czynność wątroby. U pacjentów, u których wystąpiło toksyczne działanie na wątrobę może być konieczne opóźnienie podania, dostosowanie dawki lub przerwanie podawania.
- Wynacznienie w miejscu podania infuzji – podczas podawania infuzji dożylniej występowały przypadki wynacznienia. Biorąc pod uwagę możliwość wynacznienia, podczas podawania leku zaleca się ścisłą obserwację miejsca infuzji pod kątem możliwego przenikania poza miejsce podania.
- Zaburzenia czynności nerek i wątroby – doświadczenie w zakresie stosowania produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby jest ograniczone.
- Ciąża – brak danych dotyczących stosowania produktu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Produktu ADCETRIS nie stosować w okresie ciąży z wyjątkiem, gdy potencjalne korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. Jeśli zachodzi potrzeba leczenia kobiety w ciąży, należy wyraźnie poinformować ją o potencjalnym ryzyku dla płodu. W punkcie dotyczącym płodności znajdującym się poniżej podano wskazówki dla kobiet, których partnerzy są leczeni.
- Płodność – w badaniach nieklinicznych leczenie brentuksymabem vedotin powodowało toksyczne działanie na jądra, co może zmieniać płodność u mężczyzn. Zaleca się, aby mężczyźni leczeni tym produktem leczniczym zamrozili próbki nasienia przed rozpoczęciem leczenia. Wskazane jest, aby mężczyźni leczeni tym produktem powstrzymali się od reprodukcji podczas leczenia i do 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki.

#### **EMA, FDA, URPL**

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

Na stronie internetowej FDA odnaleziono informacje o potencjalnych sygnałach poważnego ryzyka / nowych informacjach dotyczących bezpieczeństwa brentuksymabu wedotyny, które zostały zidentyfikowane przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS). Od kwietnia do czerwca 2021 roku zgłoszono informacje o potencjalnym związku brentuksymabu wedotyny z zespołem Guillaina-Barrego (ang. Guillain-Barre syndrome). Jak wskazują informacje aktualne na dzień 30.09.2021 roku, FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych (FAERS)<sup>16</sup>.

Szczegółowe dane dotyczące zdarzeń niepożądanych raportowanych w bazach FAERS oraz VigiBase (zarządzanej przez WHO Uppsala Monitoring Centre) przedstawiono w rozdz. 4.6 AKL wnioskodawcy.

### **4.3. Komentarz Agencji**

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

<sup>16</sup> <https://www.fda.gov/drugs/>



## Skuteczność kliniczna

### Badania pierwotne

Do AKL włączono jedno otwarte, randomizowane badanie III fazy ECHELON-1 dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu wedotyny (A) w skojarzeniu z AVD (A+AVD) w I linii leczenia pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w III i IV stadium zaawansowania, w porównaniu do schematu ABVD.

W ramach badania ECHELON-1, w populacji pacjentów w III stadium zaawansowania choroby (populacja zgodna z wnioskowanym wskazaniem) w ciągu 2-letniego okresu obserwacji nie odnotowano IS różnic pomiędzy leczeniem A+AVD w porównaniu z ABVD w zakresie redukcji ryzyka progresji choroby, zgonu lub uzyskania niepełnej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu (mPFS – I. rzędowy punkt końcowy). Mediana mPFS wyniosła 48,2 mies. w grupie interwencji, przy czym nie została osiągnięta grupie AVD. Nie raportowano danych dotyczących mPFS dla dłuższych okresów obserwacji.

Natomiast, w odniesieniu do PFS przy ok. 6-letniej medianie okresu obserwacji wykazano IS większą redukcję (o 40%) ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie A+AVD vs. ABVD.

Wyniki dla subpopulacji pacjentów w wieku  $\geq 60$  lat w III stadium zaawansowania z badania ECHELON-1, w zakresie mPFS oraz PFS, przy ok. 2-letniej medianie okresu obserwacji wskazują na brak IS różnic między grupami A+AVD i ABVD (wyniki na podstawie publikacji Evens 2022).

Przeżycie ogólne (OS) stanowiło drugorzędowy punkt końcowy badania ECHELON-1. Przy medianach okresu obserwacji wynoszących ok. 6 i 7,5 roku nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie ryzyka zgonu między grupą pacjentów leczonych A+AVD w porównaniu z grupą leczonych ABVD.

Ze względu na fakt, iż badanie ECHELON-1 nie zostało zaprojektowane w celu oceny efektów leczenia w poszczególnych podgrupach, w AKL wnioskodawcy przedstawiono również wyniki raportowane w populacji ITT badania tj. łącznie u pacjentów w III i IV stadium zaawansowania choroby.

Biorąc pod uwagę dane z najdłuższych dostępnych okresów obserwacji, wyniki raportowane dla subpopulacji pacjentów w III stadium zaawansowania choroby są zgodne wynikami uzyskanymi dla populacji ITT badania (III i IV stadium zaawansowania cHL) w odniesieniu do PFS (różnice IS na korzyść ocenianej interwencji). W zakresie mPFS i OS odnotowano IS różnice na korzyść schematu A+AVD vs ABVD w populacji ogólnej badania ECHELON-1, przy czym różnice w subpopulacji w III stadium zaawansowania nie osiągnęły IS.

W analizie bezpieczeństwa dla subpopulacji pacjentów w III stadium zaawansowania dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 24,6 miesiące wykazano w grupie A+AVD w porównaniu do ABVD istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia: AE  $\geq 3$ . stopnia, AE związanych z leczeniem  $\geq 3$ . stopnia, ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do modyfikacji dawki (podobne wyniki uzyskano dla populacji w III i IV stopniu zaawansowania).

Ryzyko AE 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 (w szerszej populacji dla tego punktu końcowego odnotowano różnicę IS na niekorzyść leczenia A+AVD).

Nie odnotowano różnic IS między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu, natomiast w ogólnej populacji pacjentów ryzyko zgonu było IS niższe w grupie A+AVD, w porównaniu do ABVD.

Zarówno w populacji w III stadium zaawansowania HL, jak i populacji ogólnej badania ECHELON-1, w grupie A+AVD w porównaniu do ABVD wykazano IS wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o nasileniu  $\geq 3$ . stopnia takich jak: zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, neutropenia oraz gorączka neutropeniczna.

W kontekście różnic w profilu bezpieczeństwa brentuksymabu wedotyny w subpopulacjach w III i IV stadium zaawansowania choroby, w raporcie EMA wskazano, że rodzaj AE, SAE i TEAE obserwowanych w ramieniu ocenianej interwencji był porównywalny w całej populacji uwzględnionej w analizie bezpieczeństwa i nie różnił się w subpopulacjach m.in. w zależności do stanu zaawansowania choroby (III lub IV stadium). Główne różnice w zakresie bezpieczeństwa między III a IV stadium zaawansowania HL w leczeniu A+AVD względem ABVD odnotowano w zakresie następujących punktów końcowych: SAE (48% w grupie A+AVD, stadium III vs 40% stadium IV), ciężkie AE związane z leczeniem (42% vs 33%), AE prowadzące do przerwania leczenia (19% vs 10%). Przy czym w raporcie EMA wskazano, iż nie udało się znaleźć wyraźnej przyczyny tych różnic.

### Badania wtórne

Celem przeglądu systematycznego Dalal 2020 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych schematów chemioterapii, w tym brentuksymabu wedotyny w skojarzeniu z AVD (doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna), ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna) i BEACOPP (bleomycyna, etopozyd,

dokсорubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon) u dorosłych pacjentów nowozdiagnozowanych z chłoniakiem Hodgkina w zaawansowanym stadium HL (stadium III i IV, w przeglądzie Dalal 2020 zdefiniowane również jako stadium IIB). Do przeglądu włączono 62 badania RCT, w tym 1 dla schematu A+AVD (ECHELON-1, uwzględniono wyniki z 2-letniego okresu obserwacji ze względu na brak opublikowanych, dostępnych danych dla dłuższego okresu obserwacji) i 42 badania obserwacyjne. Szczegółowy opis przeglądu znajduje się w AKL wnioskodawcy str. 20.

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

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

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

### Skuteczność praktyczna

Do przeglądu wnioskodawcy włączono dwa obserwacyjne badania retrospektywne - Bowers 2023 i Steiner 2023, w których uwzględniono dane dotyczące efektywności schematu A+AVD raportowane w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

#### Bowers 2023

Populację badania stanowiło 153 pacjentów z cHL, którzy przyjęli 6 cykli A+AVD (I linia leczenia), niezależnie od stopnia zaawansowania i chorób współistniejących. Przy czym większość pacjentów była w zaawansowanym stadium choroby (92%)<sup>17</sup>. U pozostałych stwierdzono I-II stadium HL w momencie diagnozy.

Zakładając, że planowana dawka skumulowana wynosi 14,4 mg/kg (12 podań × 1,2 mg/kg), 66% pacjentów otrzymało co najmniej 75% planowanej dawki całkowitej BV.

Wystąpienie neuropatii stwierdzono u 80% pacjentów włączonych do badania (mediana okresu obserwacji – 2 lata). Jednocześnie autorzy badania wskazują, iż do analizy włączono 22% pacjentów spełniających co najmniej jedno kryterium wykluczenia z badania ECHELON, w tym np. obecność chorób współistniejących takich jak neuropatia obwodowa i HIV.

Ogółem raportowane wyniki w zakresie PFS były zgodne z wynikami badania ECHELON-1. W podgrupie w zaawansowanym stadium (140/153 pacjentów), z 2-letnim PFS wynoszącym 82,7% (95% CI: 0,76-0,90) i OS wynoszącym 97,4% (95% CI: 0,94-1).

Według autorów, kluczowym wnioskiem badania jest to, że podczas leczenia A+AVD neuropatia obwodowa rozwinęła się u większości pacjentów uwzględnionych w badaniu (80%), a z powodu neuropatii leczenie BV przerwano u 23% pacjentów (6,6% w badaniu ECHELON-1). Przy czym należy zauważyć, iż dla podgrupy pacjentów, u której przerwano leczenie z powodu neuropatii, nie odnotowano IS różnic w PFS w porównaniu do pacjentów, którzy nie przegrali terapii.

#### Steiner 2023

Populację badania stanowiło 179 dorosłych pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina w III lub IV stadium zaawansowania, u których w I linii leczenia stosowano schemat A+AVD. Mediana wieku pacjentów wynosiła 37 lat (21% pacjentów było w wieku  $\geq 60$  lat). Pacjenci w III stadium zaawansowania stanowili 27% populacji.

Łącznie 91% pacjentów otrzymało sześć cykli chemioterapii AVD. 55% pacjentów nie otrzymało zaplanowanej skumulowanej dawki BV (CDB, ang. cumulative dose of BV). U 41% pominięto co najmniej jedną dawkę BV, a u 30% co najmniej raz dawka BV została zredukowana. Biorąc pod uwagę liczbę zdarzeń związanych

<sup>17</sup> Nie podano odsetków dla poszczególnych stadiów

ze zmniejszeniem dawki i pominięciem BV, 28% pacjentów otrzymało znacznie zmniejszoną skumulowaną dawkę BV.

Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 27,4 miesiący, mediana PFS nie została osiągnięta. 12-miesięczny PFS wyniósł 90,3% (95%CI: 85,9-95,0). Jak wskazują autorzy badania, wynik ten jest porównywalny z wynikami badania ECHOLN-1.

Ponadto, wyniki uzyskane w zakresie skuteczności wskazują, że zmniejszone skumulowane dawkowanie brentuksymabu vedotin nie pogarsza skuteczności stosowania schematu A+AVD, ani nie wpływa na jego bezpieczeństwo (brak statystycznie istotnych różnic w PFS i zdarzeń niepożądanych pomiędzy badanymi grupami, podzielonymi pod względem przyjmowania skumulowanej dawki BV).

W ramach kluczowych informacji wskazano, iż w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej większość pacjentów z chłoniakiem Hodgkina leczonych nie otrzymała planowanej CDB. Przy czym, nie wykazano istotnego związku pomiędzy otrzymaną skumulowaną dawką BV w terapii pierwszego rzutu a PFS.

Podsumowując, zgodnie z wnioskami autorów badania, wyniki uzyskane w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej wskazały, że schemat A+AVD jest wysoce skuteczną metodą leczenia pacjentów z klasycznym HL w zaawansowanym stadium, w tym pacjentów, u których znacznie zmniejszono dawkę BV. Konieczne są dalsze badania w celu ustalenia optymalnej dawki BV.

### **Ograniczenia analizy klinicznej**

Przedmiotowa analiza cechuje się ograniczeniami.

Na niepewność wyników raportowanych w ocenianej populacji tj. pacjentów w III stadium zaawansowania wpływa fakt, iż badanie ECHELON-1 nie zostało zaprojektowane w celu wykazania istotnych statystycznie różnic w podgrupach. Randomizacja również nie została przeprowadzona ze stratyfikacją ze względu na stopień zaawansowania czy wiek pacjentów.

Ponadto, w badaniu ECHELON-1 wyniki dotyczące I-rzędowego punktu końcowego tj. mPFS ocenianego według niezależnego ośrodka kontrolnego raportowano dla mediany okresu obserwacji wynoszącej ok. 2 lata. Natomiast wyniki dotyczące skuteczności raportowane w ramach dłuższych okresów obserwacji obejmowały OS oraz PFS. Należy przy tym zaznaczyć, że PFS stanowił eksploracyjny punkt końcowy badania ECHELON-1 a jego ocena dokonywana była przez badaczy.

Brak jest także szczegółowych danych dot. subpopulacji w III stopniu zaawansowania w zakresie stanu pacjentów w skali ECOG w momencie diagnozy oraz rodzaju kolejnych terapii zastosowanych u pacjentów po progresji i leczenia wspomagającego.

W AKL wnioskodawcy nie przedstawiono również porównania ze schematem BEACOPesc, który podlega refundacji w ocenianej populacji i jest wymieniany jako opcja terapeutyczna przez wytyczne kliniczne oraz ekspertów klinicznych ankietowanych w przez agencję w ramach przedmiotowej oceny.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

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

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA).

##### Populacja

Populację docelową analizy ekonomicznej stanowią wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci z chłoniakiem Hodgkina CD30+ w III stadium zaawansowania choroby. 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. Uwzględniając jednak 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%).

##### Porównywane interwencje

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

##### Perspektywa

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

##### Horyzont czasowy

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

##### Model

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

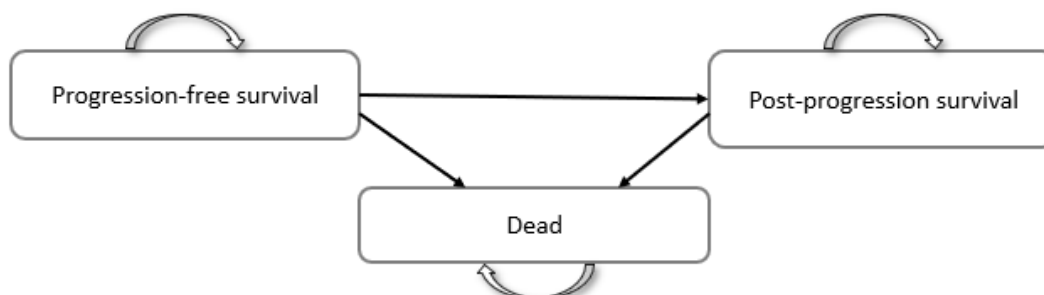
W modelu uwzględniono 3 stany zdrowia:

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

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



Na podstawie wyników z badań klinicznych oraz biorąc pod uwagę długie, płaskie plateau krzywych Kaplana-Meiera dla PFS i OS w badaniu ECHELON-1 (data odcięcia: czerwiec 2021 r.) sugerujących występowanie długoterminowej remisji, uwzględniono w modelu możliwość wyleczenia pacjenta po I linii leczenia (Blank 2017, Allen 2017, ECHELON-1). Punkt czasowy dla wyleczenia określono w modelu na 73 miesiące, co jest zgodne z medianą czasu obserwacji badania ECHELON-1. W analizie wrażliwości przetestowano wariant 60 miesięcy, wskazywany w wytycznych klinicznych jako czas ograniczenia obserwacji po leczeniu (ESMO 2018, NCCN 2023). Model zakłada, że wyleczeni pacjenci nie są już narażeni na ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu spowodowanego chorobą. Po czasie wyleczenia pacjentom w stanie zdrowia PFS nie są już naliczane koszty monitorowania choroby, a wyniki QALY wyznaczane są w oparciu o użyteczności w populacji zależne od wieku.



Rysunek 5. Schemat modelu wnioskodawcy – AE wnioskodawcy rozdz. 2.5

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Charakterystyka populacji

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

#### Skuteczność kliniczna

Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu dla interwencji i komparatora oszacowano wykorzystując krzywe Kaplana-Meiera (KM) dla przeżycia całkowitego (OS) i czasu do progresji (PFS) z badania ECHELON-1 wyznaczone dla populacji ITT tj. pacjentów z III i IV stopniem zaawansowania (data odcięcia danych: czerwiec 2021 r., mediana czasu obserwacji: 73 mies.).

W przypadku PFS, po czasie obserwacji model następnie ekstrapoluje przebieg krzywej w oparciu o ostatni obserwowany punkt na krzywej KM z badania, co wynika z przyjętego założenia o możliwości wyleczenia pacjentów. Krzywa czasu do progresji z badania ECHELON-1 wykazuje pojawienie się wydłużonej fazy plateau.

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

Ponadto w ramach parametrów skuteczności w modelu uwzględniono czas przeżycia po progresji (PPS). Do modelowania krzywej PPS z badania ECHELON-1 wykorzystano rozkład wykładniczy, który nie charakteryzował się najniższym wynikiem dopasowania AIC i BIC, ale uwzględniał stałe prawdopodobieństwo pozostania w tym stanie zdrowia lub przejścia do stanu „zgon” w czasie.

#### Uwzględnione koszty

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

- koszty leków;
- koszty przepisania i podania leków;

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

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

- Koszty wnioskowanej technologii i komparatora

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

**Tabela 38. Wnioskowana cena leku Adcetris [redacted]**

Prezentacja leku	CZN [PLN]	CH [PLN]	CHB* [PLN]	Koszt NFZ za opak. [PLN]
Adcetris 50 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

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

Dawkowanie dla leku Adcetris przyjęto na podstawie ChPL, zgodnie z zapisami projektu programu lekowego oraz schematem leczenia w badaniu ECHELON-1. W modelu założono intensywność dawki z badania ECHELON-1 wynoszącą 94,0%, obliczoną jako iloraz średniej stosowanej dawki i średniej dawki zalecanej w populacji ogólnej (ITT) pacjentów w III i IV stadium zaawansowania choroby.

Średnią liczbę cykli (5,5) leczenia brentuksymabem przyjęto na podstawie badania ECHELON-1. [redacted]

Koszty leków wchodzących w skład schematu A+AVD oraz komparatora ABVD określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych<sup>18</sup>, danych refundacyjnych NFZ<sup>19</sup> oraz danych przetargowych<sup>20</sup>. W przypadku leków refundowanych w ramach listy A1 i B oparto się na danych DGL. Koszt substancji rozliczanych w ramach katalogu chemioterapii (katalog C) oparto na średnim koszcie rozliczenia substancji na podst. danych NFZ. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 27 grudnia 2018 r. od 1 stycznia 2019 r. winblastyna nie jest objęta refundacją, tym samym jej koszt nie jest uwzględniony w analizie podstawowej.

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

<sup>18</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.

<sup>19</sup> Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2024 r.

<sup>20</sup> Dakarbazyna; Winblastyna; Bleomycyna – stosowane w ramach chemioterapii. Przetarg Jelenia Góra <https://platformazakupowa.pl/transakcja/752738>



**Tabela 39. Koszty substancji czynnych uwzględnione w modelu – analiza podstawowa**

Substancja	Koszt za opakowanie / mg [PLN]	Źródło
<b>Brentuksymab wedotyny (Adcetris 30 mg)</b>		Dane wnioskodawcy
<b>Doksorubicyna</b>	0,63	DGL
<b>Winblastyna*</b>	0	–
<b>Dakarbazyna</b>	0,16	Dane przetargowe
<b>Bleomycyna</b>	0,007	Dane przetargowe

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

Poniżej omówiono szczegóły dotyczące pozostałych przyjętych kosztów, natomiast w Tabeli 40 zebrano koszty poszczególnych świadczeń przyjęte w modelu.

- Koszty przepisania i podania leków

Wnioskodawca założył, iż koszt podania leków refundowanych w ramach programu lekowego rozliczany będzie w ramach świadczenia: hospitalizacja związana z wykonaniem programu zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ w zakresie programy lekowej (NFZ 49/2024/DGL<sup>21</sup>).

Koszt podania leków w ramach chemioterapii w ramieniu komparatora oraz w leczeniu po progresji przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ w zakresie chemioterapia (NFZ 35/2024r/DGL<sup>22</sup>) jako koszt świadczenia: hospitalizacja hematologiczna u dorosłych.

- Koszty monitorowania leczenia przed progresją

W analizie przyjęto, że w przypadku interwencji (A+AVD) koszt monitorowania będzie rozliczany jako koszt świadczenia: diagnostyka w programie leczenia chorych w programie lekowym B.77 „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”.

Przyjęto, że koszt monitorowania w chemioterapii (poza programem lekowym) dla komparatora (ABVD) rozliczany będzie w ramach świadczenia okresowa ocena skuteczności chemioterapii<sup>23</sup>.

W modelu uwzględniono również koszty monitorowania po zakończeniu leczenia zgodnie z wytycznymi PTOK 2020. Założono, że wizyty specjalistyczne będą rozliczane w ramach świadczenia W12 – Świadczenie specjalistyczne 2-ego typu zgodnie z Zarządzeniem (NFZ/2/2024/DSOZ<sup>24</sup>) i będą odbywać się co 3 miesiące przez pierwsze pół roku od zakończenia leczenia, następnie co 6 miesięcy do 4. roku, a później raz w roku. Obejmować będą wizyty kontrolne obejmujące wywiad, badanie przedmiotowe, morfologię krwi z rozmazem, OB oraz badanie biochemiczne.

Na podstawie Zarządzenia opieka ambulatoryjna (NFZ 2/2024/DSOZ) w modelu uwzględniono również koszty tomografii komputerowej.

- Koszty związane z chemoterapią

W modelu ekonomicznym uwzględniono koszty leczenia przeciwwymiotnego, przeciwniebezpiecznego, przeciwbólowego i leczenia czynnikami wzrostu. Koszty leków oszacowano na podstawie danych DGL<sup>25</sup>.

<sup>21</sup> 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

<sup>22</sup> Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 35/2024/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.

<sup>23</sup> Ibidem.

<sup>24</sup> 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.

<sup>25</sup> Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2024 r. - leczenia czynnikami wzrostu; Raport refundacyjny. Dane refundacyjne za okres marzec 2023 –luty 2024 r. - leczenie przeciwwymiotne, przeciwniebezpieczne, przeciwbólowe

- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono zdarzenia w stopniu nasilenia powyżej 3., które występowały z częstością co najmniej 5% pacjentów w poszczególnych ramionach badania. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie średniego kosztu ze statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów<sup>26</sup>.

Koszt leczenia anemii, gorączki neutropenicznej i neutropenii przyjęto na poziomie 5 044,29 PLN, a koszt leczenia neuropatii obwodowej na poziomie 1 653,51 PLN.

- Koszty radioterapii

Zgodnie z badaniem ECHELON-1 u pacjentów, u których nie uzyskano pełnej odpowiedzi na leczenie pod koniec pierwszej linii leczenia, zastosowano radioterapię. Na podstawie publikacji Collins 2018 przyjęto, że 15% pacjentów będzie miało zastosowaną radioterapię. Przyjęto również, że pacjenci otrzymują 20 frakcji radioterapii w dawce całkowitej 30 Gy. Koszty radioterapii przyjęto na podstawie Zarządzenia 23/2024/DSOZ<sup>27</sup>.

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

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów świadczeń przyjętych w modelu.

**Tabela 40. Koszty świadczeń przyjęte w modelu**

Kod	Nazwa świadczenia	Koszt	Źródło
5.08.07.0000001	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	Zarządzenie 49/2024/DGL
5.08.05.0000170	Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych	686,00	Zarządzenie 35/2024/DGL
5.08.08.0000085	Diagnostyka w programie leczenia chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina brentuksymabem	4 478,85 zł	Zarządzenie 49/2024/DGL
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	Zarządzenie 35/2024/DGL
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00	Zarządzenie 2/2024/DSOZ
5.03.00.0000096	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego	233,00	Zarządzenie 2/2024/DSOZ
5.03.00.0000097	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	436,00	
5.03.00.0000073	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	491,00	
5.52.01.0001440	Hospitalizacja do teleradioterapii/terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku >17 r.ż.	352,00	Zarządzenie 23/2024/DSOZ
5.07.01.0000023	Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D)	11 560,00	
5.07.01.0000022	Teleradioterapia radykalna z planowaniem dwuwymiarowym (2D)	7 501,00	

- Koszty leczenia kolejnych linii leczenia

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

Koszty w kolejnych liniach leczenia oszacowano na podstawie odsetków pacjentów z badania ECHELON-1. Zgodnie z publikacją Collins 2018 przyjęto, że najczęściej stosowanym schematem chemioterapii w kolejnych

<sup>26</sup> NFZ. Statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów w 2022 roku.

<sup>27</sup> Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 23/2024 DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne świadczenia wyspospecjalistyczne

liniach leczenia jest schemat DHAP (schemat leczenia: deksametazon, cytarabina, cisplatyna). W ramach leczenia po progresji uwzględniono również, że część chorych będzie mogła zostać poddana przeszczepieniu autologicznych lub allogenicznych komórek krwiotwórczych.

Koszty leków stosowanych po progresji choroby przyjęto na podstawie danych refundacyjnych DGL oraz danych NFZ (Uchwała Nr 5/2024/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia) o liczbie wykorzystanych jednostek w ramach PL B.77. Założono, że uwzględniony zostanie koszt 13 cykli leczenia brentuksymabem i niwolumabem.

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

**Tabela 41. Koszt leczenia po progresji**

Kategoria	Schemat	Łączny koszt leczenia [PLN]
Deksametazon + cytarabina + cisplatyna	DHAP	5 781,23**
<b>Brentuksymab wedotyny</b>		
<b>Niwolumab</b>		125 690,0
<b>Przeszczep autologicznych komórek krwiotwórczych</b>		57 058,60
<b>Przeszczep allogenicznych komórek krwiotwórczych</b>		307 434,52

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

\* wartości zaczerpnięte z modelu farmakoekonomicznego wnioskodawcy

\*\* koszt 2 cykli, wartości zaczerpnięte z modelu

### Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności stanów zdrowia pacjentów z chłoniakiem Hodgkina, zarówno dla ramienia interwencji, jak i komparatora, oszacowano na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-3L z badania ECHELON-1. Otrzymane wyniki zostały następnie przeliczone w modelu na użyteczności zgodnie z brytyjskimi normami.

*W scenariuszu podstawowym analizy model ekonomiczny szacuje użyteczności pacjentów przed „wyleczeniem” na podstawie modelu powtarzanych pomiarów (model dopasowany do danych z badania ECHELON-1) lub użyteczności w populacji ogólnej (w zależności od tego, która z tych wartości jest niższa). Po określonym momencie wyleczenia (73 miesiące) model szacuje użyteczności według danych z populacji ogólnej (zależne od wieku).*

Założono, że pacjenci określani jako „wyleczeni” wykazują taką samą użyteczność jak dla populacji ogólnej Polski w zależności od wieku. W scenariuszu podstawowym uwzględniono użyteczność w populacji ogólnej oszacowaną wg polskich norm populacyjnych dla kwestionariusza EQ-5D-3L na podstawie Golicki 2015.

W poniższej tabeli zaprezentowano wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej.

**Tabela 42. Wartości użyteczności pacjentów w stanie przyjęte w modelu w ramach analizy**

Stan zdrowia/wiek	Wartość użyteczności	Źródło
25-34	0,962	Użyteczności na podstawie polskich norm (Golicki 2015)
35-44	0,943	
45-54	0,903	
55-64	0,861	

Stan zdrowia/wiek	Wartość użyteczności	Źródło
65-74	0,815	
75-100	0,730	

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

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

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

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

**Tabela 43. Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi przyjęte w modelu (źródło: model AE wnioskodawcy)**

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

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

### Dyskontowanie

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

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

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



Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 44. Wyniki CUA z perspektywy NFZ dla porównania A+AVD vs ABVD**

	A+AVD		ABVD	
	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■		■	
■	■	■	■	■

<sup>28</sup> 190 380 PLN/QALY


Szczegółowe wartości oszacowane w ramach kategorii kosztów wchodzących w skład kosztów całkowitych zaprezentowano w uzupełnieniu wymagań minimalnych str. 72-73 oraz w modelu farmakoekonomicznym.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

[Redacted content]

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

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

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

[Redacted content]

[Redacted content]

<sup>29</sup> Oszacowanie analityków Agencji z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy



[Redacted content]

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

**Probabilistyczna analiza wrażliwości**

[Redacted content]

Uzyskane

wyniki przedstawiono również na wykresach poniżej.



[Redacted content]

30 [Redacted content]

31 [Redacted content]



### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 45. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Populację zgodną z wnioskowanym wskazaniem stanowią wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci z chłoniakiem Hodgkina CD30+ w III stadium zaawansowania choroby. Jednocześnie w modelu ekonomicznym wnioskodawcy charakterystykę populacji oraz skuteczność ocenianych interwencji określono na podstawie danych dotyczących populacji ogólnej ITT z badania ECHELON-1, do której należeli wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci z chłoniakiem Hodgkina w III lub IV stadium zaawansowania choroby.  Komentarz zawarto w rozdziale 5.3.2.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	W ramach wszystkich analiz wnioskodawca jako komparator obrał schemat ABVD (w którego skład wchodzi doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna).  Zdaniem analityków Agencji biorąc pod uwagę, że schemat BEACOPP jest aktualnie finansowany i stosowany w ocenianej populacji co potwierdzają opinie eksperckie oraz wytyczne kliniczne, pomimo jego niewielkiego udziału w analizowanej populacji, spełnia on formalne warunki komparatora.  Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 3.6.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizach przedstawiono oszacowania z perspektywy płatnika publicznego. Biorąc pod uwagę, iż wnioskowany produkt miałby być dostępny w ramach programu lekowego, wyniki w perspektywie wspólnej są tożsame z wynikami uzyskanymi w perspektywie płatnika publicznego.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK/?	Analizę przeprowadzono w dożywotnym tj.: 70-letnim horyzoncie czasowym. Wnioskodawca zaznacza, że przyjęty horyzont jest wystarczająco długi, aby możliwe było określenie długoterminowych skutków klinicznych i ekonomicznych związanych z chorobą i jej leczeniem. W ramach analizy wrażliwości testowano również krótszy (tj.: 30-letni) horyzont czasowy. [redacted] [redacted] Komentarz zawarto w rozdziale 5.3.2.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Przyjęto stopy dyskontowe zgodne z Wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	?	Przegląd użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony tylko w bazie informacji medycznej Medline (Pubmed).
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK/?	W celu odszukania wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny pierwotnych badań użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline. Ponadto należy zauważyć, że wartości użyteczności uwzględnione w modelu zostały oszacowane na podstawie danych pojedynczych pacjentów z badania ECHELON 1. Szczegółowe dane zostały udostępnione przez wnioskodawcę wyłącznie na potrzeby tworzenia modelu ekonomicznego i stanowią dane wewnętrzne wnioskodawcy, tym samym nie są dostępne w domenie publicznej i nie zostały uwzględnione w ramach analizy klinicznej. Szczegółowy komentarz odnośnie do przyjętych wartości użyteczności przedstawiono w rozdz. 5.3.2 niniejszej AWA.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

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

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia według wnioskodawcy (rozd. 4 AE):

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

**Komentarz analityków:** w związku z odpowiedzią na pismo w sprawie braku spełnienia wymagań minimalnych przez analizy wnioskodawcy, dodatkowo przetestowano jeszcze jeden, hipotetyczny wariant

scenariusza analizy wrażliwości (150 miesięcy – dwukrotnie przesunięto moment wyleczenia).

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

#### Dodatkowe uwagi analityków Agencji

- Populację zgodną z wnioskowanym wskazaniem stanowią wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci z chłoniakiem Hodgkina CD30+ w III stadium zaawansowania choroby. Jednocześnie w modelu ekonomicznym wnioskodawcy charakterystykę populacji oraz skuteczność ocenianych interwencji określono na podstawie danych dotyczących populacji ogólnej ITT z badania ECHELON-1, do której należeli wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci z chłoniakiem Hodgkina w III lub IV.

Na powyższą kwestię zwrócono uwagę w piśmie w sprawie braku spełnienia wymagań minimalnych przez analizy wnioskodawcy. W odpowiedzi wskazano m.in., iż (...) 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). Mając na względzie dobro pacjentów celem było jak najszybsze zapewnienie dostępu do leczenia, stąd też wniosek refundacyjny złożono dla IV stadium nie wstrzymując procesów refundacyjnych do czasu zarejestrowania 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. Taki był też cel badania ECHELON-1, które zostało zaprojektowane by wykazać skuteczność w populacji zaawansowanej bez podziału na podgrupy. Uwzględniając zatem wskazanie rejestracyjne, obejmujące w całości chorobę zaawansowaną oraz biorąc pod uwagę siłę statystyczną wyników dla populacji ogólnej (w zaawansowanym stadium), w modelu ekonomicznym zdecydowano się określić charakterystykę populacji w oparciu o dane populacji ogólnej ITT z 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%).

Zdaniem analityków wariant uwzględniający odrębne dane dla ocenianej populacji powinien zostać przedstawiony w AE wnioskodawcy. Należy zaznaczyć, iż w AKL wnioskodawcy przedstawiono odrębne dane dla ocenianej populacji oraz wyniki dla populacji generalnej badania ECHELON-1. Przy tym, nie wykazano braku różnic w zakresie skuteczności ocenianej interwencji w populacji w III stadium zaawansowania i ogólnej populacji badania ECHELON-1 (różnice m.in. w zakresie OS – IS różnice na korzyść A+AVD w populacji ITT, brak różnic w subpopulacji w III stadium zaawansowania).

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.

- W piśmie w sprawie braku spełnienia wymagań minimalnych analitycy Agencji wskazali również, iż efektywność kliniczną 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.

W odpowiedzi wskazano m.in., iż (...) 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 (...)). 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

Dodatkowo przetestowano jeszcze jeden, hipotetyczny wariant sc. analizy wrażliwości (150 miesięcy – dwukrotnie przesunięto moment wyleczenia).

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 efektu klinicznego.

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

W analizach ekonomicznych przytoczonych w ramach walidacji konwergencji przyjmowano znacznie krótsze horyzonty czasowe tj.: 15-letni (Raymakers 2020) i 20-letni (Vijenthira 2020). Przy przyjęciu 20-letniego horyzontu czasowego w analizie wnioskodawcy wartość parametru ICUR wynosi [REDAKT] (obliczenia analityków Agencji z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy).

W odpowiedzi na uwagę dotyczącą niepewności w zakresie długości przyjętego horyzontu czasowego przekazaną w piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca wskazał: *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.*

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

z niepewnością.

- W ChPL Adcetris wskazano, że „Adcetris jest wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.” Ze względu na zawartość fiołki (50 mg), część leku może zostać niewykorzystana. W ramach analizy podstawowej przyjęto założenie zakładające rozliczenie za zużytą liczbę mg substancji. W ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym przyjęto rozliczenie za zużyte fiołki, co skutkuje wzrostem wartości [REDAKT]. Należy zauważyć, że zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 175/2023/DGL § 23. punkt 6. świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość leku, która została podana lub wydana świadczeniobiorcom. Niewykorzystana część leku nie podlega rozliczeniu.
- Ograniczenia wskazane w analizie klinicznej mają również zastosowanie w analizie ekonomicznej, ze względu na oparcie AE na jej wynikach.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Uwagi analityków Agencji

- Użyteczności stanów zdrowia oszacowano na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-3L z badania ECHELON 1 zgodnie z brytyjskimi normami. W analizie nie uwzględniono norm polskich. Ponadto użyteczności stanów zdrowia pacjentów „wyleczonych” oszacowano na podstawie opinii brytyjskich ekspertów. Współczynnik uwzględniający zwiększone ryzyko zgonu wynikające z długoterminowego wpływu leczenia raka również został oparty na opinii brytyjskich klinicystów na etapie budowy modelu.
- Założono, że dla populacji w III stadium zaawansowania zdarzenia niepożądane będą odpowiadały tym z populacji ogólnej (ITT, tj.: pacjenci z chłoniakiem Hodgkina w III lub IV stopniu). Wyniki dotyczące



bezpieczeństwa w subpopulacji pacjentów w III st. zaawansowania zostały przedstawione w analizie klinicznej, lecz nie zostały zaimplementowane w modelu farmakoekonomicznym. Należy jednak zaznaczyć, że wyniki dla populacji ogólnej badania i dla subpopulacji w III st. zaawansowania są zbliżone.

- W ramach leczenia po progresji w ramieniu komparatora, odsetki pacjentów stosujących radioterapię oraz chemioterapię oparto na badaniu Collins 2018, a nie badaniu ECHELON-1, nie wyszukiwano też danych dla polskiej populacji. Publikacja Collins 2018 to badanie typu RWE (ang. real-world data), w którym analizie poddano retrospektywne dane kliniczne i epidemiologiczne z pięciu krajów europejskich dotyczące 509 pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina (R/R HL). Średni wiek pacjentów wynosił 46,3 lat; 73,3% pacjentów otrzymywało terapię drugiej linii. Większość pacjentów włączonych do badania jako 1. linię leczenia otrzymywało schemat ABVD. Drugim najczęściej stosowanym schematem był BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon).
- Należy zaznaczyć, że w skład schematu A+ABVD wchodzi winblastyna, która zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dn. 27 grudnia 2018 r. od 1 stycznia 2019 r. nie podlega refundacji ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę powyższe prawdopodobnym jest, że koszty zakupu winblastyny pokrywane są przez świadczeniodawcę.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

#### Walidacja wewnętrzna

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

#### Walidacja zewnętrzna

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

#### Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem wnioskowanej interwencji w ocenianej populacji pacjentów. Nie odnaleziono analizy ekonomicznej bezpośrednio odnoszącej się wyłącznie do danych klinicznych z III stadium zaawansowania chłoniaka Hodgkina. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 analizy ekonomiczne: Raymakers 2020, Vijenthira 2020, Delea 2019 i Huntington 2018, w których oceniano efektywność kosztową w populacji pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem Hodgkina tj. w III i IV stadium zaawansowania choroby.

Ogółem wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych wskazują na brak efektywności kosztowej schematu A+AVD w porównaniu ABVD w I. linii leczenia u pacjentów w zaawansowanym stadium (III lub IV) chłoniaka Hodgkina (z wyjątkiem analizy Delaa 2019).

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

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

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

W analizie Huntington 2018 zastosowanie schematu A + AVD pozwalało uzyskać wyższe QALY o 0,56 w porównaniu do zastosowania schematu ABVD. Wartość ICUR wyniosła 1 407 212 PLN/QALY. Analizę przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym. Różnice w wartości inkrementalnego QALY między analizą Huntington 2018, a analizą ekonomiczną ocenianą ramach niniejszej AWA mogą wynikać ze sposobu modelowania prawdopodobieństwa przejścia pacjentów, którzy doświadczyli nawrotu po 1. linii leczenia.

Szczegółowe wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 46. Wyniki analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach walidacji konwergencji**

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

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

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

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analiza poprawności wykazała brak pewności co do wykorzystania niektórych wartości parametrów, w tym brak wykorzystania wyników dla populacji w III stopniu zaawansowania HL. Niemniej część tych zmiennych została przetestowana w analizie wrażliwości.

## 5.4. Komentarz Agencji

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

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności.



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



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

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna charakteryzuje się ograniczeniami.

Populację zgodną z wnioskowanym wskazaniem stanowią wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci z chłoniakiem Hodgkina CD30+ w III stadium zaawansowania choroby. Jednocześnie w modelu ekonomicznym wnioskodawcy charakterystykę populacji oraz efektywność kliniczną ocenianych terapii określono na podstawie danych

<sup>32</sup> 190 380 PLN/QALY

dotyczących populacji ogólnej ITT z badania ECHELON-1, do której należeli wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci z chłoniakiem Hodgkina w III lub IV stadium zaawansowania.

Przyjęcie 70-letniego horyzontu czasowego wiąże się z koniecznością ekstrapolacji wyników badań o znacznie krótszym okresie obserwacji. Należy podkreślić, że chłoniak Hodgkina jest chorobą przewlekłą, jednak biorąc pod uwagę wiek pacjentów wchodzących do modelu powyższe założenie związane jest z niepewnością.

Ponadto należy zauważyć, że wartości użyteczności uwzględnione w modelu zostały oszacowane na podstawie danych pojedynczych pacjentów z badania ECHELON 1. Szczegółowe dane zostały udostępnione przez wnioskodawcę wyłącznie na potrzeby tworzenia modelu ekonomicznego i stanowią dane wewnętrzne wnioskodawcy, tym samym nie są dostępne w domenie publicznej i nie zostały poddane ocenie *peer review*. Dodatkowo w ramach analizy nie uwzględniono wszystkich możliwych komparatorów. Zdaniem analityków Agencji jako komparator powinien zostać uznany również schemat BEACOPesc, który podlega refundacji w ocenianej populacji i jest wymieniany jako opcja terapeutyczna przez wytyczne kliniczne oraz ekspertów klinicznych ankietowanych w przez agencję.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

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

##### Perspektywa

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

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

##### Scenariusz „istniejący”

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

##### Scenariusz „nowy”

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

##### Warianty analizy

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

##### Grupa limitowa

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

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 47. Etapy oszacowania wnioskodawcy analiza podstawowa – populacja docelowa (źródło: BIA wnioskodawcy)**

Wskazanie	Wariant analizy			Źródło
	Podstawowy	minimalny	maksymalny	
Liczba nowych chorych z chłoniakiem Hodgkina w Polsce	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Odsetek pacjentów z chłoniakiem Hodgkina CD30+	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Odsetek pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w III stadium zaawansowania	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Odsetek pacjentów stosujących schemat ABVD*	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Odsetek pacjentów ze sprawnością w stopniu 0-2 w skali ECOG	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
<b>RAZEM</b>	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

**Udział w rynku**

[Redacted text block]

<sup>33</sup> Przyp. analityków: w publikacji Wróbel 2019 przedstawiono wyniki analizy Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków, obejmującej pacjentów leczonych na klasycznego chłoniaka Hodgkina w 13 polskich ośrodkach hematologicznych/onkologicznych



## Koszty

W modelu uwzględniono następujące koszty różniące:

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

Szczegółowe dane przedstawiono w rozdz. 5.1.2 niniejszej AWA.

## Analiza wrażliwości

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

## Inne założenia

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

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

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

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

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

**Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy w perspektywie płatnika publicznego (NFZ) – scenariusz podstawowy**

Kategoria kosztów	[redacted]		[redacted]	
	I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]	I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszt Adcetris	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt Adcetris + AVD	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty ABVD	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszt Adcetris	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt Adcetris + AVD	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty ABVD	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszt Adcetris	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt Adcetris + AVD	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty ABVD	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

**Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy w perspektywie płatnika publicznego (NFZ) – scenariusz minimalny i maksymalny**

[redacted]	[redacted]		[redacted]	
	I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]	I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]
<b>[redacted]</b>				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>[redacted]</b>				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>[redacted]</b>				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

	I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]	I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 51. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	<p>Wnioskodawca w analizie podstawowej przedstawił oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzone [redacted]</p> <p>W powyższym zakresie eksperci ankietowani przez Agencję wskazali na 700-800 pacjentów. Niemniej, szeroki zakres sprawozdawanej liczby zachorowań na chłoniaka Hodgkina [redacted]</p> <p>Ekspert kliniczny w opiniach przekazanych Agencji jako liczbę chorych w III stadium zaawansowania spełniających kryteria włączenia do projektu programu lekowego wskazali ok. 150 (Prof. Gil, Prof. Jurczak) oraz 210 pacjentów (Prof. Zaucha).</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe rozbieżności trudno jest wnioskować o prawidłowości przyjętych założeń.</p>
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK/?	<p>Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań. [redacted]</p>
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	<p>Założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały przyjęte na podstawie danych [redacted]</p>
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/?	<p>Zdaniem analityków Agencji biorąc pod uwagę, że schemat BEACOPP jest aktualnie finansowany i stosowany w ocenianej populacji co potwierdzają opinie eksperckie oraz wytyczne kliniczne, pomimo jego niewielkiego udziału w analizowanej populacji, spełnia on formalne warunki komparatora.</p> <p>Szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.6 oraz 6.3.1.</p>
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży	TAK	<p>Produkt leczniczy Adcetris jest obecnie refundowany w PL B.66 „Leczenie chorych na chłoniaki T-komórkowe (ICD 10: C84)” oraz B.77 „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina</p>

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?		(ICD-10: C81)". W ramach B.77 Adcetris podlega refundacji w populacji pacjentów nieleczonych z cHL w IV stadium zaawansowania (od stycznia 2024 r.) oraz II linii leczenia (odpowiednio w skojarzeniu z AVD i monoterapii). Dane NFZ nie pozwalają na oszacowanie przyszłej sprzedaży leku z uwagi na brak danych dotyczących poszczególnych linii leczenia, w ramach których stosowane były poszczególne substancje czynne wchodzące w skład schematów stosowanych obecnie w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina sprawozdawanych do NFZ, a także stopnia zaawansowania choroby u leczonych pacjentów. Ponadto, brak jest jeszcze dostępu do danych NFZ zaktualizowanych w zakresie liczby nowozakwalifikowanych pacjentów do programu B.77 w IV stadium zaawansowania cHL do leczenia schematem A+AVD.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Zadeklarowana liczba opakowań leku we wniosku jest wystarczająca na pokrycie prognozowanego zapotrzebowania w wariancie minimalnym i w analizie podstawowej. W wariancie maksymalnym jest niewystarczająca.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności – bezpłatnie w ramach programu lekowego, spełnia kryteria o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz do uzasadnienia refundacji w ramach istniejącej grupy limitowej 1142.0, Brentuksymab vedotin dla technologii wnioskowanej przedstawiono w rozdziale 3.1.2.3 niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK/?	W ramach AWB przedstawiono wariant minimalny i maksymalny oszacowań, a także przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu, zdaniem wnioskodawcy, wpływają na wyniki analizy oraz cechujących się największą niepewnością. [redacted]

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

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

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



### Ograniczenia AWB według analityków Agencji

- W ChPL Adcetris wskazano, że „*Adcetris jest wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.*” Ze względu na zawartość fiołki (50 mg), część leku może zostać niewykorzystana. W ramach analizy podstawowej przyjęto założenie zakładające rozliczenie za zużytą liczbę mg substancji. W ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym [redacted]  
[redacted] Należy podkreślić, że zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 175/2023/DGL § 23. punkt 6. *świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość leku, która została podana lub wydana świadczeniobiorcom. Niewykorzystana część leku nie podlega rozliczeniu.*
- W ramach analizy podstawowej nie uwzględniono kosztów leczenia po progresji choroby.
- Oszacowania kosztowe w analizie wpływu na budżet opierają się na modelu z analizy ekonomicznej, w związku z tym jej ograniczenia dotyczą także niniejszej analizy.
- Zgodnie z otrzymanymi opiniami eksperckimi schemat ABVD uwzględniony w AKL wnioskodawcy jako komparator, stanowi najczęściej aktualnie stosowaną opcję terapeutyczną we wnioskowanym wskazaniu. Wśród opcji alternatywnych wymienionych przez ekspertów klinicznych, dla których odsetek stosowania zmniejszy się w przypadku objęcia refundacją ocenianej interwencji znalazł się także schemat BEACOPPesc. Schemat BEACOPP wymieniany jest również przez wytyczne kliniczne PTOK 2020. Biorąc pod uwagę, że schemat BEACOPP jest aktualnie finansowany ze środków NFZ, pomimo jego niewielkiego udziału w analizowanej populacji, powinien zostać uwzględniony jako komparator w przedmiotowej AWB.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości uwzględniającą:

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

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała nieprawidłowości wymagających przeprowadzenia obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Adcetris (brentuksymab wedotyny) w leczeniu

<sup>34</sup> Scenariusz przedstawiony na prośbę analityków Agencji przekazaną w piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych



skojarzonym z chemioterapią (schemat AVD: doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina CD30+ w III stadium zaawansowania spełniających kryteria wnioskowanego programu lekowego.

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

W ramach ograniczeń AWB wnioskodawcy należy wskazać niepewność związaną z oszacowaniem wielkości populacji.

Szeroki zakres sprawozdawanej liczby zachorowań na chłoniaka Hodgkina

Eksperti kliniczni w opiniach przekazanych Agencji jako liczbę chorych w III stadium zaawansowania spełniających kryteria włączenia do projektu programu lekowego wskazali ok. 150 oraz 210 pacjentów.

Ponadto jako komparator dla ocenianej interwencji wnioskodawca obrał schemat ABVD, który zgodnie z otrzymanymi opiniami ekspertów stanowi najczęściej aktualnie stosowaną opcję terapeutyczną we wnioskowanym wskazaniu. Niemniej wśród opcji alternatywnych wymienionych przez ekspertów klinicznych, dla których odsetek stosowania zmniejszy się w przypadku objęcia refundacją ocenianej interwencji znalazł się także schemat BEACOPPesc, który nie został uwzględniony jako komparator w przedmiotowej AWB.

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

### **Uwagi ekspertów klinicznych:**

Ankietowani eksperci (prof. dr hab. n. med. Lidia Gil, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii, prof. dr hab. n. med. Jana Maciej Zaucha, Kierownika Katedry i Kliniki Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny oraz prof. dr hab. n. med. Wojciech Jurczak, Kierującego Pododdziałem Leczenia Nowotworów Układu Chłonnego Kliniki Onkologii Klinicznej w Krakowie) nie zgłosili uwag do zapisów programu lekowego.

### **Uwagi analityków Agencji:**

Proponowane kryteria włączenia i wyłączenia z programu lekowego, czas leczenia w programie, schemat dawkowania oraz zakres wykonywanych badań diagnostycznych i monitorowania są zgodne z treścią obecnie obowiązującego PL B.77. dla leku Adcetris stosowanego w leczeniu skojarzonym z AVD w populacji nieleczonych, dorosłych pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina w IV stadium zaawansowania.

## 8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

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

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 17.05.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Adcetris, brentuximab vedotin. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących stosowania leku Adcetris w skojarzeniu w I linii leczenia pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w III stopniu zaawansowania.

Na stronie G-BA odnaleziono 2 informacje o:

- rozpoczęciu oceny wnioskowanego leku w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina CD30+ w III stadium zaawansowania dnia 15.11.2023 r. W ramach decyzji wydanej 18.01.2024 r. wskazano, iż ocena zostanie czasowo wstrzymana<sup>35</sup>.
- rozpoczęciu oceny wnioskowanego leku w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina CD30+ w III + IV stadium zaawansowania dnia 1.05.2024 r. Planowo decyzja będzie wydana w połowie października 2024 r.<sup>36</sup>

Na stronie Kanadyjskiej Agencji Leków - CADTH odnaleziono dwie informacje:

- aktualizowaną 25 października 2023 r. - dotyczącą wycofania wniosku przez firmę w dniu 23 października 2023 r. w zakresie oceny leku Adcetris w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną u pacjentów wcześniej nieleczonych z zaawansowanym chłoniakiem Hodgkina<sup>37</sup>
- aktualizowaną 2 maja 2024 r. – dotyczącą obecnie prowadzonych prac nad oceną leku Adcetris w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną u pacjentów wcześniej nieleczonych z zaawansowanym chłoniakiem Hodgkina oraz w skojarzeniu z doksorubicyną, winkrystyną, etopozydem, prednizonem i cyklofosfamidem u wcześniej nieleczonych dzieci z chłoniakiem Hodgkina wysokiego ryzyka – projekt rekomendacji zostanie opublikowany do uwag 1 sierpnia 2024 r.<sup>38</sup>

Ponadto na stronie agencji NICE<sup>39</sup> widnieje informacja z 2019 r. o braku rekomendacji dla leku Adcetris stosowanego u pacjentów z nieleczonym, zaawansowanym chłoniakiem Hodgkina ze względu na brak wniosku złożonego przez podmiot odpowiedzialny. Firma wskazała, że planuje złożyć wniosek w momencie pojawienia się danych z kluczowego badania dla tego wskazania w czerwcu 2021 r.

<sup>35</sup> <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1014/#beschluesse>

<sup>36</sup> <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1075/#dossier>

<sup>37</sup> <https://www.cadth.ca/brentuximab-vedotin>

<sup>38</sup> <https://www.cadth.ca/brentuximab-vedotin-0>

<sup>39</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta594/resources/brentuximab-vedotin-for-untreated-advanced-hodgkin-lymphoma-terminated-appraisal-pdf-82607263737541>







## 10. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 20.03.2024 r., znak PLR.4500.2976.2023.14.PRU, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

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

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

### Problem zdrowotny

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

### Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator wnioskodawca wskazał schemat ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna).

Wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę jest zgodny z opiniami ekspertów ankietowanych przez Agencję: prof. dr hab. n. med. Lidii Gil, Konsultantki Wojewódzkiej w dziedzinie hematologii, prof. dr hab. n. med. Jana Macieja Zauchy, Kierownika Katedry i Kliniki Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny oraz prof. dr hab. n. med. Wojciecha Jurczaka, Kierującego Pododdziałem Leczenia Nowotworów Układu Chłonnego Kliniki Onkologii Klinicznej w Krakowie, którzy wskazali schemat ABVD jako najczęściej stosowany w ocenianej populacji (67% - 85% pacjentów, zakres na podstawie otrzymanych opinii). Wszyscy eksperci w ramach aktualnie stosowanych technologii wymienili również schemat BEACOPPesc (10% - 25% pacjentów, zakres na podstawie otrzymanych opinii).

Należy zauważyć, że schemat BEACOPPesc wymieniany jest również przez wytyczne kliniczne PTOK 2020, BSH 2022, konsensus Relecom 2020, panel Szwajcaria 2022 z taką samą siłą zaleceń jak ABVD, z zawężeniem do chorych <60 lat.

Zdaniem analityków Agencji, biorąc pod uwagę, że schemat BEACOPP jest aktualnie finansowany i stosowany w ocenianej populacji, co potwierdzają opinie eksperckie oraz wytyczne kliniczne, pomimo jego niewielkiego udziału w analizowanej populacji, spełnia on formalne warunki komparatora.

### Skuteczność kliniczna

Do AKL włączono jedno otwarte, randomizowane badanie III fazy ECHELON-1 dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu wedotyny w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (A+AVD) w I linii leczenia pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w III i IV stadium zaawansowania, w porównaniu do schematu ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna).

W ramach badania ECHELON-1, w populacji w III stadium zaawansowania HL (populacja zgodna z wnioskowanym wskazaniem) w ciągu 2-letniego okresu obserwacji nie odnotowano IS różnic pomiędzy leczeniem A+AVD w porównaniu z ABVD w zakresie redukcji ryzyka progresji choroby, zgonu lub uzyskania niepełnej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu (mPFS – I. rzędowy punkt końcowy). Nie raportowano danych dotyczących mPFS dla dłuższych okresów obserwacji (w populacji ogólnej badania ECHELON-1, tj. pacjentów z HL w III i IV stadium zaawansowania dla tego punktu końcowego odnotowano IS różnicę na korzyść leczenia A+AVD).

Natomiast w odniesieniu do PFS, zarówno w populacji w III stadium zaawansowania HL, jak i populacji ogólnej badania ECHELON-1, po 6-letniej medianie okresu obserwacji wykazano IS większą redukcję ryzyka progresji

choroby lub zgonu w grupie A+AVD vs. ABVD (HR=0,603; 95%CI: 0,391; 0,93; p=0,021, HR=0,68; 95%CI: 0,53; 0,86).

Wyniki dla subpopulacji w wieku  $\geq 60$  lat z badania ECHELON-1 w zakresie mPFS oraz PFS wskazują na brak IS różnic między grupami A+AVD i ABVD (mediana okresu obserwacji. ok. 2 lata).

Przeżycie ogólne (OS) stanowiło drugorzędowy punkt końcowy badania ECHELON-1. W podgrupie pacjentów w III stadium zaawansowania, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie ryzyka zgonu między grupą pacjentów leczonych A+AVD w porównaniu z grupą leczonych ABVD przy medianach okresu obserwacji wynoszących ok. 6 i 7,5 roku, (odpowiednio HR=0,86; 95%CI: 0,45; 1,65 i HR=1,004; 95%CI: 0,540; 1,866; p=0,990). Dla populacji ITT badania ECHELON-1, w ramach powyższej analizy wykazano IS wyższą redukcję ryzyka zgonu (odpowiednio o 41% i 39%) w grupie pacjentów leczonych A+AVD w porównaniu z grupą leczonych ABVD (HR=0,59; 95%CI: 0,40; 0,88; p=0,009 i HR=0,607; 95%CI: 0,414; 0,892; p=0,010).

Nie wykazano również IS różnic między grupami w odniesieniu do odsetka całkowitej odpowiedzi i odsetka obiektywnych odpowiedzi na zakończenie leczenia przypisanego w randomizacji oraz odsetka całkowitej odpowiedzi na zakończenie leczenia pierwszego rzutu, jak również w odniesieniu do negatywnych wyników w badaniu PET na zakończenie 2. cyklu leczenia oraz wyniku  $\leq 2$  w skali Deauville na zakończenie leczenia pierwszego rzutu.

#### Analiza bezpieczeństwa

W analizie bezpieczeństwa dla subpopulacji pacjentów w III stadium zaawansowania dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 24,6 miesiące wykazano w grupie A+AVD w porównaniu do ABVD istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia: AE  $\geq 3$ . stopnia, AE związanych z leczeniem  $\geq 3$ . stopnia, ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do modyfikacji dawki (podobne wyniki uzyskano dla populacji w III i IV stopniu zaawansowania).

Ryzyko AE 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 (w szerszej populacji dla tego punktu końcowego odnotowano różnice IS na niekorzyść leczenia A+AVD).

Nie odnotowano różnic IS między grupami w III stopniu zaawansowania choroby w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu, natomiast w ogólnej populacji pacjentów ryzyko zgonu było IS niższe w grupie A+AVD, w porównaniu do ABVD.

Zarówno w populacji w, III stadium zaawansowania HL jak i populacji ogólnej badania ECHELON-1, w grupie A+AVD w porównaniu do ABVD wykazano IS wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o nasileniu  $\geq 3$ . stopnia takich jak: zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, neutropenia oraz gorączka neutropeniczna.

Przedmiotowa analiza cechuje się ograniczeniami. Badanie ECHELON-1 nie zostało zaprojektowane w celu wykazania istotnych statystycznie różnic w podgrupach, ponadto randomizacja nie została przeprowadzona ze stratyfikacją ze względu na stopień zaawansowania choroby, ani wiek (w badaniu chorych stratyfikowano tylko ze względu na region zamieszkania oraz Międzynarodowy Wskaźnik Progностyczny IPS).

Ponadto, w badaniu ECHELON-1 wyniki dotyczące I-rzędowego punktu końcowego tj. mPFS w ocenie niezależnego ośrodka kontrolnego raportowano dla mediany okresu obserwacji wynoszącej ok. 2 lata. Natomiast wyniki dotyczące skuteczności raportowane w ramach dłuższych okresów obserwacji obejmowały OS oraz PFS. Należy przy tym zaznaczyć, że PFS stanowił eksploracyjny punkt końcowy badania ECHELON-1 a jego ocena dokonywana była przez badaczy.

Brak jest także szczegółowych danych dot. subpopulacji w III stopniu zaawansowania w zakresie stanu pacjentów w skali ECOG w momencie diagnozy oraz rodzaju kolejnych terapii zastosowanych u pacjentów po progresji i leczenia wspomagającego.

W AKL wnioskodawcy nie przedstawiono również porównania ze schematem BEACOPesc, który podlega refundacji w ocenianej populacji i jest wymieniany jako rzadziej stosowana opcja terapeutyczna przez wytyczne kliniczne oraz ekspertów klinicznych ankietowanych w przez agencję w ramach przedmiotowej oceny.

## Skuteczność i bezpieczeństwo praktyczne

Do przeglądu wnioskodawcy włączono dwa obserwacyjne badania retrospektywne - Steiner 2023 i Bowers 2023, w których uwzględniono dane dotyczące efektywności schematu A+AVD raportowane w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

### Bowers 2023

Populację badania stanowiło 153 pacjentów z cHL, którzy przyjęli 6 cykli A+AVD (I linia leczenia), niezależnie od stopnia zaawansowania i chorób współistniejących. Przy czym większość pacjentów była w zaawansowanym stadium choroby (92%)<sup>40</sup>.

Według autorów badania kluczowym wnioskiem z badania jest to, że podczas leczenia A+AVD neuropatia obwodowa rozwinęła się u większości pacjentów uwzględnionych w badaniu (80%), a z powodu neuropatii leczenie BV przerwano u 23% pacjentów (6,6% w badaniu ECHELON-1). Przy czym należy zauważyć, iż dla podgrupy pacjentów, u której przerwano leczenie z powodu neuropatii, nie odnotowano IS różnic w PFS w porównaniu do pacjentów, którzy nie przegrali terapii.

### Steiner 2023

Populację badania stanowiło 179 dorosłych pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina w III lub IV stadium zaawansowania, u których w I linii leczenia stosowano schemat A+AVD. Mediana wieku pacjentów wynosiła 37 lat (21% pacjentów było w wieku  $\geq 60$  lat). Pacjenci w III stadium zaawansowania stanowili 27% populacji.

W ramach kluczowych informacji wskazano, iż w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej większość pacjentów z chłoniakiem Hodgkina leczonych nie otrzymała zaplanowanej skumulowanej dawki BV (CDB). Przy czym, nie wykazano istotnego związku pomiędzy otrzymaną CDB w terapii pierwszego rzutu a PFS.

Zgodnie z wnioskami autorów badania, wyniki uzyskane w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej wskazały, że schemat A+AVD jest wysoce skuteczną metodą leczenia pacjentów z klasycznym HL w zaawansowanym stadium, w tym pacjentów, u których znacznie zmniejszono dawkę BV.

## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

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

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

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna charakteryzuje się ograniczeniami.

Populację zgodną z wnioskowanym wskazaniem stanowią wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci z chłoniakiem Hodgkina CD30+ w III stadium zaawansowania choroby. Jednocześnie w modelu ekonomicznym wnioskodawcy charakterystykę populacji oraz efektywność kliniczną ocenianych terapii określono na podstawie danych

<sup>40</sup> Nie podano odsetków dla poszczególnych stadiów

<sup>41</sup> 190 380 PLN/QALY

dotyczących populacji ogólnej ITT z badania ECHELON-1, do której należeli wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci z chłoniakiem Hodgkina w III lub IV stadium zaawansowania.

Przyjęcie 70-letniego horyzontu czasowego wiąże się z koniecznością ekstrapolacji wyników badań o znacznie krótszym okresie obserwacji. Należy podkreślić, że chłoniak Hodgkina jest chorobą przewlekłą, jednak biorąc pod uwagę wiek pacjentów wchodzących do modelu powyższe założenie związane jest z niepewnością.

Ponadto należy zauważyć, że wartości użyteczności uwzględnione w modelu zostały oszacowane na podstawie danych pojedynczych pacjentów z badania ECHELON 1. Szczegółowe dane zostały udostępnione przez wnioskodawcę wyłącznie na potrzeby tworzenia modelu ekonomicznego i stanowią dane wewnętrzne wnioskodawcy, tym samym nie są dostępne w domenie publicznej i nie zostały poddane ocenie *peer review*. Dodatkowo w ramach analizy nie uwzględniono wszystkich możliwych komparatorów. Zdaniem analityków Agencji jako komparator powinien zostać uznany również schemat BEACOPesc, który podlega refundacji w ocenianej populacji i jest wymieniany jako opcja terapeutyczna przez wytyczne kliniczne oraz ekspertów klinicznych ankietowanych w przez agencję.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

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

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

W ramach ograniczeń AWB wnioskodawcy należy wskazać niepewność związaną z oszacowaniem wielkości populacji. Szeroki zakres sprawozdawanej liczby zachorowań na chłoniaka Hodgkina

[REDAKTOWANE]

, natomiast eksperci kliniczni w opiniach przekazanych Agencji wskazali ok. 150 oraz 210 pacjentów.

Ponadto jako komparator dla ocenianej interwencji wnioskodawca obrał schemat ABVD, który zgodnie z otrzymanymi opiniami ekspertów stanowi najczęściej aktualnie stosowaną opcję terapeutyczną we wnioskowanym wskazaniu. Niemniej wśród opcji alternatywnych wymienionych przez ekspertów klinicznych, dla których odsetek stosowania zmniejszy się w przypadku objęcia refundacją ocenianej interwencji znalazł się także schemat BEACOPPesc, który nie został uwzględniony jako komparator w przedmiotowej AWB.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

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

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących stosowania leku Adcetris w skojarzeniu w I linii leczenia pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w III stopniu zaawansowania.

Na stronie G-BA odnaleziono 2 informacje o rozpoczęciu oceny i planowanym wydaniu decyzji w połowie października 2024 r. Na stronie Kanadyjskiej Agencji Leków - CADTH odnaleziono dwie informacje, jedną dotyczącą wycofania wniosku przez firmę w dniu 23 października 2023 r. w zakresie oceny leku Adcetris w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną u pacjentów wcześniej nieleczonych z zaawansowanym chłoniakiem Hodgkina i jedną aktualizowaną 2 maja 2024 r. – dotyczącą obecnie prowadzonych prac nad oceną leku Adcetris m.in. w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną u pacjentów wcześniej nieleczonych z zaawansowanym chłoniakiem Hodgkina – projekt rekomendacji zostanie opublikowany do uwag 1 sierpnia 2024 r.

Ponadto na stronie agencji NICE widnieje informacja z 2019 r. o braku rekomendacji dla leku Adcetris stosowanego u pacjentów z nieleczonym, zaawansowanym chłoniakiem Hodgkina ze względu na brak wniosku złożonego przez podmiot odpowiedzialny.



## 11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

**Tabela 53. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>1. „Jako komparatory wnioskodawca wskazał schemat ABVD (bleomycyna, doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna). Biorąc pod uwagę aktualne wytyczne kliniczne zarówno polskie, jak i międzynarodowe oraz zakres substancji refundowanych w Polsce, wśród komparatorów należy uwzględnić również schemat BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, dakarbazyna/prokarbazyna, prednizon). Rekomendowany jest on przez wytyczne PTOK 2020 oraz ESMO 2018 z taką samą siłą zaleceń (IA), jak ABVD, z zawężeniem do populacji chorych &lt;60 r.ż. W wytycznych podkreślono ponadto, że schemat BEACOPP pozwała 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.</p> <p>Wyjaśnienie: Proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoeconomicznych tak, aby odpowiadały aktualnym zapisom projektu programu lekowego i zachowywały spójność w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności oraz bezpieczeństwa, populacji i komparatorów.</p>	NIE	Szczegółowy komentarz w rozdz. 3.6
<b>W ramach analizy klinicznej</b>		
<p>1. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: 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</p>	TAK/NIE	<p>Dane zostały uwzględnione jedynie w modelu ekonomicznym i pochodzą od pojedynczych pacjentów z badania ECHELON-1. Dostępne tylko dla autorów modelu, nieopublikowane.</p> <p>Przy czym przeanalizowano i przedstawiono 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.</p>
<p>2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: 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.”</p>	NIE	<p>Dane zostały uwzględnione jedynie w modelu ekonomicznym i pochodzą od pojedynczych pacjentów z badania ECHELON-1. Dostępne tylko dla autorów modelu, nieopublikowane.</p> <p>Przedstawiono informacje dotyczące populacji ITT badania ECHELON-1 zidentyfikowane w raporcie EMA 2023.</p>
<b>W ramach analizy ekonomicznej</b>		
<p>3. AE nie zawiera prawidłowo przeprowadzonej analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt1Rozporządzenia).</p> <p>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</p>	NIE	<p>Przedstawiono wyjaśnienie.</p> <p>Wskazano m.in. na uwzględnienie wskazania rejestracyjnego obejmującego w całości chorobę zaawansowaną, Zaznaczono również, iż wzięto pod uwagę siłę statystyczną wyników dla populacji ogólnej raportowanych w badaniu</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>w III stadium zaawansowania a ogólną populacją badania ECHELON-1 (różnice m.in. w zakresie OS).</p> <p>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.</p> <p>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.”</p>		<p>ECHELON-1 (w zaawansowanym stadium). Zaznaczono, że wnioskowana populacja docelowa w III stadium zaawansowania choroby, zgodna z zarejestrowanym stanowi część ogólnej populacji badania ECHELON-1 (N = 483, 36%).</p>
<p>4. AE nie zawiera prawidłowo przeprowadzonej analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>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.”</p> <p>5. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przyjął założenia, które nie zostały w sposób wystarczający uzasadnione:</p> <p>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.</p>	NIE	<p>Przedstawiono wyjaśnienie, przy czym nie wprowadzono uzupełnień wskazanych przez analityków.</p> <p>Wskazano m.in., że 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.</p>
<p>6. AE nie zawiera prawidłowo przeprowadzonej analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: 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.</p>	NIE	<p>Przedstawiono wyjaśnienie, jednak jak wskazał wnioskodawca z uwagi na brak dostępu do danych pojedynczych pacjentów (badanie ECHELON-1) nie jest możliwe oszacowanie użyteczności zgodnie z polskimi normami.</p>
<p>6. „Analizę przeprowadzono dla 70-letniego horyzontu czasowego utożsamianego z horyzontem dożywnym. Biorąc pod uwagę wiek wejścia pacjentów do modelu ( ), przyjęty horyzont wydaje się nierealny.</p> <p>Wyjaśnienie: Proszę o przyjęcie horyzontu czasowego uwzględniającego średnie oczekiwane przeżycie pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina.”</p>	TAK/NIE	Przedstawiono wyjaśnienie.

## 12. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

	Ansell SM, et al. Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. <i>N Engl J Med</i> 387(4): 310-320.
	Connors JM, et al; ECHELON-1 Study Group. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. <i>N Engl J Med</i> . 2018 Jan 25;378(4):331-344. doi: 10.1056/NEJMoa1708984. Epub 2017 Dec 10. Erratum in: <i>N Engl J Med</i> . 2018 Mar 1;378(9):878.
	Evens AM, et al., Older patients (aged ≥60 years) with previously untreated advanced-stage classical Hodgkin lymphoma: a detailed analysis from the phase III ECHELON-1 study. <i>Haematologica</i> . 2022 May 1;107(5):1086-1094.
<b>ECHELON-1</b>	Hutchings M, Radford J, Ansell SM, et al. Brentuximab vedotin plus doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine in patients with advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma: A prespecified subgroup analysis of high-risk patients from the ECHELON-1 study. <i>Hematol Oncol</i> . 2021 Apr;39(2):185-195.
	Straus 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 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.
<b>Dalal 2020</b>	Dalal M, et al., Efficacy and safety of front-line treatments for advanced Hodgkin lymphoma: a systematic literature review. <i>Expert Rev Hematol</i> . 2020 Aug;13(8):907-922.
<b>Bowers 2023</b>	Bowers JA, Anna J, Bair K et al. Brentuximab vedotin plus AVD for Hodgkin lymphoma: incidence and management of peripheral neuropathy in a multisite cohort. <i>Blood Advances</i> 2023;7(21).
<b>Steiner 2023</b>	Steiner RE, Hwang SR, Khurana A et al. Impact of Cumulative Dose of Brentuximab Vedotin on Outcomes of Frontline Therapy for Advanced Stage Hodgkin Lymphoma. <i>Blood Advances</i> 2023; DOI: 10.1182/bloodadvances.2023010700.
<b>EMA 2023</b>	EMA Assessment report. Adcetris. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 14 September 2023. EMA/CHMP/440104/2023.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

<b>BSH 2022</b>	G. A. Follows et al., Guideline for the first-line management of Classical Hodgkin Lymphoma —A British Society for Haematology guideline, 2022 British Society for Haematology and John Wiley & Sons Ltd., <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.18083">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.18083</a>
<b>CADTH 2020</b>	Brentuximab Vedotin (Adcetris) for Hodgkin lymphoma in combination with doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine - <a href="https://www.cadth.ca/brentuximab-vedotin-adcetris-hodgkin-lymphoma-combination-doxorubicin-vinblastine-and-dacarbazine">https://www.cadth.ca/brentuximab-vedotin-adcetris-hodgkin-lymphoma-combination-doxorubicin-vinblastine-and-dacarbazine</a>
<b>ESMO 2018</b>	D. A. Eichenauer 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, <a href="https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/haematological-malignancies/hodgkin-lymphoma">https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/haematological-malignancies/hodgkin-lymphoma</a>
<b>G-BA 2019</b>	Beschluss Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, Erstlinie), <a href="https://www.g-ba.de/beschluesse/3944/">https://www.g-ba.de/beschluesse/3944/</a>
<b>HAS 2020</b>	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 22 JANVIER 2020 brentuximab vedotin ADCETRIS 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3149192/fr/adcetris-brentuximab-vedotin">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3149192/fr/adcetris-brentuximab-vedotin</a>
<b>IQWiG 2019</b>	[G19-09] Brentuximab Vedotin (fortgeschrittenes Hodgkin-Lymphom) - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V Letzte Aktualisierung 17.06.2019, <a href="https://www.iqwig.de/projekte/g19-09.html">https://www.iqwig.de/projekte/g19-09.html</a>
<b>NCCN 2023</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Hodgkin Lymphoma, Version 2.2023 — November 8, 2022, <a href="https://www.nccn.org/guidelines/category_1">https://www.nccn.org/guidelines/category_1</a>
<b>Pan London 2020</b>	L. Eccersley et al., Pan London Haemato Oncology Clinical Guidelines, Lymphoid Malignancies Part 1: Hodgkin Lymphoma, January 2020, RM Partners, South East London Cancer Alliance, North Central and East London Cancer Alliance 2020, <a href="https://rmpartners.nhs.uk/haemato-oncology-clinical-guidelines/">https://rmpartners.nhs.uk/haemato-oncology-clinical-guidelines/</a>

<b>PTOK 2020</b>	T. Wróbel, Chłoniak Hodgkina, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2013-2020 rok, <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.17.%20Chloniak_Hodgkina_2005_20.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.17.%20Chloniak_Hodgkina_2005_20.pdf</a>
<b>Relecom 2020</b>	A. Relecom et al., Resources-Stratified Guidelines for Classical Hodgkin Lymphoma, Int. J. Environ. Res. Public Health 2020, 17, 1783, <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7084688/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7084688/</a>
<b>SITC 2020</b>	S. S. Neelapu et al., Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of lymphoma, Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2020;8:e001235, <a href="https://jitc.bmj.com/content/8/2/e001235">https://jitc.bmj.com/content/8/2/e001235</a>
<b>Szwajcaria 2022</b>	F. Hitz et al., Decision-making among experts in advanced Hodgkin Lymphoma, Oncology. 2023;101(3):159-165, <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36103806/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36103806/</a>

#### Pozostałe publikacje

	Charakterystyka Produktu Leczniczego Adcetris
<b>ChPL Adcetris</b>	<a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/adcetris-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/adcetris-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 09.05.2024 r.)
<b>AWA Adcetris 2023</b>	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. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/059/AWA/OT.423.1.26.2023%20Adcetris%20BIP_R_EOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/059/AWA/OT.423.1.26.2023%20Adcetris%20BIP_R_EOPTR.pdf</a>
<b>Obwieszczenie MZ</b>	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.
<b>Collins 2018</b>	Collins G, Rueda A, Salles G. Management of Hodgkin lymphoma in the era of brentuximab vedotin: real-world data from five European countries. Leukaemia & Lymphoma. 2018;5(6):1-9.
<b>Borchmann 2023ab</b>	Borchmann, P., A.A. Moccia, and R. Greil. BRECAD is non-inferior to eBEACOPP in patients with advanced stage classical Hodgkin lymphoma: efficacy results of the GHSG PHASE III HD21 TRIAL. in ICML. 2023. Lugano: Hematological Oncology
<b>Borchmann 2023</b>	Borchmann P, Moccia AA, Greil R, et al. BreECADD Is non-inferior to eBEACOPP in patients with advanced stage classical Hodgkin Lymphoma: Efficacy results of the GHSG Phase III HD21 trial. Hematological Oncology 2023;41:881-882.
<b>Borchmann 2017</b>	Borchmann P, Goergen H, Kobe C, Lohri A, Greil R et al., A. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. Lancet. 2017 Dec 23;390(10114):2790-2802. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32134-7.
<b>Herrera 2023</b>	Herrera AF, LeBlanc ML, Castellino SM, et al. SWOG S1826, a randomized study of nivolumab(N)-AVD versus brentuximab vedotin(BV)-AVD in advanced stage (AS) classic Hodgkin lymphoma (HL). Journal of Clinical Oncology 2023;41:LBA4-LBA4.
<b>Swoboda 2021</b>	Swoboda R, Giebel S, Knopińska-Postuszny W, et al., High efficacy of BGD (bendamustine, gemcitabine, and dexamethasone) in relapsed/refractory Hodgkin Lymphoma. Ann Hematol. 2021 Jul;100(7):1755-1767. doi: 10.1007/s00277-021-04448-5. Epub 2021 Feb 24. Erratum in: Ann Hematol. 2021 Mar 24;
<b>Raymakers 2020</b>	Raymakers AJN, Costa S, Cameron D, Regier DA. Cost-effectiveness of brentuximab vedotin in advanced stage Hodgkin's lymphoma: a probabilistic analysis. BMC Cancer. 2020 Oct 13;20(1):992.
<b>Vijenthira 2020</b>	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.
<b>Delea 2019</b>	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.
<b>Huntington 2018</b>	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. J Clin Oncol. 2018 Oct 4;36(33):JCO1800122.

- Raymakers 2020** Raymakers AJN, Costa S, Cameron D, Regier DA. Cost-effectiveness of brentuximab vedotin in advanced stage Hodgkin's lymphoma: a probabilistic analysis. *BMC Cancer*. 2020 Oct 13;20(1):992.
- EMA 2019** EMA Assessment report. Adcetris. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 13 December 2018. EMA/6661/2019.

## 13. Załączniki

- Zał. 1. [REDACTED], Adcetris w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w III stadium zaawansowania, Analiza problemu decyzyjnego, HealthQuest spółka z o.o., Warszawa 2023;
- Zał. 2. [REDACTED], Brentuksymab vedotin (Adcetris) w leczeniu chłoniaka Hodgkina w III stadium zaawansowania, Analiza kliniczna, HealthQuest spółka z o.o., Warszawa 2023;
- Zał. 3. [REDACTED], Adcetris w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w III stadium zaawansowania, Analiza ekonomiczna, HealthQuest spółka z o.o., Warszawa 2023;
- Zał. 4. [REDACTED], Adcetris w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w III stadium zaawansowania, Analiza wpływu na budżet, HealthQuest spółka z o.o., Warszawa 2023;
- Zał. 5. [REDACTED], Adcetris w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w III stadium zaawansowania, Odpowiedź na pismo nr OT.423.1.21.2024.8.AKI, HealthQuest spółka z o.o., Warszawa 2024.