



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Brentuksymab vedotin we wskazaniu:
leczenie schematem BrECADD dorosłych
pacjentów z chłoniakiem Hodgkina**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
finansowania leków zawierających daną substancję
czynną we wskazaniach innych niż wymienione
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Opracowanie nr: OT.422.1.48.2024

Data ukończenia: 27.11.2024 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 2022r., 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 2024 r., poz. 930) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930)

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** informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: 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).

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: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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 2024 r., poz.930) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930).

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

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

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	8
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	8
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	8
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	9
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	12
4. Opinie ekspertów.....	13
5. Analiza wpływu na budżet	14
6. Źródła.....	17
7. Załączniki.....	18
7.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	18
7.2. Strategia wyszukiwania publikacji	18

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 146, z późn. zm.), Minister Zdrowia pismem nr: PLR2.4506.14.2024.1.PR z dnia 22.10.2024, zlecił przygotowanie materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.77. „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)” określonych w załączniku do powyższego pisma, dotyczących zastosowania substancji czynnej **brentuksymab vedotin** we wskazaniu pozarejestryjnym:

- **leczenie brentuksymabem vedotin w skojarzeniu z etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dakarbazyną i deksametazonem (BrECADD) w 1. linii leczenia dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczonym chłoniakiem Hodgkina w III lub IV stadium zaawansowania.**

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 20.11.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było odnalezienie wytycznych praktyki klinicznej, w zakresie wskazania: leczenie zaawansowanego chłoniaka Hodgkina

Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>);
- Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>);
- European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>);
- European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (<https://www.eortc.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>);
- American Society of Hematology (ASH) (<https://www.hematology.org/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>);
- British Society for Haematology (BSH) (<https://b-s-h.org.uk/>)

Ponadto korzystano z wyszukiwarki internetowej (google.com), z zastosowaniem słów kluczowych: hodgkin lymphoma, guideline/ recommendation/ statement/ wytyczne/ rekomendacje/ stanowisko. Wytycznych poszukiwano także w ramach przeglądu, opisanego w rozdziale 3 niniejszego opracowania.

Do niniejszego opracowania włączono dokumenty w których przedstawiono informacje na temat ocenianej technologii medycznej: zastosowanie schematu BrECADD u dorosłych pacjentów z chłoniakiem Hodgkina.

W wyniku ww. wyszukiwania odnaleziono zalecenia LYSA 2024 i NCCN 2024 v4, odnoszące się bezpośrednio do zastosowania schematu BrECADD dorosłych u pacjentów z chłoniakiem Hodgkina. Wytyczne przedstawione w dokumentach:

- LYSA 2024 - Schematy BrECADD oraz Nivo-AVD, są skuteczniejsze i bezpieczniejsze niż schematy eBEACOPP i ABVD/Bv-AVD. Te schematy (BrECADD i Nivo-AVD) mogą stać się nowym standardem opieki.
- NCCN 2024 v4 - BrECADD został wskazany jako schemat pierwszej linii leczenia Chłoniaka Hodgkina w III i IV stopniu zaawansowania, użyteczny w określonych sytuacjach: pacjenci w wieku 18-60 lat.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja , rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>LYSA 2024 (Europa)</p>	<p>Wytyczne praktyki klinicznej wydane przez The LYmphoma Study Association (LYSA) dotyczące terapii Chłoniaka Hodgkina</p> <p>Poniżej przedstawiono informacje na temat zastosowania schematu BrECADD w ramach pierwszej linii terapii zaawansowanego Chłoniaka Hodgkina</p> <p><u>Rekomendacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Schematy: BrECADD (brentuksymab vedotin w skojarzeniu z etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dakarbazyną i deksametazonem) oraz Nivo-AVD (niwolumab w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną), są skuteczniejsze i bezpieczniejsze niż schematy eBEACOPP (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna i prednizon w zwiększonych dawkach) i ABVD/Bv-AVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna/ brentuksymabem vedotin w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną). Te schematy (BrECADD i Nivo-AVD) mogą stać się nowym standardem opieki. <p><i>[Poziom dowodów: I, Siła zaleceń: A]</i></p> <p><u>Pozostałe informacje z dokumentu dotyczące BrECADD</u></p> <p>GHSg (German Hodgkin Study Group) przetestował wariant eBEACOPP zawierający BV (brentuksymab vedotin) w randomizowanym badaniu II fazy dotyczącym nieleczzonego HL w zaawansowanym stadium. 3-letni PFS wyniósł 89,7% w przypadku BrECADD i 90,2% w przypadku BrECAPP. Wyniki nie były gorsze od standardowego eBEACOPP, a protokół BrECADD był powiązany z korzystniejszym profilem toksyczności i dlatego został wybrany do wyzwania eBEACOPP w badaniu HD21.</p> <p>Wyniki HD21 po 48 miesiącach obserwacji wykazały, że skuteczność BrECADD była lepsza niż eBEACOPP (94,3% PFS dla BrECADD i 90,9% PFS dla eBEACOPP; HR: 0,66; p < 0,035). Schemat BrECADD wiązał się także ze znacznym spadkiem występowania klinicznie istotnych hematologicznych zdarzeń niepożądanych (AE).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Leczenie pierwszego rzutu HL pozostaje przedmiotem dyskusji i zależy od standardu opieki uwzględniającego stosunek skuteczności do bezpieczeństwa (niepłodność i wtórny nowotwór), dopuszczeń do leczenia oraz sytemu opieki medycznej w poszczególnych krajach.</p> <p>Rysunek 1. Schemat terapii zaawansowanego Chłoniaka Hodkina u pacjentów kwalifikujących się do terapii BrECADD [LYSA 2024]</p> <p><u>Poziomy dowodów</u></p> <p>I Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego badania z grupą kontrolną o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności.</p> <p>II Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących niejednorodność.</p> <p>III Prospektywne badania kohortowe</p> <p>IV Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</p> <p>V Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</p> <p><u>Stopnie zaleceń</u></p> <p>A Silne dowody skuteczności ze znaczną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane</p> <p>B Silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane</p> <p>C Niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przewyższają ryzyka ani wad (zdarzeń niepożądanych, kosztów itp.), opcjonalnie</p> <p>D Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, generalnie nie zalecane</p> <p>E Silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, nigdy nie zalecane</p>
<p>NCCN 2024 v4 (USA)</p>	<p>Wytyczne praktyki klinicznej wydane przez National Comprehensive Cancer Network (NCCN) dotyczące terapii Chłoniaka Hodkina</p> <p>Poniżej przedstawiono informacje na temat zastosowania schematu BrECADD w ramach pierwszej linii terapii zaawansowanego Chłoniaka Hodkina</p> <p><u>Rekomendacje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • BrECADD został wskazany jako schemat pierwszej linii leczenia Chłoniaka Hodkina w III i IV stopniu zaawansowania, użyteczny w określonych sytuacjach: pacjenci w wieku 18-60 lat; <p>Rekomendacje posiadają kat. 2A, chyba że wskazano inaczej.</p>

Organizacja , rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Pozostałe informacje z dokumentu dotyczące BrECADD</u></p> <p>Trwające międzynarodowe badanie III fazy GHSG HD21 miało na celu zminimalizowanie związanej z terapią zachorowalności, u dorosłych pacjentów w wieku ≤ 60 lat z CHL w zaawansowanym stadium, poprzez zbadanie przebudowanego, eskalowanego schematu BEACOPP określanego jako BrECADD, w którym wyeliminowano bleomycynę i prokarbazynę.</p> <p>1500 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej od 4 do 6 cykli BrECADD dostosowanej do PET w porównaniu do grupy otrzymującej eskalowany BEACOPP.</p> <p>Wstępne dane pokazują, że przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 40 miesięcy, 3-letni PFS był lepszy w przypadku BrECADD (94,9%) w porównaniu z eskalowanym BEACOPP (92,3%), a 3-letni OS wyniósł 98,5% w obu grupach.</p> <p>Chociaż dane fazy III nie zostały jeszcze opublikowane, dane dla BrECADD zostały opublikowane z pierwotnej części badania fazy II, w której porównano 6 cykli BrECADD z BrECAPP. Po medianie okresu obserwacji wynoszącej 17 miesięcy, całkowitą odpowiedź (CR) uzyskano u 46 z 52 pacjentów w grupie BrECADD (88%). W całej kohorcie najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (AE) stopnia 3. do 4. były zdarzenia hematologiczne. U 4% pacjentów w grupie BrECADD wystąpiły AE narządowe stopnia 3 do 4, a u 35% neuropatia obwodowa stopnia 1 do 2.</p> <p>Na podstawie danych z trwającego badania GHSG HD21, w pewnych okolicznościach BrECADD został uwzględniony jako jedna z opcji leczenia. BrECADD podaje się początkowo przez 2 cykle, po czym następuje ponowna ocena FDG-PET/CT. Pacjenci z wynikiem w Deauville od 1 do 3 są leczeni 2 dodatkowymi cyklami BrECADD, po których następuje ponowna ocena za pomocą FDG-PET/CT.</p> <p>Pacjenci z wynikiem w skali Deauville'a od 1 do 3 powinni być obserwowani i monitorowani pod kątem nawrotów/późnych skutków, natomiast wynik w skali Deauville'a od 4 do 5 uzasadnia biopsję. Miejscowa radioterapia (ang. Involved Site Radiation Therapy, ISRT), jest zalecana u osób z ujemnym wynikiem biopsji, natomiast u pacjentów z dodatnim wynikiem biopsji, należy rozpocząć terapię zgodnie z zaleceniami dla choroby odpornej na leczenie.</p> <p>W przypadku pacjentów, którzy po 2 początkowych cyklach BrECADD uzyskali wynik w skali Deauville od 4 do 5, zaleca się wykonanie biopsji. Jeżeli biopsja da wynik negatywny, zaleca się wykonanie 4 dodatkowych cykli BrECADD, a następnie ponowną ocenę za pomocą FDG-PET/CT. Należy obserwować i monitorować pacjentów z wynikiem w skali Deauville'a od 1 do 3. W przypadku osób z wynikiem Deauville'a od 4 do 5 zaleca się powtórny biopsję. W przypadku osób z ujemnym wynikiem biopsji zaleca się ISRT. W przypadku osób z dodatnim wynikiem biopsji leczenie jest takie samo jak w przypadku choroby odpornej na leczenie.</p> <p>Należy podawać czynnik wzrostu we wszystkich cyklach BrECADD.</p> <p><u>Sila i jakość zaleceń:</u></p> <p>1 – rekomendacja oparta o dowody wysokiej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji; 2A – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji; 2B – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus co do słuszności interwencji; 3 – rekomendacja oparta o dowody dowolnej jakości, brak konsensusu co do słuszności interwencji;</p>

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W Agencji przeprowadzono przegląd systematyczny w celu odnalezienia nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania schematu BrECADD u dorosłych pacjentów z chłoniakiem Hodgkina. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.11.2024 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz the Cochrane Library.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do niniejszej analizy:

- ❖ **Populacja:** dorośli pacjenci z chłoniakiem Hodgkina w III lub IV stopniu zaawansowania
- ❖ **Interwencja:** schemat BrECADD stosowany w I linii leczenia;
- ❖ **Komparator:** bez ograniczeń;
- ❖ **Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania BrECADD w analizowanej populacji pacjentów;
- ❖ **Typ badań:** przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy, badania kliniczne, badania obserwacyjne, wytyczne kliniczne;
- ❖ **Inne:** publikacje w języku angielskim lub polskim, pełne teksty publikacji.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2. do niniejszego opracowania.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszej włączono otwarte, prospektywne, randomizowane, wieloośrodkowe badanie 3 fazy, prowadzone metodą grup równoległych „HD21”, przeprowadzone przez German Hodgkin Study Group.

Tabela 2. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>HD21 (Borchmann 2024)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznego finansowania</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności i tolerancji terapii BrECADD względem eBEACOPP u pacjentów z zaawansowanym, klasycznym Chłoniakiem Hodgkina</p> <p>Typ badania: Otwarte, prospektywne, randomizowane, wieloośrodkowe (233 ośrodki w 9 krajach) badanie 3 fazy, prowadzone metodą grup równoległych.</p> <p>Interwencje: <u>BrECADD:</u> 4-6 cykli (co 21 dni)</p> <ul style="list-style-type: none"> • brentuksymab vedotin (1,8 mg/kg, max. 180 mg/dzień dnia 0), • etopozyd (150 mg/m² w dniach 1-3), • cyklofosfamid (1250 mg/m² dnia 1), • doksorubicyna (40 mg/m² dnia 1), • dakarbazyna (250 mg/m² w dni 2-3), deksametazon (40 mg/m² w dni 1-4) 	<p>Populacja: <u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek: ≥18 i < 60 lat; • Chłoniak Hodgkina w III/IV stopniu zaawansowania; • ECOG 0-2; • brak HIV; • brak innych chorób, zaburzających protokół terapii; 	<p>Punkty końcowe: Ocena PET i CT była prowadzona po 2 i ostatnim cyklu chemioterapii.</p> <p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • tolerancja, zdefiniowana na podstawie ocenianej przez badacza zachorowalności związanej z leczeniem; • skuteczność, oceniana na podstawie przeżycia wolnego od progresji, w tym centralnego przeglądu wszystkich zdarzeń związanych z nowotworem; <p>Zachorowalność związaną z leczeniem zdefiniowano jako wystąpienie któregokolwiek z następujących zdarzeń od rozpoczęcia terapii do 30 dni po zakończeniu chemioterapii: ostra toksyczność narządowa niehematologiczna według kryteriów CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) stopnia 3 lub 4 z układów i narządów obejmujące: schorzenia serca, układu pokarmowego (z wyłączeniem wymiotów, nudności i zapalenia błon śluzowych), układu wątrobowo-żółciowego, układu nerwowego, układu nerkowo-moczowego, układu oddechowego, piersi i śródpiersia; oraz ostra toksyczność hematologiczna stopnia 4, w tym niedokrwistość, trombocytopenia i zakażenia (jako klinicznie istotny wynik neutropenii).</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>eBEACOPP: 4-6 cykli (co 21 dni)</p> <ul style="list-style-type: none"> • etopozyd (200 mg/m² w dni 1-3), • doksorubicyna (35 mg/m² w dniu 1), • cyklofosfamid (1250 mg/m² w dniu 1), • winkrystyna (1,4 mg/m² w dniu 8), • prokarbazyna (100 mg/m² w dniach 1-7), • prednizon (40 mg/m² w dniach 1-14), • bleomycyna (10 mg/m² w dniu 8) <p>Obie grupy otrzymywały suplementację stymulującym czynnikiem kolonię granulocytów.</p>		<p>Przeżycie wolne od progresji zdefiniowano jako czas od randomizacji do progresji, nawrotu lub zgonu z dowolnej przyczyny lub ocenowany w dniu otrzymania ostatniej informacji o stanie choroby.</p> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia, • częstość całkowitej odpowiedzi, • przeżycie całkowite (definiowane jako czas od randomizacji do śmierci z dowolnej przyczyny lub ocenowane na podstawie daty ostatniej informacji o życiu pacjenta), • toksyczność i czynność gonad, • drugie nowotwory pierwotne, • przeżycie wolne od zdarzeń (definiowane jako czas od randomizacji do przedwczesnego przerwania randomizowanego leczenia z dowolnej przyczyny, progresji, nawrotu lub śmierci z dowolnej przyczyny, lub ocenowany w dniu zebrania ostatniej informacji o stanie choroby) • wyniki zgłaszane przez pacjenta, które zostaną opublikowane osobno. <p>Zdarzenia niepożądane zostały udokumentowane przez badaczy podczas leczenia zgodnie z CTCAE, wersja 4.03.</p>

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Do badania włączono 1500 pacjentów:

- 751 schemat BrECADD;
- 749 schemat eBEACOPP;

Rekrutacja do badania trwała w okresie 22.06.2016 – 27.08.2020. Populacja ITT obejmowała 1482 pacjentów, 740 w grupie eBEACOPP i 742 w grupie BrECADD, z wyłączeniem dziewięciu pacjentów w każdej grupie, u których rozpoznanie klasycznego chłoniaka Hodgkina zostało zmienione po przeglądzie patologicznym. Kolejnych 12 pacjentów zostało wykluczonych z analizy bezpieczeństwa, ponieważ nie udokumentowano u nich żadnego cyklu chemioterapii (ośmiu w grupie eBEACOPP i czterech w grupie BrECADD), pozostawiając 732 pacjentów w grupie eBEACOPP i 738 w grupie BrECADD do analizy bezpieczeństwa.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów była dobrze zrównoważona między grupami. Mediana wieku pacjentów wynosiła 31 lat (IQR 24-42). 838 (56%) z 1482 pacjentów stanowili mężczyźni, a 644 (44%) kobiety. Większość pacjentów była rasy białej (1352 [91%] z 1482).

Ogółem 1415 (95%) pacjentów otrzymało zaplanowaną liczbę cykli leczenia. Pacjenci przypisani do eBEACOPP i BrECADD mieli podobne odsetki całkowitej remisji (567 [80%] z 713 i 584 [82%] z 716) po zakończeniu chemioterapii.

Konsolidacyjna radioterapia została zalecona z powodu PET-dodatniej choroby resztkowej u 127 pacjentów (17%) w grupie eBEACOPP i 125 pacjentów (17%) w grupie BrECADD. Radioterapię otrzymało odpowiednio 112 (15%) i 104 (14%) pacjentów.

Tolerancja

U większości pacjentów w każdej grupie leczenia wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. Ogólnie rzecz biorąc, występowanie co najmniej jednego zdarzenia chorobowego związanego z leczeniem było znacznie niższe w przypadku BrECADD (312 [42%] z 738 pacjentów) niż w przypadku eBEACOPP (430 [59%] z 732 pacjentów [RR = 0,72 (95%CI: 0,65; 0,80); p<0-0001).

Oszacowania RR były spójne w analizowanych podgrupach. W grupie eBEACOPP u 382 (52%) z 732 pacjentów wystąpiły zdarzenia chorobowe związane z leczeniem hematologicznym w porównaniu z 231 (31%) z 738 pacjentów w grupie BrECADD ($p < 0,0001$), co znalazło odzwierciedlenie w zmniejszeniu liczby transfuzji krwinek czerwonych (384 [52%] z 732 eBEACOPP vs 178 [24%] z 738 BrECADD) i transfuzji płytek krwi (248 [34%] eBEACOPP vs 125 [17%] BrECADD). Częstość występowania zakażeń stopnia 3. lub wyższego była podobna (138 [19%] z 732 eBEACOPP vs 150 [20%] z 737 BrECADD), natomiast gorączkę neutropeniczną stopnia 3. lub wyższego udokumentowano u 141 (21%) z 677 pacjentów w grupie eBEACOPP i 193 (28%) z 681 pacjentów w grupie BrECADD.

Najczęstszymi przyczynami zmniejszenia dawki były leukopenia w przypadku eBEACOPP (241 [34%] z 715 pacjentów z dostępnymi danymi) i małopłytkowość w przypadku BrECADD (147 [23%] z 635 pacjentów). Zmniejszenie dawki występowało częściej w przypadku eBEACOPP niż w przypadku BrECADD. Leczenie pełną dawką w czwartym cyklu zastosowano u 422 (59%) z 720 pacjentów w grupie BEACOPP w porównaniu z 561 (78%) z 721 pacjentów w grupie BrECADD.

U pacjentów z dodatnim wynikiem badania PET-2, leczenie pełną dawką w szóstym cyklu otrzymało 119 (43%) z 280 pacjentów w grupie BEACOPP w porównaniu z 191 (67%) z 284 pacjentów w grupie BrECADD. Leczenie brentuksymabem vedotin zakończono przedwcześnie u 18 (2%) z 738 pacjentów w grupie BrECADD. Winkrystyna, odpowiedni inhibitor tubuliny w schemacie eBEACOPP, została przedwcześnie przerwana u 132 (18%) z 732 pacjentów.

Toksyczność narządowa, powiązana z zachorowalnością związaną z leczeniem, została udokumentowana u 126 (17%) z 732 pacjentów w grupie eBEACOPP i 139 (19%) z 738 pacjentów w grupie BrECADD ($p=0,46$) bez znaczących różnic w odniesieniu do jakichkolwiek wcześniej zdefiniowanych klas narządów. Obwodowa neuropatia czuciowa dowolnego stopnia została udokumentowana u odpowiednio: 360 (49%) z 732 pacjentów i 287 (39%) z 737 pacjentów w grupach eBEACOPP i BrECADD, i była głównie stopnia 1 [244 (33%) eBEACOPP i 231 (31%) BrECADD]. Obwodowa neuropatia czuciowa stopnia 2 wystąpiła u 99 (14%) pacjentów i 46 (6%) pacjentów, a stopnia 3 u 17 (2%) pacjentów i 10 (1%) pacjentów, odpowiednio w grupie eBEACOPP i BrECADD. Obwodową neuropatię ruchową w stopniu 2. udokumentowano u dziewięciu (1%) pacjentów i czterech (1%) pacjentów, odpowiednio w grupie eBEACOPP i BrECADD, a stopnia 3 lub wyższego tylko u czterech pacjentów ogółem.

1 rok po leczeniu objawy toksyczności ustąpiły całkowicie lub do stopnia 1 u 609 (93%) z 657 pacjentów w grupie eBEACOPP i 647 (96%) z 677 pacjentów w grupie BrECADD. Hematologiczne zdarzenia chorobowe związane z leczeniem, ustąpiły u prawie wszystkich pacjentów (jeden pacjent z utrzymującą się toksycznością w grupie eBEACOPP i żaden pacjent w grupie BrECADD). Podobnie było również w przypadku niehematologicznych toksycznych zdarzeń chorobowych związanych z leczeniem (odpowiednio sześciu pacjentów i dwóch pacjentów w grupach eBEACOPP i BrECADD).

W trakcie 12-miesięcznej obserwacji nie odnotowano obwodowej neuropatii czuciowej u 567 (86%) z 656 pacjentów w grupie eBEACOPP i 595 (88%) z 677 w grupie BrECADD. Obwodową neuropatię czuciową stopnia 1 udokumentowano odpowiednio u 72 (11%) z 656 pacjentów eBEACOPP i 69 (10%) z 677 pacjentów BrECADD. Obwodowa neuropatia czuciowa stopnia 2 utrzymywała się po 1 roku od leczenia u 15 (2%) z 656 pacjentów w grupie eBEACOPP i u 12 (2%) z 677 pacjentów w grupie BrECADD.

Skuteczność

W ramach analizy średnio-okresowej wykazano non-inferiority BrECADD (mediana okresu obserwacji 40 miesięcy), w ramach analizy końcowej testowano hipotezę superiority BrECADD. Ten test był pozytywny - pacjenci przypisani do BrECADD mieli 4-letni odsetek PFS wynoszący: 94,3% (95%CI: 92,6; 96,1), podczas gdy pacjenci przypisani do eBEACOPP mieli odsetek PFS wynoszący: 90,9% (95%CI: 88,7; 93,1); HR = 0,66 (95%CI: 0,45; 0,97); $p=0,035$. Przewagę HR dla BrECADD zaobserwowano we wszystkich analizowanych dużych podgrupach.

Negatywny wynik PET-2 był związany z korzystnym PFS w obu grupach [eBEACOPP,

HR = 0,65 (95%CI: 0,39; 1,09] i BrECADD, HR = 0,41 (95%CI: 0,21; 0,77)]. PFS u pacjentów z ujemnym PET-2 wystąpiło u 96,8% (95%CI: 95,0; 98,5) dla BrECADD i 92,9%

(95%CI: 90,4; 95,4) dla eBEACOPP, podczas gdy u pacjentów z dodatnim PET-2 4-letnie PFS wystąpiło u odpowiednio 90,3% (95%CI: 86,6; 94,3) eBEACOPP i 87,8% (95%CI: 83,4; 92,4) BrECADD. Wskaźnik 4-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń wynosił 91,4% (95%CI: 89,3; 93,5) w grupie BrECADD i 88,2% (95%CI: 85,9; 90,7) w grupie BEACOPP. W podgrupie pacjentów w stadium III i IV według Ann Arbor 4-letnie PFS wynosiło odpowiednio 93,9% (95%CI: 91,9; 95,9) w grupie BrECADD i 91,0% (95%CI: 88,7; 93,4) w grupie eBEACOPP.

Drugorzędowe PK

Odsetek 4-letniego OS wyniósł: 98,6% (95%CI: 97,7; 99,5) dla BrECADD i 98,2% (95%CI: 97,2; 99,3) dla eBEACOPP. Chłoniak Hodgkina jako przyczyna zgonu został udokumentowany u jednego pacjenta w grupie eBEACOPP i trzech pacjentów w grupie BrECADD. Wszystkie trzy zgony związane z leczeniem raportowano w grupie eBEACOPP.

Po 4 latach, powrót funkcji gonad mierzony stężeniem hormonu folikulotropowego (N = 766), był częstszy po zastosowaniu BrECADD niż eBEACOPP zarówno u kobiet [95,3% (95%CI: 92,0; 98,8) vs 72,5% (95%CI: 66,1; 79,5)], jak i u mężczyzn [86,0% (95%CI: 81,1; 91,1) vs 39,2% (95%CI: 33,2; 46,4)].

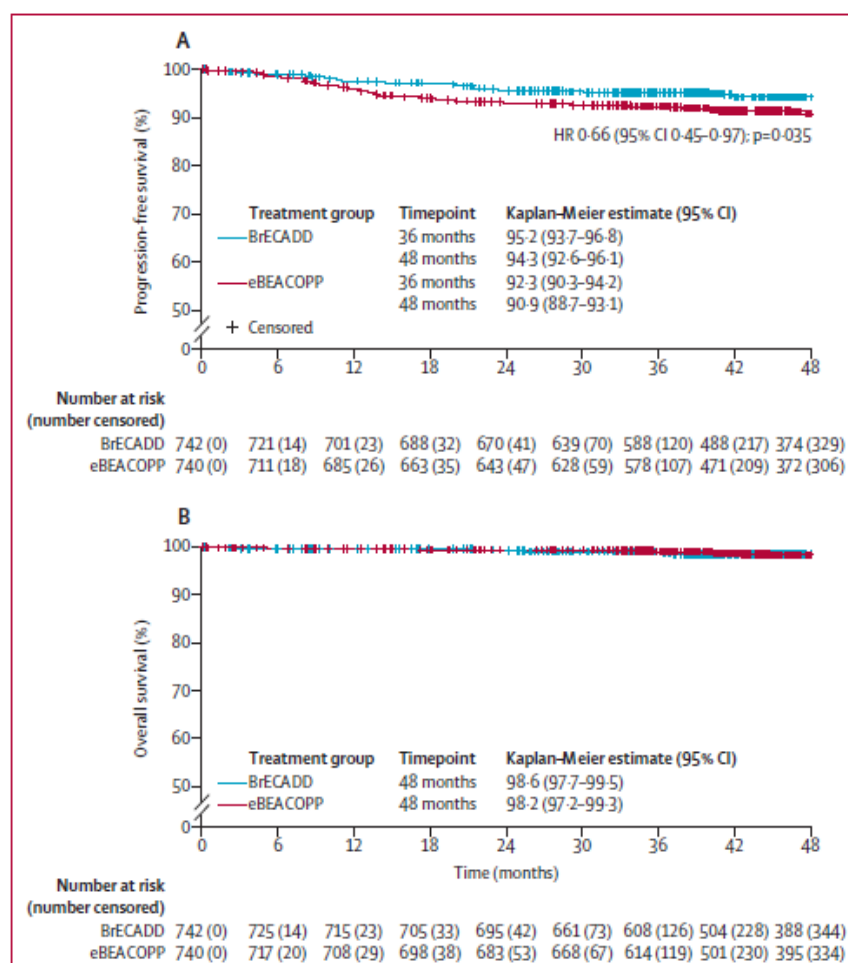
Odnotowano 46 porodów wśród 40 pacjentek lub partnerek pacjentów płci męskiej w grupie eBEACOPP i 62 porody wśród 59 odpowiednich pacjentek w grupie BrECADD.

Odpowiednio w grupie eBEACOPP i BrECADD: 13 (2%) z 740 pacjentów i 19 (3%) z 742 pacjentów miało drugi pierwotny nowotwór złośliwy.

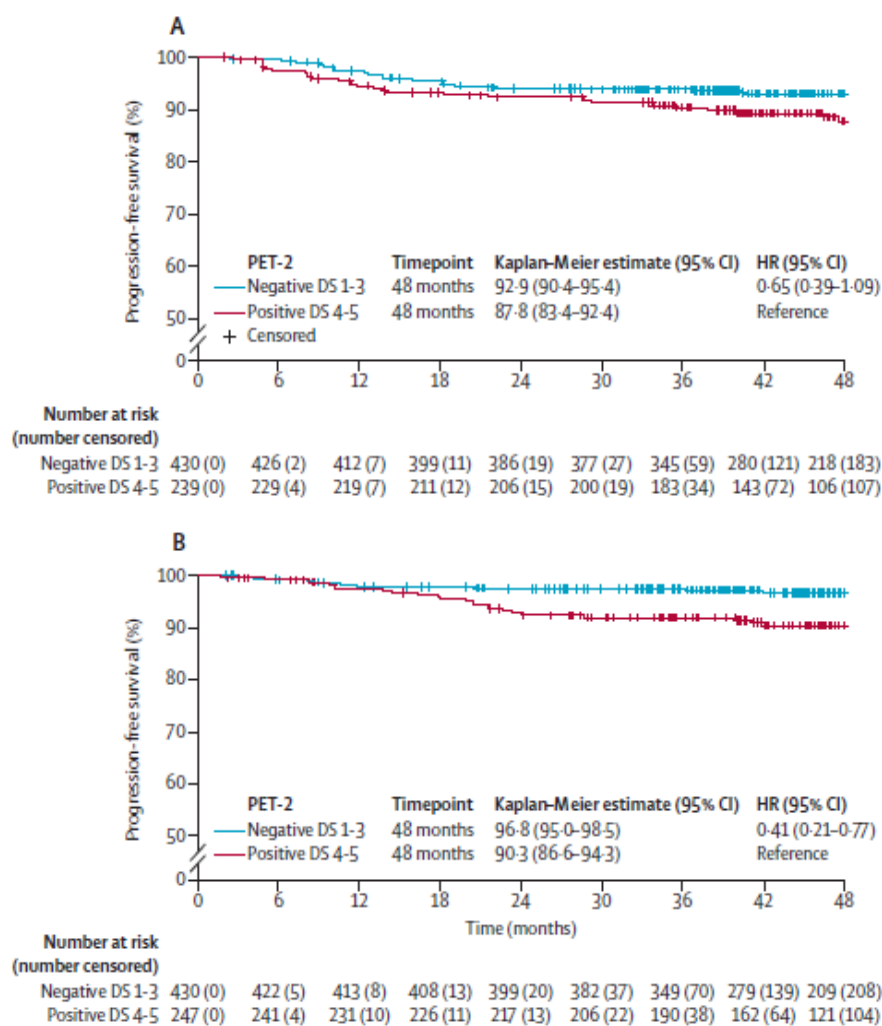
Zgodnie z analizą post-hoc wyników zgłaszanych przez pacjentów, wystąpienie zdarzenia chorobowego związanego z leczeniem, było powiązane z niższym ogólnym stanem zdrowia, a także gorszym funkcjonowaniem poznawczym, fizycznym i społecznym po zakończeniu leczenia.

Wnioski

BrECADD pod kontrolą PET-2 wykazał wysoką skuteczność przy lepszej tolerancji, znacznie przewyższając skuteczność eBEACOPP. Dzięki zindywidualizowanemu, skróconemu leczeniu pod kontrolą PET-2, schemat BrECADD wykazuje korzystny profil ryzyka i korzyści dla większości pacjentów. W związku z tym zalecamy BrECADD jako standardową opcję leczenia dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym klasycznym chłoniakiem Hodgkina w zaawansowanym stadium.



Rysunek 2. Krzywe Kaplan-Meier PFS (A) i OS (B) [Borchmann 2024]



Rysunek 3. Krzywe Kaplan-Meier PFS (A) i OS (B) na podstawie PET-2 [Borchmann 2024]

3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

W wyniku przeglądu Agencji odnaleziono 1 badanie randomizowane 3 fazy: HD21.

W badaniu u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym klasycznym chłoniakiem Hodgkina wykazano, że BrECADD ma lepszą skuteczność w zakresie PFS i lepszą tolerancję pod względem śmiertelności związanej z leczeniem, w porównaniu z eBEACOPP. Badanie zostało zaprojektowane przy założeniu, że BrECADD będzie równie skuteczny jak eBEACOPP. Jednak po potwierdzeniu hipotezy *non-inferiority* BrECADD w analizie śród-okresowej, test dla hipotezy *superiority* wykazał znaczącą korzyść w zakresie PFS dla BrECADD w porównaniu z eBEACOPP.

Analizy podgrup wskazują, że pacjenci z chorobą PET-2 ujemną, odnoszą największe korzyści ze stosowania BrECADD w porównaniu z eBEACOPP. Należy jednak zwrócić uwagę, iż odsetek pacjentów z chorobą PET-2 ujemną był identyczny w obu grupach leczenia i wynosił 64%.

4. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad niniejszym raportem wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nie otrzymano odpowiedzi.

5. Analiza wpływu na budżet

W ramach przedmiotowego zlecenia zamieszczono prośbę o ocenę zmian obciążenia budżetu płatnika publicznego na realizację tego programu lekowego po wprowadzeniu opisanych w załączniku modyfikacji (projekt PL: B.77. "LECZENIE CHORYCH NA KLASYCZNEGO CHŁONIAKA HODGKINA (ICD-10: C81)").

Oceniana zmiana obejmuje objęcie refundacją w populacji docelowej (I linia leczenia zaawansowanego Chłoniaka Hodgkina) schematu BrECADD (leczenie może trwać maksymalnie do 6 cykli, każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie)):

- Brentuksymab vedotin: zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg mc. podawana we wlewie dożylnym trwającym co najmniej 30 minut, w dniu 1. każdego cyklu 1-6.
Jeśli masa ciała pacjenta przekracza 100 kg, do obliczenia dawki należy przyjąć 100 kg.
- Etopozyd: zalecana dawka wynosi 150 mg/m² p.c. podawana we wlewie dożylnym trwającym co najmniej 60 minut w 2., 3 i 4 dniu każdego cyklu 1-6.
- Cyklofosamid: zalecana dawka wynosi 1250 mg/m² p.c. podawana we wlewie dożylnym trwającym co najmniej 60 minut w 2. dniu każdego cyklu 1-6.
- Doksorubicyna: zalecana dawka wynosi 40 mg/m² p.c. podawana we wlewie dożylnym trwającym co najmniej 30 minut w 2. dniu każdego cyklu 1-6.
- Dakarbazyna: zalecana dawka wynosi 250 mg/m² p.c. podawana we wlewie dożylnym trwającym co najmniej 120 w 3. i 4. dniu każdego cyklu 1-6.

Aktualnie w ramach PL, w populacji docelowej (I linia leczenia zaawansowanego Chłoniaka Hodgkina) jest refundowany schemat BrAVD (leczenie może trwać maksymalnie do 6 cykli, każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie)):

- 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.
Jeśli masa ciała pacjenta przekracza 100 kg, do obliczenia dawki należy przyjąć 100 kg.
- Doksorubicyna: zalecana dawka wynosi 25 mg/m² p.c. podawana we wlewie dożylnym w 1. i 15. dniu każdego cyklu 1-6.
- Winblastyna: zalecana dawka wynosi 6 mg/m² p.c. podawana we wlewie dożylnym w 1. i 15. dniu każdego cyklu 1-6.
- Dakarbazyna: zalecana dawka wynosi 375 mg/m² p.c. podawana we wlewie dożylnym w 1. i 15. dniu każdego cyklu 1-6.

Przy obliczeniach zużycia poszczególnych składników powyższych schematów chemioterapii przyjęto następujące założenia:

- powierzchnia ciała: 1,86 m² – założenie arbitralne na podstawie opublikowanych badań klinicznych dotyczących różnych chłoniaków;
- masa ciała: 73 kg - założenie arbitralne na podstawie opublikowanych badań klinicznych dotyczących różnych chłoniaków;

Koszty poszczególnych składników porównywanych schematów chemioterapii przyjęto na podstawie:

- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. - Brentuksymab vedotin, Dakarbazyna, Cyklofosamid;
- Komunikatu dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2024 r. – Doksorubicyna, Etopozyd;
- AWA Adcetris – Winblastyna.

Liczebność populacji docelowej przyjęto na podstawie opinii eksperta klinicznego, przedstawionej w AWA OT.423.1.26.2023: „Wniosek o objęcie refundacją leku Adcetris (brentuksymab vedotyny) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)” i wynosi 150 pacjentów rocznie.

Przedstawione w projekcie programu lekowego kryteria włączenia do terapii są identyczne dla obu powyższych schematów chemioterapii: BrECADD i BrAVD. Wprowadzenie do refundacji schematu BrECADD zgodnie z proponowanymi w projekcie PL kryteriami włączenia, nie będzie miało wpływu na zmianę liczebności populacji docelowej. W związku z powyższym w ramach analizy wpływu na budżet porównano koszty zastosowanie tych schematów leczenia, przy założeniu 100% przejęcia rynku.

Oszacowany przy uwzględnieniu powyższych założeń całkowity koszt terapii 1 pacjenta wynosi:

z RSS

████████████████████
████████████████████

bez RSS

- 197 406,06 zł dla schematu BrECADD;
- 263 659,66 zł dla schematu BrAVD;

Całkowite koszty dla populacji 150 pacjentów wyniosą:

z RSS

████████████████████
████████████████████

bez RSS

- 29,61 mln zł dla schematu BrECADD;
- 39,55 mln zł dla schematu BrAVD;

Zgodnie z powyższymi oszacowaniami, wprowadzenie do refundacji w populacji docelowej przedmiotowego zlecenia schematu BrECADD w miejsce BrAVD **będzie się wiązało z oszczędnościami wynoszącymi: ~ 9,94 mln zł w wariantcie bez RSS oraz ██████████ w wariantcie z RSS.**

Szczegółowe obliczenia przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 3. Koszt za 1 mg poszczególnych składników schematów chemioterapii

Substancja czynna	Brentuksymab vedotin		Doksorubicyna	Winblastyna	Dakarbazylna	Etopozyd	Cyklofosamid
	Źródło danych	z RSS	Komunikat DGL	AWA Adcetris	Obwieszczenie MZ	Komunikat DGL	Obwieszczenie MZ
Koszt za 1 mg [zł]	247,28	████████	0,68	13,50	0,18	0,15	0,04

Tabela 4. Koszt schematu BrECADD – 1 pacjent

Substancja czynna	Brentuksymab vedotin bez RSS	Brentuksymab vedotin z RSS	Doksorubicyna	Winblastyna	Dakarbazylna	Etopozyd	SUMA bez RSS	SUMA z RSS
Zużycie na 1 cykl [mg]	131,4		74,4	930	558	2325	████████	████████
Koszt za 1 cykl [zł]	32 492,17	████████	50,83	170,35	86,10	101,56	32 901,01	████████
Koszt za 6 cykli [zł]	194 953,03	████████	304,99	1 022,09	516,62	609,34	197 406,06	████████

Tabela 5. Koszt schematu BrAVD – 1 pacjent

Substancja czynna	Brentuksymab vedotin bez RSS	Brentuksymab vedotin z RSS	Doksorubicyna	Winblastyna	Dakarbazylna	SUMA bez RSS	SUMA z RSS
Zużycie na 1 cykl [mg]	175,2		93	22,32	1395	████████	████████
Koszt za 1 cykl [zł]	43 322,90	████████	63,54	301,32	255,52	43 943,28	████████
Koszt za 6 cykli [zł]	259 937,37	████████	381,23	1 807,92	1 533,13	263 659,66	████████

Tabela 6. Wyniki analizy wpływu na budżet

Schemat	Koszt na 1 pacjenta [zł]	Koszt na 150 pacjentów [zł]	Wydatki inkrementalne [zł]
bez RSS			
BrECADD	197 406,06	29 610 908,77	-9 938 040,09
BrAVD	263 659,66	39 548 948,86	
z RSS			
BrECADD			[REDACTED]
BrAVD			

6. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Borchmann 2024 Borchmann P., Ferdinandus J., Schneider G., Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial, *Lancet* 2024; 404: 341–52

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

LYSA 2014 Rossi C., Manson G., Marouf A., Classic Hodgkin Lymphoma: The LYSA pragmatic guidelines, *European Journal of Cancer* 213 (2024) 115073

NCCN 2024 v4 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Hodgkin Lymphoma Version 4.2024 — October 22, 2024, <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1439>

Pozostałe publikacje

AWA OT.423.1.26.2023 Wniosek o objęcie refundacją leku Adcetris (brentuksymab wedotyny) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)” https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/059/AWA/OT.423.1.26.2023%20Adcetris%20BIP_REOP_TR.pdf

Obwieszczenie MZ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-wrzesnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2024-r>

Komunikat DGL <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.8666.html>

7. Załączniki

7.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 7. Produkty lecznicze zawierające Brentuximabum vedotinum refundowane w ramach wnioskowanego wskazania

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Adcetris, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.	05909991004545	11 664,00	12 363,84	12 363,84	bezpłatnie	nd

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, WLF – wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

7.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 20.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search: BrECADD	7

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 20.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	BrECADD.af	29

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie the Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 20.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	BrECADD	20