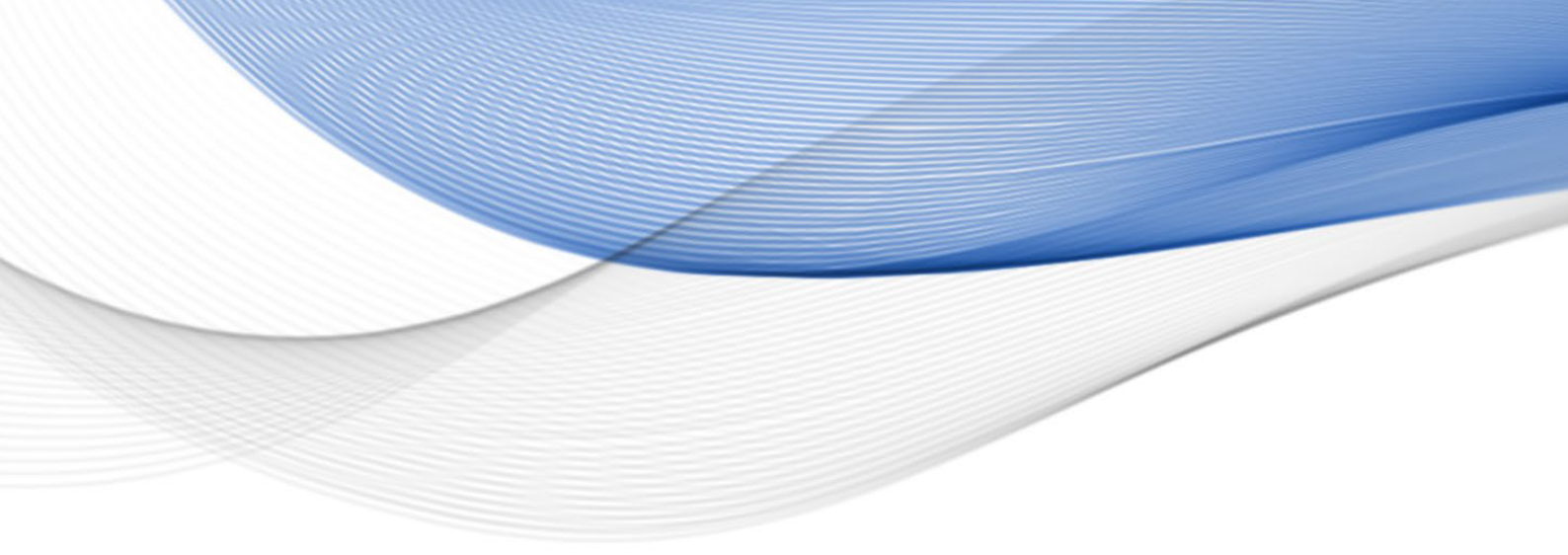




Adcetris® w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IIB, III lub IV stadium zaawansowania

Analiza kliniczna

Warszawa, 2025

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

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

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

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

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	7
1 Analiza problemu decyzyjnego	13
2 Cel analizy	14
3 Metodyka.....	15
3.1 Strategia wyszukiwania badań.....	15
3.2 Kryteria kwalifikacji badań	16
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	17
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	17
3.5 Metody syntezy danych	18
3.6 Synteza jakościowa	19
4 Wyniki	20
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych	20
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych	21
4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy	23
4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy	23
4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań	26
4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.....	28
4.2.1.4 Opis populacji	29
4.2.1.5 Opis punktów końcowych	31
4.3 Heterogeniczność badań	32
4.4 Analiza skuteczności	36
4.4.1 Skuteczność BrECADD w porównaniu z eBEACOPP (porównanie bezpośrednie)	36
4.4.1.1 Przeżycie wolne od progresji choroby	36
4.4.1.2 Przeżycie ogólne	38
4.4.2 Skuteczność BrECADD w porównaniu z BrAVD (porównanie jakościowe).....	40
4.5 Analiza bezpieczeństwa	43
4.5.1 Bezpieczeństwo BrECADD w porównaniu z eBEACOPP (porównanie bezpośrednie)	43
4.5.1.1 Zachorowalność związana z leczeniem	43
4.5.1.1.1 Zachorowalność związana z leczeniem po 12 miesiącach.....	48
4.5.1.2 Zdarzenie niepożądane prowadzące do redukcji dawki	51
4.5.1.3 Nowotwory wtórne.....	51
4.5.1.4 Funkcje gonad	52
4.5.2 Bezpieczeństwo BrECADD w porównaniu z BrAVD (porównanie jakościowe)	52
4.6 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL	55

5	Ograniczenia	61
6	Dyskusja.....	64
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody	64
6.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych	66
6.2.1	Skuteczność i bezpieczeństwo BrECADD w porównaniu do eBEACOPP (porównanie bezpośrednie) 66	
6.2.2	Skuteczność i bezpieczeństwo BrECADD w porównaniu do BrAVD (porównanie jakościowe).....	69
7	Wnioski	72
8	Aneks	73
8.1	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych	73
8.2	Kryteria Cook’a	74
8.3	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.....	74
8.4	Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych dotyczących BrECADD	76
8.5	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych dotyczących BrECADD	76
8.6	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dotyczących BrECADD	76
8.7	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych dotyczących BrECADD.....	77
8.8	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dotyczących BrAVD	77
8.9	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych dotyczących BrAVD.....	78
8.10	Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy	80
8.10.1	Skala sprawności ECOG	80
8.10.2	Skala Deauville stosowana w ocenie badania PET/TK	80
8.11	Przegląd systematyczny badań klinicznych dla komparatora BrAVD	81
8.11.1	Metodyka.....	81
8.11.2	Wyniki przeglądu badań pierwotnych	81
8.11.3	Metodologia badań BrAVD włączonych do analizy.....	83
8.11.3.1	Wiarygodność zakwalifikowanych badań	86
8.11.3.2	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.....	88
8.11.3.3	Opis populacji	89
8.11.3.4	Opis punktów końcowych	90
8.11.4	Skuteczność BrAVD w porównaniu z ABVD.....	92
8.11.4.1	Zmodyfikowane przeżycie wolne od progresji choroby (mPFS).....	92
8.11.4.1.1	mPFS wg NKO - 2-letni okres obserwacji	92
8.11.4.1.2	mPFS wg oceny badacza - 2-letni okres obserwacji	93
8.11.4.2	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	94
8.11.4.2.1	PFS - 2-letni okres obserwacji	95
8.11.4.2.2	PFS - 3-letni okres obserwacji	95
8.11.4.2.3	PFS - 5-letni okres obserwacji	96
8.11.4.2.4	PFS - 6-letni czas obserwacji	97
8.11.4.2.5	PFS - 7-letni czas obserwacji	98
8.11.4.3	Przeżycie ogólne (OS)	98
8.11.4.3.1	OS - 2-letni okres obserwacji	98

8.11.4.3.2	OS - 6-letni czas obserwacji	99
8.11.4.3.3	OS - 7-letni okres obserwacji	100
8.11.4.3.4	OS - 8-letni okres obserwacji	101
8.11.4.4	Odpowiedź na leczenie.....	102
8.11.5	Bezpieczeństwo BRAVD w porównaniu z ABVD	104
8.11.5.1	Zdarzenie niepożądane ogółem	104
8.11.5.2	Zgony	105
8.11.5.3	Zaburzenia układu nerwowego.....	106
8.11.5.4	Zaburzenia krwi i układu chłonnego.....	108
8.11.5.5	Zakażenia i zarażenia	109
8.11.5.6	Pozostałe częste zdarzenia niepożądane	110
8.11.5.7	Wpływ profilaktyki ze wspomaganie G-CSF na bezpieczeństwo terapii	113
8.12	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej	115
Spis rycin		117
Spis tabel		118
Bibliografia		121

Wykaz skrótów i akronimów

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

RT	Radioterapia (ang. <i>radiotherapy</i>)
TK	Tomografia komputerowa
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Streszczenie

Tło kliniczne

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

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

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

Cel opracowania

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin stosowanego w skojarzeniu z etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dakarbazyną i deksametazonem (BrECADD) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IIB, III lub IV stadium zaawansowania. Komparator stanowić będzie schemat brentuksymab vedotin w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (BrAVD) oraz schemat eBEACOPP (etopozyd, doksorubicyna, cyklofosamid, bleomycyna, winkrystyna, prokarbazyna i prednizon).

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w zaawansowanym stadium w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane (data wyszukiwania 31.03.2025). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria.

Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook.

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano i włączono do analizy 1 randomizowane badanie kliniczne brentuksymabu vedotin stosowanego w skojarzeniu z etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dakarbazyną i deksametazonem (BrECADD) w porównaniu do schematu eBEACOPP (etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, bleomycyna, winkrystyna, prokarbazyna i prednizon), przeprowadzone w populacji pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w IIB, III i IV stadium zaawansowania, którzy nie byli wcześniej leczeni (HD21) oraz 1 randomizowane badanie kliniczne brentuksymabu vedotin stosowanego w skojarzeniu z AVD (schemat BrAVD) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w III i IV stadium zaawansowania, w porównaniu do schematu ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna).

Odnalezione dowody naukowe pozwoliły na przeprowadzenie porównania bezpośredniego skuteczności i bezpieczeństwa schematu BrECADD ze schematem eBEACOPP. Ze względu na brak dowodów pozwalających na porównanie bezpośrednie i pośrednie (przez wspólny komparator) schematu BrECADD ze schematem BrAVD przeprowadzono syntezę jakościową.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa schematu BrECADD ze schematem eBEACOPP (porównanie bezpośrednie)

Skuteczność i bezpieczeństwo schematu BrECADD w porównaniu do schematu eBEACOPP oceniono na podstawie randomizowanego badania klinicznego III fazy: HD21. Pacjenci leczeni schematem BrECADD otrzymywali 1,8 mg/kg masy ciała brentuksymabu vedotin (do maksymalnej dawki całkowitej 180 mg dożylnie), etopozyd (150 mg/m² dożylnie w dniach 1.-3.), cyklofosfamid (1250 mg/m² dożylnie w dniu 1.), doksorubicynę (40 mg/m² dożylnie w dniu 1.), dakarbazynę (250 mg/m² dożylnie w dniach 2.-3.) i deksametazon (40 mg doustnie w dniach 1.-4.). W grupie leczonych eBEACOPP podawano zwiększone dawki etopozydu (200 mg/m² dożylnie w dniach 1.-3.), doksorubicyny (35 mg/m² dożylnie w dniu 1.) i cyklofosfamidu (1250 mg/m² dożylnie w dniu 1.) oraz standardowe dawki bleomycyny (10 mg/m² dożylnie w dniu 8), winkrystyny (1,4 mg/m² dożylnie w dniu 8.), prokarbazyny (100 mg/m² doustnie w dniach 1.-7.) i prednizonu (40 mg/m² doustnie w dniach 1.-14.). Cykle BrECADD i BEACOPP podawano w odstępach 21-dniowych. W zależności od wyniku badania PET, wykonywanej po drugim i ostatnim cyklu chemioterapii, pacjenci otrzymali 4 lub 6 cykli leczenia (4 cykle w przypadku wyniku negatywnego, 6 cykli w przypadku wyniku pozytywnego). Na podstawie wyników PET-2, do przyjęcia 4 cykli leczenia przydzielonych zostało 430 (64%) z 677 pacjentów w grupie BrECADD i 430 (64%) z 669 pacjentów w grupie eBEACOPP. Pozostała część pacjentów przyjęła 6 cykli leczenia. Mediana czasu obserwacji w badaniu HD21 wynosiła 48 miesięcy (4 lata).

Skuteczność BrECADD w porównaniu do eBEACOPP w populacji pacjentów z HL w IIB, III i IV stadium zaawansowania (1 RCT, N=1482)

Skuteczność BrECADD w porównaniu do eBEACOPP w populacji pacjentów w IIB, III i IV stadium zaawansowania HL przedstawiono w oparciu o jeden z pierwszorzędowych punktów końcowych badania HD21 - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), zdefiniowane jako czas od randomizacji do progresji, nawrotu lub zgonu z dowolnej przyczyny lub oceniany w dniu otrzymania ostatniej informacji o stanie choroby, według niezależnego ośrodka kontrolnego (NKO) oraz przeżycie ogólne (OS) stanowiące drugorzędowy punkt końcowy.

Terapia brentuksymabem vedotin w schemacie BrECADD w porównaniu ze schematem eBEACOPP w I linii leczenia pacjentów w IIB, III i IV stadium zaawansowania HL wiązała się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka:

- **progresji choroby, nawrotu choroby lub zgonu w ciągu mediany 4-letniego okresu obserwacji o 34% (HR=0,66; 95%CI: 0,45; 0,97; p=0,035).**

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między terapią brentuksymabem vedotin w schemacie BrECADD w porównaniu z eBEACOPP w I linii leczenia pacjentów w IIB, III i IV stadium zaawansowania

HL w zakresie ryzyka zgonu. W ciągu mediany 48 miesięcy obserwacji w populacji pacjentów z HL wystąpiło 12 zgonów w grupie BrECADD (1,6%) i 12 (1,6%) w grupie eBEACOPP.

Bezpieczeństwo BrECADD w porównaniu do eBEACOPP w populacji pacjentów z HL w IIB, III i IV stadium zaawansowania (1 RCT, N=1470)

Bezpieczeństwo schematu leczenia BrECADD w porównaniu do schematu eBEACOPP w populacji pacjentów w IIB, III i IV stadium zaawansowania HL przedstawiono w oparciu o jeden z pierwszorzędowych punktów końcowych badania HD21 – tolerancję leczenia, zdefiniowaną na podstawie ocenianej przez badacza zachorowalności związanej z leczeniem (TRMB, ang. *treatment-related morbidity*) oraz najczęściej występujące zdarzenia niepożądane, zdarzenie niepożądane prowadzące do redukcji dawki, nowotwory wtórne, czy funkcje gonad. Zachorowanie związane z leczeniem zdefiniowano jako wystąpienie jakiegokolwiek toksyczności narządowej 3. lub 4. stopnia według CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) lub ciężkiej toksyczności hematologicznej 4. stopnia podczas przyjmowania pierwotnej chemioterapii (w tym okres 30 dni po podaniu ostatniej dawki chemioterapii). Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa wymagała udokumentowania co najmniej jednego przyjętego cyklu chemioterapii.

Leczenie brentuksymabem vedotin w schemacie BrECADD w porównaniu ze schematem eBEACOPP w I linii leczenia pacjentów w IIB, III i IV stadium zaawansowania HL wiązała się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia:

- co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem (TRMB) (RR=0,72; 95%CI: 0,65; 0,80; p<0,001),
- co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem (TRMB) o podłożu hematologicznym (RR=0,60; 95%CI: 0,53; 0,68; p<0,001), a tym samym:
 - konieczności przeprowadzenia transfuzji krwinek czerwonych (RR=0,46; 95%CI: 0,40; 0,53; p<0,001),
 - konieczności przeprowadzenia transfuzji płytek krwi (RR=0,50; 95%CI: 0,41; 0,60; p<0,001),
- anemii jakiegokolwiek stopnia (RR=0,97; 95%CI: 0,96; 0,99; p=0,005),
- anemii i ≥3. stopnia (RR=0,51; 95%CI: 0,45; 0,57; p<0,001),
- trombocytopenii jakiegokolwiek stopnia (RR=0,93; 95%CI: 0,90; 0,96; p<0,001),
- trombocytopenii ≥3. stopnia (RR=0,76; 95%CI: 0,70; 0,82; p<0,001),
- leukopenii jakiegokolwiek stopnia (RR=0,95; 95%CI: 0,93; 0,98; p<0,001),
- leukopenii ≥3. stopnia (i RR=0,92; 95%CI: 0,89; 0,95; p<0,001),
- neuropatii obwodowej czuciowej jakiegokolwiek stopnia (RR=0,79; 95%CI: 0,70; 0,89; p<0,001),
- zaburzeń układu nerwowego (innych niż neuropatia) ≥3. stopnia (RR=0,50; 95%CI: 0,25; 0,99; p=0,045),
- zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia jakiegokolwiek stopnia (RR=0,81; 95%CI: 0,72; 0,91; p<0,001),
- redukcji dawki zarówno w przypadku przyjmowania 4 jak i 6 cykli leczenia (odpowiednio: RR=1,33; 95%CI: 1,23; 1,43; p<0,001 i RR=1,58; 95%CI: 1,35; 1,85; p<0,001).

Terapia BrECADD w porównaniu do eBEACOPP wiązała się z istotnie statystycznym większym ryzykiem wystąpienia:

- gorączki neutropenicznej jakiegokolwiek stopnia (RR=1,34; 95%CI: 1,11; 1,62; p=0,002),
- gorączki neutropenicznej ≥3. stopnia (RR=1,36; 95%CI: 1,13; 1,64; p=0,001),

- zaburzeń serca ≥ 3 . stopnia (RR=2,32; 95%CI: 1,07; 5,03; p=0,033),
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych jakiegokolwiek stopnia (RR=1,20; 95%CI: 1,08; 1,33; p=0,001),
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych ≥ 3 . stopnia (RR=1,80; 95%CI: 1,18; 2,74; p=0,006).

Zachorowalność związaną z leczeniem oraz najczęściej występujące zdarzenia niepożądane oceniano także po 12 miesiącach od zakończenia leczenia. Rok po leczeniu zdarzenia niepożądane ustąpiły całkowicie lub ich nasilenie uległo zmniejszeniu do stopnia 1. u 647 (96%) z 677 pacjentów w grupie BrECADD i u 609 (93%) z 657 pacjentów w grupie eBEACOPP. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między schematem BrECADD a schematem eBEACOPP w zakresie większości raportowanych zdarzeń niepożądanych. Wyjątek stanowiła **trombocytopenia jakiegokolwiek stopnia nasilenia, którą po 12 miesiącach po zakończeniu leczenia odnotowywano istotnie rzadziej w grupie BrECADD w porównaniu do eBEACOPP** (RR=0,21; 95%CI: 0,08; 0,55; p=0,002).

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między pacjentami leczonymi BrECADD i eBEACOPP w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek nowotworów wtórnych.

Po 4 latach przywrócenie funkcji gonad, mierzonych za pomocą hormonu folikulotropowego u 766 pacjentów, było obserwowane częściej po leczeniu BrECADD niż po eBEACOPP zarówno u kobiet (95,3% [95% CI 92,0; 98,8] w porównaniu z 72,5% [66,1; 79,5]), jak i u mężczyzn (86,0% [81,1; 91,1] w porównaniu z 39,2% [33,2; 46,4]).

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa schematu BrECADD ze schematem BrAVD (porównanie jakościowe)

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa schematu BrECADD ze schematem BrAVD oceniano na podstawie randomizowanego badania klinicznego HD21 i randomizowanego badania klinicznego ECHELON-1. Pacjenci z badania ECHELON-1 leczeni schematem BrAVD otrzymywali 1,2 mg/kg masy ciała brentuksymabu vedotin oraz 25 mg/m² (pow. ciała) doksorubicyny, 6 mg/m² (pow. ciała) winblastyny i 375 mg/m² (pow. ciała) dakarbazyny dnia 1. i 15. każdego 28-dniowego cyklu leczenia. Mediana liczby otrzymanych cykli leczenia wyniosła 6 cykli (zakres od 1 do 6 cykli).

Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników skuteczności i bezpieczeństwa schematu BrECADD w porównaniu ze schematem BrAVD (brak badań bezpośrednich oraz badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator) przeprowadzono syntezę jakościową w postaci tabelarycznego zestawienia wyników.

Przy porównywaniu wyników należy mieć na uwadze różnice w zakresie charakterystyki populacji objętych badaniami obu porównywalnych interwencji, między innymi te dotyczące wieku (w badaniu HD21 górna granica wieku tj. ≤ 60 lat vs. brak górnej granicy wiekowej w kryteriach włączenia do badania ECHELON-1, jednak pacjenci ≥ 60 lat w tym badaniu stanowili 14% populacji), stadium zaawansowania HL (poza stadium III i IV wg skali Ann Arbour do badania HD21 kwalifikowano także pacjentów w stadium IIB, którzy stanowili 16% pacjentów), definicji punktów końcowych, czy okresów obserwacji (szczegóły w rozdziale 4.3 opisującym heterogeniczność badań).

Skuteczność BrECADD w porównaniu do BrAVD w populacji pacjentów z HL w IIB, III i IV stadium zaawansowania (2 RCT, N=1406)

Porównanie jakościowe w zakresie skuteczności schematu BrECADD z BrAVD, z uwagi na raportowane dane i definicje punktów końcowych, możliwe było do przeprowadzenia w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), zdefiniowanego jako przeżycie bez progresji choroby lub zgonu oraz przeżycia ogólnego (OS).

Wyniki porównania jakościowego wskazały na różnicę liczbową wyników dla **brentuksymabu vedotin w zakresie ryzyka wystąpienia:**

- **zgonu lub progresji choroby** tj. odsetek pacjentów, u których odnotowano zgon lub progresję choroby w schemacie BrECADD wynosił 1,6% w czasie mediany 48 miesięcy obserwacji vs. 16,4% i 16,9% dla schematu BrAVD, odpowiednio dla mediany 37,1 i 60,9 miesięcy obserwacji.

Wyniki w zakresie przeżycia ogólnego dla schematów BrECADD i BrAVD były na podobnym poziomie: OS w 4. roku obserwacji wyniosło 98,6% (95%CI: 97,7; 99,5) dla leczonych schematem BrECADD; OS w 2., 6., 7. i 8. roku obserwacji w grupie BrAVD wyniosło odpowiednio: 96,6% (95%CI: 94,8; 97,7), 93,9% (95%CI: 91,6; 95,5), 93,5% (95%CI: 91,1; 95,2) i 92,6% (95%CI: 90,0; 94,5). Odsetki zgonów wyniosły 1,6% w czasie mediany 48 miesięcy obserwacji dla leczonych BrECADD oraz 4,2%, 5,9% i 6,6% dla leczonych BrAVD, odpowiednio dla 2-, 6- i 8-letniego okresu obserwacji.

Bezpieczeństwo BrECADD w porównaniu do BrAVD w populacji pacjentów z HL w IIB, III i IV stadium zaawansowania (2 RCT, N=1400)

Porównanie jakościowe w zakresie bezpieczeństwa schematu BrECADD z BrAVD, z uwagi na raportowe dane i definicje punktów końcowych, możliwe było do przeprowadzenia wyłącznie w zakresie ryzyka wystąpienia: zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, anemii jakiegokolwiek stopnia i ≥ 3 . stopnia nasilenia, gorączki neutropenicznej jakiegokolwiek stopnia i ≥ 3 . stopnia nasilenia, neuropatii obwodowej czuciowej jakiegokolwiek stopnia i neuropatii obwodowej ruchowej jakiegokolwiek stopnia.

Wyniki porównania jakościowego w zakresie bezpieczeństwa schematów BrECADD i BrAVD różnią się liczbowo, przy czym w przypadku schematu BrECADD odnotowano **mniej** wartość ryzyka wystąpienia:

- neuropatii obwodowej czuciowej jakiegokolwiek stopnia: 38,9% pacjentów leczonych BrECADD vs. 64,8% leczonych BrAVD (po 12 miesiącach od zakończenia leczenia neuropatia obwodowa czuciowa dotyczyła 12,1% pacjentów z grupy BrECADD);
- neuropatii obwodowej ruchowej jakiegokolwiek stopnia: 3,8% pacjentów leczonych BrECADD vs. 11,2% leczonych BrAVD (po 12 miesiącach od zakończenia leczenia neuropatia obwodowa ruchowa dotyczyła 0,4% pacjentów z grupy BrECADD).

Porównanie jakościowe w zakresie bezpieczeństwa schematów BrECADD i BrAVD różni się liczbowo, z wartością **większego** ryzyka wystąpienia wśród leczonych schematem BrECADD:

- anemii jakiegokolwiek stopnia: 95,5% pacjentów leczonych BrECADD vs. 21,1% leczonych BrAVD (po 12 miesiącach od zakończenia leczenia anemia dotyczyła 1,0% pacjentów z grupy BrECADD);
- anemii ≥ 3 . stopnia: 29,8% pacjentów leczonych BrECADD vs. 8,2% leczonych BrAVD (po 12 miesiącach od zakończenia leczenia u żadnego pacjenta z grupy BrECADD nie odnotowano anemii ≥ 3 . stopnia);
- gorączki neutropenicznej jakiegokolwiek stopnia: 28,5% pacjentów leczonych BrECADD vs. 19,3% leczonych BrAVD (po 12 miesiącach od zakończenia leczenia u żadnego pacjenta z grupy BrECADD nie odnotowano gorączki neutropenicznej);
- gorączki neutropenicznej ≥ 3 . stopnia: 28,3% pacjentów leczonych BrECADD vs. 19,3% leczonych BrAVD (po 12 miesiącach od zakończenia leczenia u żadnego pacjenta z grupy BrECADD nie odnotowano gorączki neutropenicznej ≥ 3 . stopnia).

Należy mieć jednak na uwadze fakt, że odnotowywana w trakcie badania HD21 anemia czy gorączka neutropeniczna miały charakter przemijający, o czym świadczą dane z obserwacji po 12 miesiącach od zakończenia leczenia.

Wnioski

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania brentuksymabu vedotin w schemacie BrECADD w leczeniu pierwszej linii pacjentów z HL zostały ocenione w randomizowanym badaniu klinicznym HD21. Odnalezione dowody pozwoliły na bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa schematu BrECADD z eBEACOPP. W celu porównania BrECADD z BrAVD przeprowadzono analizę jakościową, zestawiając wyniki z badania HD21 dla schematu BrECADD oraz wyniki badania ECHELON-1 dla BrAVD.

W ramach przeglądu systematycznego wykazano, że brentuksymab vedotin w schemacie BrECADD w I linii leczenia pacjentów z HL w stadium IIB, III lub IV, wiąże się z istotną statystycznie poprawą przeżycia wolnego od progresji choroby, nawrotu lub zgonu podczas mediany 48 miesięcy obserwacji, w porównaniu ze stosowaniem schematu eBEACOPP. Jak wskazują wyniki badania HD21 leczenie BrECADD w porównaniu z eBEACOPP w analizowanej populacji pacjentów powoduje istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji choroby, nawrotu lub zgonu o 34%. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka zgonu między obiema grupami. Dostępne dowody wskazują, że brentuksymab vedotin w schemacie BrECADD jest lepiej tolerowany niż eBEACOPP. Leczenie BrECADD wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, w tym o podłożu hematologicznym, co zmniejszyło konieczność transfuzji krwinek czerwonych i płytek krwi. Ponadto zaobserwowano mniejsze ryzyko wystąpienia w grupie leczonych BrECADD neuropatii obwodowej czuciowej, zaburzeń układu nerwowego ≥ 3 . stopnia nasilenia (innych niż neuropatia), zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia. U pacjentów leczonych schematem BrECADD częściej odnotowywano gorączkę neutropeniczną, zaburzenia serca ≥ 3 . stopnia i zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Większość zdarzeń niepożądanych raportowanych w obu grupach leczenia ustąpiła lub ich nasilenie uległo zmniejszeniu do stopnia 1. po 12 miesiącach od zakończenia leczenia.

Zgodnie z przyjętą metodologią syntezy jakościowej, która polega na zestawieniu wyników bez możliwości przeprowadzenia bezpośrednich analiz porównawczych, nie można jednoznacznie ocenić różnic pomiędzy schematami leczenia BrECADD i BrAVD. Dostępne dane sugerują, że schemat BrECADD może być związany z niższym ryzykiem zgonu lub progresji choroby w porównaniu do schematu BrAVD. W zakresie przeżycia ogólnego (OS) nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi schematami. Analiza profilu bezpieczeństwa wskazuje, że stosowanie schematu BrECADD może wiązać się z niższym ryzykiem wystąpienia neuropatii obwodowej czuciowej i ruchowej, natomiast może zwiększać ryzyko wystąpienia anemii oraz gorączki neutropenicznej. Warto jednak podkreślić, że zarówno anemia, jak i gorączka neutropeniczna miały charakter przemijający, co potwierdzają dane z obserwacji 12 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Wyniki badania HD21 wskazały, że leczenie BrECADD pozwoliło na skrócenie liczby cykli chemioterapii do czterech u 64% pacjentów, co może przyspieszyć powrót do normalnej aktywności życiowej i tym samym stanowić nowy standard leczenia pierwszej linii u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym zaawansowanym chłoniakiem Hodgkina. Brentuksymab vedotin w schemacie BrECADD stanowi skuteczną opcję leczenia zaawansowanego chłoniaka Hodgkina, a możliwość skrócenia liczby cykli chemioterapii może oferować lepszą tolerancję leczenia i mniejsze obciążenie pacjentów, jednocześnie zachowując wysoką skuteczność w odniesieniu do stosowanych obecnie schematów BrAVD czy eBEACOPP. Ponadto, u bardzo wielu pacjentów osiągnięto wysoki wskaźnik przywrócenia funkcji gonad, które było obserwowane częściej po leczeniu BrECADD niż po eBEACOPP zarówno u kobiet jak i u mężczyzn, co oznacza, że schemat BrECADD daje większe szanse na rodzicielstwo po zakończeniu terapii.

1 Analiza problemu decyzyjnego

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

2 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin (Adcetris®) w skojarzeniu z etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dakarbazyną i deksametazonem (BrECADD) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IIB, III lub IV stadium zaawansowania. Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*).

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci z chłoniakiem ziarniczym (chłoniakiem Hodgkina, ang. <i>Hodgkin's lymphoma</i>) CD30+ w IIB, III lub IV stadium zaawansowania choroby.
Interwencja (I)	Brentuksymab vedotin w skojarzeniu z etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dakarbazyną i deksametazonem (BrECADD). Zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut na początku każdego 21-dniowego cyklu leczenia przez 4 lub 6 cykli (w zależności od wyniku badania PET, wykonywanego po drugim cyklu).
Komparator (C)	- Schemat BrAVD (brentuksymab vedotin w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną), - Schemat eBEACOPP (etopozyd, doksorubicyna, cyklofosamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon, bleomycyna)
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności zgodnie z badaniem HD21: - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), - przeżycie ogólne (OS), - odsetek negatywnych wyników badania PET na zakończenie 2. cyklu leczenia Ocena bezpieczeństwa: - zachorowalność związana z leczeniem (TRMB, ang. <i>treatment-related morbidity</i>) - inne raportowane w badaniu zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	randomizowane badania kliniczne, przeglądy systematyczne oraz w ocenie skuteczności praktycznej: badania obserwacyjne

3 Metodyka

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

3.1 Strategia wyszukiwania badań

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

- Medline (PubMed): do 31.03.2025 r.,
- EMBASE (Embase.com): do 31.03.2025 r.,
- Cochrane Library: do 31.03.2025 r.

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

- *Center for Reviews and Dissemination*,
- strony agencji oceny technologii medycznych i organizacji zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym
 - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
 - IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
 - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
 - HAS (*Haute Autorité de Santé*),
 - PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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

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

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

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

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

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

Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci z chłoniakiem ziarniczym (chłoniakiem Hodgkina) CD30+ w stadium zaawansowanym choroby. Jeżeli nie zostaną odnalezione dane dotyczące populacji wnioskowanej wówczas do analizy zostaną włączone dane dla szerszej populacji.	Niespełnienie kryteriów włączenia
Interwencja	Brentuksymab vedotin w leczeniu skojarzonym z chemioterapią (schemat BrECADD: brentuksymab vedotin + etopozyd, cyklofosfamid, doksorubicyna, dakarbazyna, deksametazon)	Niespełnienie kryteriów włączenia
Komparator	Schemat BrAVD: brentuksymab vedotin w leczeniu skojarzonym z chemioterapią: doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna Schemat eBEACOPP: etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, bleomycyna, winkrystyna, prokarbazyna i prednizon	Niespełnienie kryteriów włączenia, np. inny schemat leczenia niż BrAVD czy eBEACOPP.
Punkty końcowe	Ocena skuteczności: - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), - przeżycie ogólne (OS), - odsetek negatywnych wyników badania PET na zakończenie 2. cyklu leczenia. Ocena bezpieczeństwa: - raportowane w badaniu zdarzenia niepożądane.	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia
Typ badań	- prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych - badania kliniczne bez randomizacji, - badania kliniczne jednoramienne, - badania dotyczące efektywności praktycznej (pragmatyczne próby kliniczne)	- prace przeglądowe i poglądowe, - opisy przypadków, opisy serii przypadków, - przeglądy niesystematyczne

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów), • przeglądy systematyczne	
Stan publikacji	Badania opublikowane w formie pełnotekstowej	- raporty badań klinicznych, - listy do redakcji - doniesienia konferencyjne
Inne kryteria	publikacje w języku angielskim i polskim	publikacje w innych językach niż angielski i polski

3.3 Strategia ekstrakcji danych

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

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

3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

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

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

Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu procedury oceny ryzyka błędu systematycznego (Aneks 8.2) opisanej w podręczniku *Cochrane* (Cochrane Handbook).

Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (ITT, ACA, PP),
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority, equivalent*).

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

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

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

3.5 Metody syntezy danych

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

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano ryzyko względne (*relative risk*, RR) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference*, RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku oraz jeżeli badania charakteryzowałyby się identycznym okresem obserwacji obliczano liczbę pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (NNT, ang. *number needed to treat* lub NNH, ang. *number needed to harm*). W odniesieniu do zmiennych typu czas

do wystąpienia (ang. *time to event*) w analizie skuteczności przedstawiano wyniki opublikowane w postaci ilorazu ryzyka (HR, ang. *hazard ratio*), wraz z 95% przedziałem ufności.

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

3.6 Synteza jakościowa

Z uwagi na brak dowodów pozwalających na przeprowadzenie porównania schematu BrECADD ze schematem BrAVD (zarówno bezpośredniego, jak i porównania pośredniego przez wspólny komparator) przeprowadzono syntezę jakościową w zakresie zarówno skuteczności jak i bezpieczeństwa ocenianej interwencji i komparatora. Synteza jakościowa polegała na tabelarycznym zestawieniu wyników w obrębie danego punktu końcowego, który wystąpił w ramionach badań schematu BrECADD i schematu BrAVD, włączonych do analizy. Analizie jakościowej poddano tylko te punkty końcowe, które raportowane były zarówno w badaniach schematu BrECADD, jak i odpowiednio schematu BrAVD.

4 Wyniki

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa schematu BrECADD (brentuksymab vedotin w leczeniu skojarzonym z chemioterapią: etopozyd, cyklofosfamid, doksorubicyna, dakarbazyna i deksametazon) w leczeniu chłoniaka Hodgkina nie zidentyfikowano żadnego przeglądu systematycznego.

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin (Adcetris®) w I linii leczenia zaawansowanego chłoniaka Hodgkina oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

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

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

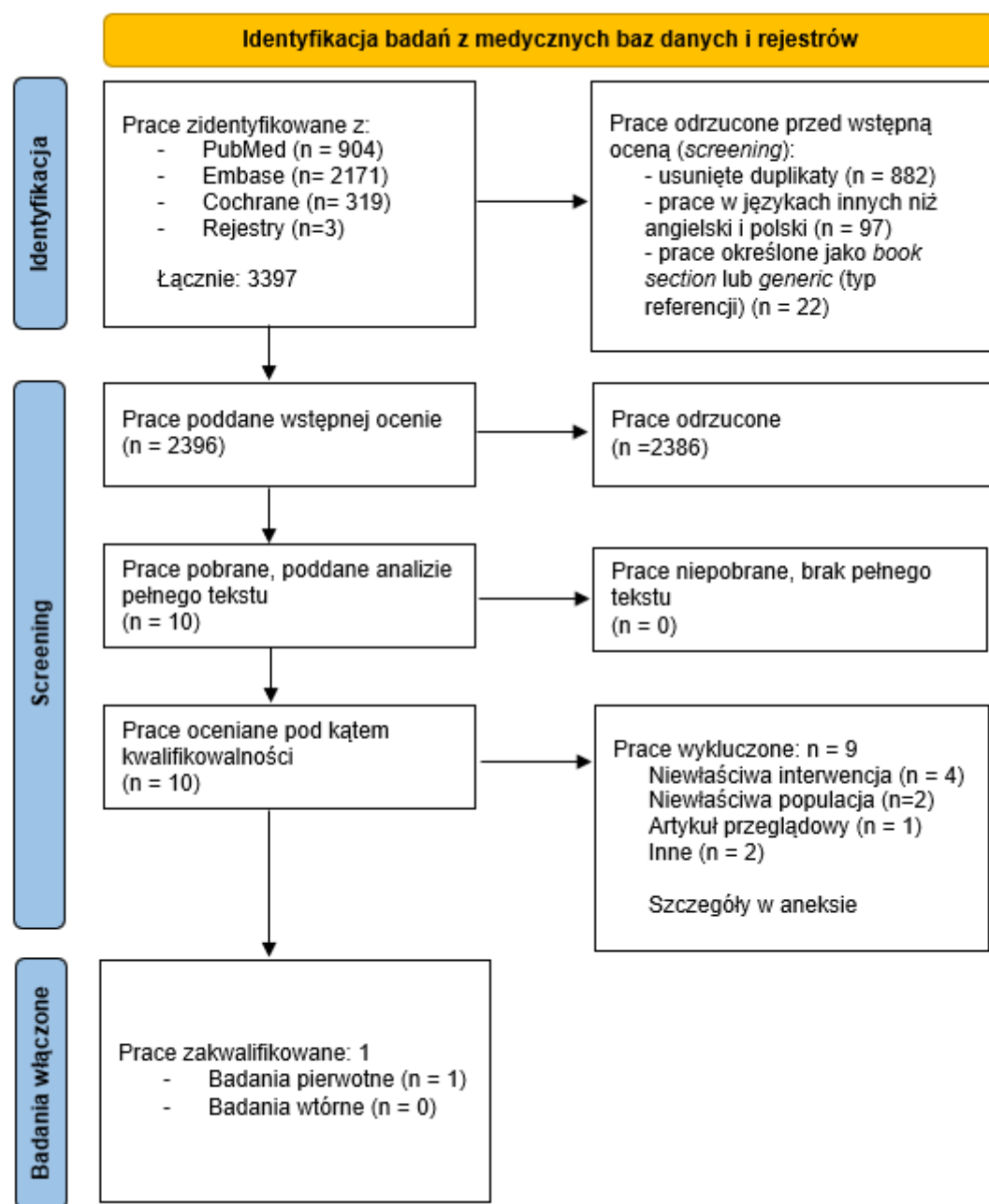
Do dnia 31.03.2025 r. zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej:

- 1 randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne III fazy dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa schematu leczenia: BrECADD (brentuksymab vedotin + etopozyd, cyklofosfamid, doksorubicyna, dakarbazyna i deksametazon) w porównaniu ze schematem eBEACOPP (etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, bleomycyna, winkrystyna, prokarbazyna i prednizon) w leczeniu pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w IIB, III i IV stadium zaawansowania: HD21 (Borchmann 2024)

Listę publikacji włączonych do przeglądu skuteczności i bezpieczeństwa schematu leczenia BrECADD zestawiono w aneksie 8.6, natomiast badania wykluczone wraz z powodem odrzucenia w aneksie 8.7

Wyszukiwanie badań pierwotnych dla komparatora tj. schematu BrAVD (brentuksymab vedotin, doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna), przeprowadzono w ramach tej samej strategii wyszukiwania badań pierwotnych jaką zastosowano dla ocenianego schematu leczenia, bowiem strategia wyszukiwania badań obejmowała brentuksymab vedotin (Adcetris®) w I linii leczenia zaawansowanego chłoniaka Hodgkina, bez rozróżnienia na zastosowany schemat leczenia. W toku systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia brentuksymabem vedotin w schemacie BrAVD, które porównywano ze schematem ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) (ECHELON-1). Populację badania stanowili pacjenci z chłoniakiem Hodgkina w III lub IV stadium zaawansowania. Szczegółowy opis metodologii i wyników przeglądu badań pierwotnych dla brentuksymabu vedotin w schemacie BrAVD przedstawiono w aneksie 8.11.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych brentuksymabu vedotin w schemacie BrECADD włączonych do opracowania (PRISMA).



4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy

4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy

Do analizy klinicznej włączono jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania schematu leczenia: BrECADD (brentuksymab vedotin + etopozyd, cyklofosfamid, doksorubicyna, dakarbazyna i deksametazon) u dorosłych (≤ 60 lat) wcześniej nieleczonych z klasycznym chłoniakiem ziarnicznym (Hodgkina) w stadium zaawansowanym - HD21 (Borchmann 2024).

Charakterystykę badania HD21 przedstawiono w Tab. 4 i Tab. 5.

Badanie HD21 stanowi wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą grup równoległych, w którym oceniano brentuksymab vedotin w schemacie BrECADD w porównaniu do schematu eBEACOPP. Populację stanowiły osoby dorosłe (≤ 60 lat) z histologicznie potwierdzonym zaawansowanym chłoniakiem Hodgkina. Stadium zaawansowane HL, zgodnie z definicją przedstawioną w publikacji badania, obejmowało III lub IV stadium zaawansowania zgodnie z 4-stopniową skalą Ann Arbour, a także stadium II z obecnością objawów systemowych (tzw. objawy B: gorączka $>38^{\circ}\text{C}$, utrata 10% masy ciała w ciągu 6 miesięcy, nocne poty) oraz z jednym lub dwoma z następujących czynników ryzyka: duża masa śródpiersia ($\geq 1/3$ maksymalnego poprzecznego wymiaru klatki piersiowej) lub zmiany pozawęzłowe. Pacjenci nie byli wcześniej leczeni chemioterapią systemową ani radioterapią. Stan sprawności pacjentów wynosił 0-2 wg skali ECOG. Badanie przeprowadzono w 233 ośrodkach w Europie i Australii. Do badania włączono 1500 pacjentów, przy czym populacja ITT składała się z 1482 pacjentów (wyłączono 9 pacjentów w każdej z obu grup, u których rozpoznanie klasycznego chłoniaka Hodgkina zostało zmienione po przeglądzie patologicznym).

W ramach badania HD21 w wyniku randomizacji pacjenci zostali przydzieleni do jednej z dwóch grup: BrECADD lub eBEACOPP. Pacjenci w grupie BrECADD otrzymywali 1,8 mg/kg masy ciała brentuksymabu vedotin (do maksymalnej dawki całkowitej 180 mg dożylnie w dniu 0), etopozyd (150 mg/m² dożylnie w dniach 1.-3.), cyklofosfamid (1250 mg/m² dożylnie w dniu 1.), doksorubicynę (40 mg/m² dożylnie w dniu 1.), dakarbazynę (250 mg/m² dożylnie w dniach 2.-3.) i deksametazon (40 mg doustnie w dniach 1.-4.). W grupie eBEACOPP podawano zwiększone dawki etopozydu (200 mg/m² dożylnie w dniach 1.-3.), doksorubicyny (35 mg/m² dożylnie w dniu 1.) i cyklofosfamidu (1250 mg/m² dożylnie w dniu 1.) oraz standardowe dawki bleomycyny (10 mg/m² dożylnie w dniu 8), winkrystyny (1,4 mg/m² dożylnie w dniu 8.), prokarbazyny (100 mg/m² doustnie w dniach 1.-7.) i prednizonu (40 mg/m² doustnie w dniach 1.-14.). Cykle BrECADD i BEACOPP podawano w odstępach 21-dniowych. Leczenie rozpoczęto u wszystkich pacjentów od najwyższego poziomu dawki 4. W zależności od zaobserwowanych toksyczności, w kolejnych cyklach BrECADD i eBEACOPP obowiązkowa była wstępnie zdefiniowana deeskalacja do poziomu dawki 3 (etopozyd 125 mg/m² i cyklofosfamid 1100 mg/m² vs etopozyd 175 mg/m² i cyklofosfamid 1100 mg/m²), poziomu 2 (100 mg/m² i 950 mg/m² vs 150 mg/m² i 950 mg/m²), poziomu 1 (100 mg/m² i 800 mg/m² vs 125 mg/m² i 800 mg/m²) lub poziomu podstawowego (etopozyd 100 mg/m², doksorubicyna 35 mg/m² i cyklofosfamid 650 mg/m² vs etopozyd 100 mg/m², doksorubicyna 25 mg/m², cyklofosfamid 650 mg/m²). Obie grupy otrzymywały suplementację czynnikiem stymulującym kolonię granulocytów (w formie pegylowanej lub niepegylowanej, według uznania badacza).

Ocena odpowiedzi na podstawie PET (pozytonowej tomografii emisyjnej) lub CT (tomografii komputerowej) była wykonywana po drugim (PET-2/CT-2) i ostatnim cyklu chemioterapii. Pacjenci otrzymali łącznie 4 lub 6 cykli leczenia w zależności od statusu PET-2 (4 cykle w przypadku wyniku negatywnego, 6 cykli w przypadku wyniku pozytywnego). Wielodyscyplinarny panel ekspertów dokonał centralnej oceny wyników obrazowania z badania PET-2 i PET po ostatnim cyklu, a także w przypadku nawrotu lub progresji choroby. Pozytywny wynik badania PET zdefiniowano jako wynik w skali Deauville wynoszący 4 lub więcej. Skala Deauville to 5-punktowa skala, w której wyższe wyniki wskazują na większy wychwyt ¹⁸F-fluorodeoksyglukozy w miejscach zajętych w PET (Aneks 8.10.2, Tab. 30). Wynik 1 oznacza brak wychwytu, wynik 2 - wychwyt w początkowym miejscu, który jest mniejszy lub równy wychwytowi w śródpiersiu, wynik 3 - wychwyt w początkowym miejscu, który jest większy niż wychwyt w śródpiersiu, ale mniejszy niż lub równy wychwytowi w wątrobie, wynik 4 - wychwyt w początkowym miejscu, który jest umiarkowanie zwiększony w porównaniu z wychwytem w wątrobie, a wynik 5 - znacznie zwiększony wychwyt w dowolnym miejscu lub wychwyt w nowym miejscu choroby. Radioterapię konsolidacyjną zalecono w przypadku dodatniej w badaniu PET choroby resztkowej po zakończeniu chemioterapii. Mediana czasu obserwacji wynosiła 48 miesięcy.

Tab. 4. Charakterystyka badania pierwotnego HD21 włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n(%)	Metoda badania
HD21 (Borchmann 2024)	233 ośrodki w 9 krajach (Niemcy, Austria, Szwajcaria, Holandia, Dania, Szwecja, Norwegia, Australia i Nowa Zelandia)	1500**	Mediana czasu obserwacji: 48 miesięcy	Nieleczeni wcześniej dorośli pacjenci ≤60 lat z zaawansowanym chłoniakiem ziarniczym (Hodgkina)	BrECADD (brentuksymab vedotin, etopozyd, cyklofosfamid, doksorubicyna, dakarbazyna, deksametazon) 4 lub 6 cykli***, co 21 dni (N=751)	eBEACOPP (etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon, bleomycyna) 4-6 cykli, co 21 dni (N=749)	12 (0,8%)	RCT, otwarte, faza III

* stadium III/IV zgodnie z 4-stopniową skalą Ann Arbor, a także stadium II z tzw. objawami B (gorączka > 38°C, utrata 10% masy ciała w ciągu 6 miesięcy, nocne poty) oraz jednym lub dwoma następującymi czynnikami ryzyka: duża masa śródpiersia (≥ 1/3 maksymalnego wymiaru klatki piersiowej) lub zmiany pozawzłowe

**populację ITT stanowiło 1482 pacjentów (wyłączono 9 pacjentów w każdej z obu grup, u których rozpoznanie klasycznego chłoniaka Hodgkina zostało zmienione po przeglądzie patologicznym)

***w zależności od wyniku badania PET-2, wykonywanego po drugim cyklu leczenia (4 cykle w przypadku wyniku negatywnego, 6 cykli w przypadku wyniku pozytywnego)

Tab. 5. Charakterystyka badania pierwotnego HD21 włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina – cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
HD21	IIA	Opisanie	Tak	superiority/non-inferiority**	ITT (analiza skuteczności) per protocol (analiza bezpieczeństwa)	Takeda Oncology

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

** hipoteza superiority w odniesieniu do mniej poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem zaistniałych w trakcie leczenia, a w przypadku wykazania słuszności tej hipotezy non-inferiority w odniesieniu do PFS

4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę wiarygodności badania klinicznego HD21 włączonego do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w Cochrane Handbook (używając wersji pierwszej narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego opracowanej przez Cochrane). W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd wykonania), błąd detekcji, błąd utraty, błąd raportowania.

Badanie HD21 to poprawnie zaprojektowane badanie kontrolowane z randomizacją. Badanie zostało oceniano jako związane z nieznanym ryzykiem błędu systematycznego w 4 z 6 domen. Głównymi ograniczeniami były: brak informacji o sposobie randomizacji, brak zaślepienia badaczy i pacjentów, brak informacji dotyczących zaślepienia oceny efektów oraz selektywne raportowanie.

Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego i jej podsumowanie przedstawiono w Tab. 6 i Tab. 7.

Tab. 6. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego HD21 włączonego do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
HD21	Randomizację metodą minimalizacji przeprowadzono w stosunku 1:1 ze stratyfikacją ze względu na region zamieszkania (Europa vs. Australia i Nowa Zelandia), wiek (<45 lat i ≥45 lat), Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny IPS (0-2 vs 3-7) i płeć. Przydział losowy został przeprowadzony przez <i>GHSB Trial Coordination Center</i> przed rozpoczęciem leczenia, zgodnie z metodą minimalizacji.	Sekwencja losowego przydziału do grup wygenerowana została przez <i>GHSB Trial Coordination Center</i> zgodnie z metodą minimalizacji obejmującą element losowy. Brak dodatkowych informacji. Badanie otwarte. Lekarze i pacjenci byli świadomi przydziału do grup leczenia.	Badanie otwarte. Lekarze i pacjenci byli świadomi przydziału do grup leczenia. Brak dodatkowych informacji.	Niezależna komisja oceniająca (NKO, ang. <i>independent review committee</i>) oceniała PFS. Brak dodatkowych informacji.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły. Wartości przedstawiono w rozdziale opisującym populację. Około 1% pacjentów w każdej grupie nie ukończyło badania.	Nie wszystkie punkty końcowe zaplanowane w protokole raportowano w publikacjach.	Nie zidentyfikowano.

Tab. 7. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego HD21 włączonego do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
HD21	Niskie	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	nieznane	Nieznane ryzyko błędu systematycznego

4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

Do badania HD21 kwalifikowano dorosłych pacjentów ≤ 60 lat z histologicznie potwierdzonym rozpoznaniem chłoniaka Hodgkina w stadium zaawansowanym. Stadium zaawansowane HL, zgodnie z definicją przedstawioną w publikacji badania, obejmowało III lub IV stadium zaawansowania zgodnie z 4-stopniową skalą Ann Arbor, a także stadium II z obecnością objawów systemowych (tzw. objawy B: gorączka $>38^{\circ}\text{C}$, utrata 10% masy ciała w ciągu 6 miesięcy, nocne poty) oraz z jednym lub dwoma z następujących czynników ryzyka: duża masa śródpiersia ($\geq 1/3$ maksymalnego poprzecznego wymiaru klatki piersiowej) lub zmiany pozawęzłowe. Pacjenci nie mogli być wcześniej leczeni chemioterapią ani radioterapią z powodu chłoniaka Hodgkina. Chorzy musieli wykazać stopień sprawności 0, 1 lub 2 w 5-stopniowej skali sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG, aneks 8.10.1), w której wyższy stopień oznacza wyższy poziom niepełnosprawności. Do kryteriów włączenia należały również odpowiednie parametry laboratoryjne, odpowiednia czynność wątroby i nerek, a także oczekiwana długość życia >3 miesięcy.

Do kryteriów wykluczenia pacjentów z badania HD21 należały między innymi: postać guzkowa chłoniaka Hodgkina z przewagą limfocytów lub chłoniak złośliwy, wcześniej przebyta lub obecnie istniejąca choroba współistniejąca, która uniemożliwia leczenie zgodnie z protokołem, neuropatia obwodowa, czy długotrwałe stosowanie (>6 miesięcy) kortykosteroidów.

Szczegółowe kryteria włączenia i wyłączenia z badania HD21 zostały przedstawione w Tab. 8.

Tab. 8. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z badania pierwotnego HD21 zakwalifikowanego do analizy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
HD21	- wiek ≥ 18 lat i ≤ 60 lat; - histologicznie potwierdzone rozpoznanie klasycznego chłoniaka Hodgkina w stadium III lub IV (zgodnie z 4-stopniową skalą Ann Arbor), a także w stadium II z obecnością objawów systemowych (tzw. objawy B: gorączka $>38^{\circ}\text{C}$, utrata 10% masy ciała w ciągu 6 miesięcy, nocne poty) oraz z jednym lub dwoma z następujących czynników ryzyka: duża masa śródpiersia ($\geq 1/3$ maksymalnego poprzecznego wymiaru klatki piersiowej) lub zmiany pozawęzłowe; - brak wcześniejszego leczenia chłoniaka Hodgkina; - stan sprawności 0-2 według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG); - prawidłowe funkcjonowanie narządów (poza zaburzeniami czynnościowymi związanymi z HL): - stężenie leukocytów $>3000/\text{mm}^3$ i stężenie trombocytów $>100\,000/\text{mm}^3$, z wyjątkiem sytuacji, w której wiadomo, że choroba obejmuje szpik (np. w przypadku nacieku szpiku kostnego lub splenomegalii); - całkowita bilirubina musi być mniejsza niż 1,5-krotność górnej granicy normy (GGN), z wyjątkiem sytuacji, w	- wcześniej przebyta lub obecnie istniejąca choroba współistniejąca, która uniemożliwia leczenie zgodnie z protokołem, w szczególności następujące przeciwwskazania: - przewlekła obturacyjna choroba płuc z hiperkapniczną (wentylacyjną) niewydolnością oddechową; - stan po zawale mięśnia sercowego, objawowa choroba wieńcowa, trwałe arytmie >2. stopnia, stan po zdarzeniach zakrzepowozatorowych (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, objawowe zdarzenie mózgowo-naczyniowe), frakcja wyrzutowa lewej komory $<50\%$ w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed rozpoczęciem chemioterapii (wyjątek: przewlekłe stabilne migotanie przedsionków w trakcie terapii przeciwzakrzepowej NIE jest kryterium wykluczenia); - niewydolność serca III lub IV wg skali NYHA; - odstęp QTc >480 ms; - poważne nadciśnienie tętnicze pomimo odpowiedniego leczenia; - jakiegokolwiek aktywne ogólnoustrojowe zakażenie wirusowe, bakteryjne lub grzybicze wymagające ogólnoustrojowego antybiotyku w momencie podania pierwszej dawki badanego leku; - zakażenie wirusem HIV;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	której wiadomo, że podwyższenie jest spowodowane zespołem Gilberta; - GPT(ALT) lub GOT(AST) muszą być <3x ULN wyjątek: podwyższone wartości spowodowane zajęciem wątroby przez ziarnicę złośliwą mogą być podwyższone nawet 5 razy powyżej GGN); - klirens kreatyniny lub obliczony klirens kreatyniny >60 ml/minutę (mocz dobowy lub obliczenie na podstawie wzoru MDRD/wzoru Cockrofta-Goulta), - poziom hemoglobiny ≥8g/dl; - negatywny wynik testu ciążowego wykonanego w ciągu czterech tygodni przed przystąpieniem do badania (należy powtórzyć, jeśli jest to wskazane klinicznie); - oczekiwana długość życia >3 miesiące.	- przewlekłe aktywne lub uporczywe (pozytywny wynik PCR) zapalenie wątroby typu B i/lub C; - znana choroba mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych (HL lub o innej etiologii), w tym objawy lub symptomy PML; - chłoniak Hodgkina z przewagą limfocytów guzkowych (NLPHL) lub chłoniak złożony; - stosowanie uprzednio chemioterapii lub radioterapii; - choroba nowotworowa w ciągu ostatnich 5 lat (wyjątki: rak podstawnomórkowy, rak in situ np. szyjki macicy, całkowicie wycięty czerniak TNMpT1); - ciąża; - długotrwałe stosowanie (>6 miesięcy) kortykosteroidów (np. w przypadku przewlekłego zapalenia wielostawowego) lub leków przeciwnowotworowych (np. metotreksatu); - neuropatia obwodowa >CTCAE stopień 1.

4.2.1.4 Opis populacji

Populację badania HD21 stanowili dorośli pacjenci z medianą wieku wynoszącą 31 lat. Przewagę stanowiła płeć męska (56%). Większość pacjentów była rasy białej (91%). W momencie rozpoznania chłoniaka Hodgkina 39% i 45% pacjentów była odpowiednio w III i IV stadium zaawansowania (według klasyfikacji Ann Arbor), a pozostałą część (16%) stanowi pacjenci w stadium IIB (zgodnie z kryteriami kwalifikacji do badania pacjenci musieli charakteryzować się obecnością objawów systemowych tzw. objawów B (gorączka >38°C, utrata 10% masy ciała w ciągu 6 miesięcy, nocne poty)) oraz co najmniej jednego z następujących czynników ryzyka: duża masa śródpiersia (≥ 1/3 maksymalnego poprzecznego wymiaru klatki piersiowej) lub zmiany pozawęzłowe).

Większość pacjentów wykazywała stopień sprawności 0 (70%), a pozostała część 1 (30%) w 5-stopniowej skali sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). U 53% pacjentów odnotowano Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny (IPS) równy 2 lub 3 (pośrednie ryzyko). U większości pacjentów występowało zajęcie co najmniej trzech obszarów węzłowych (90%) oraz wysoki wskaźnik sedimentacji erytrocytów (67%). Charakterystyka wyjściowa pacjentów była dobrze zrównoważona między grupami. Nie odnotowano istotnych różnic w zakresie charakterystyki populacji wyjściowej między grupą BrECADD a grupą eBEACOPP.

Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do badania HD21 przedstawiono w Tab. 9. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badań przedstawiono odpowiednio w Tab. 10.

Tab. 9. Charakterystyka pacjentów z badania HD21 (populacja ITT).

Analizowana cecha	BrECADD (N=742)	eBEACOPP (N=740)
Wiek, lata, mediana (IQR)	31 (24-42)	31 (24-42)
Wiek, kategorie wiekowe, n (%)		
18-19 lat	27 (4)	31 (4)
20-29 lat	292 (39)	287 (39)

Analizowana cecha	BrECADD (N=742)	eBEACOPP (N=740)
30-39 lat	212 (29)	199 (27)
40-49 lat	92 (12)	112 (15)
50-60 lat	119 (16)	111 (15)
Płeć męska, liczba (%)	419 (56)	419 (56)
Rasa biała, liczba (%)	680 (92)	672 (91)
Stadium zaawansowania w momencie rozpoznania (według klasyfikacji Ann Arbor), n (%)†		
Ila	2 (<1)	0
Ilb	115 (16)	117/739 (16)
IIla	129 (17)	132/739 (18)
IIlb	164 (22)	156/739 (21)
IVa	104 (14)	112/739 (15)
IVb	228 (31)	222/739 (30)
Poziom sprawności wg skali ECOG, n (%)‡		
0	508/739 (69)	517/735 (70)
1	220/739 (30)	200/735 (27)
2	11/739 (1)	18/735 (2)
Czynniki ryzyka, n (%)		
Duża masa śródpiersia	253/739 (35)	235/735 (32)
Zajęcie pozawęzłowe	202/739 (27)	175/735 (24)
Zajęcie 3 lub więcej obszarów węzłowych	667/739 (90)	655/735 (89)
Wysoki wskaźnik sedimentacji erytrocytów	481/708 (68)	470/709 (66)
Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny (IPS), n (%)*		
0-1	195 (26)	175 (24)
2 lub 3	390 (53)	395 (53)
4 lub 7	157 (21)	170 (23)

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

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

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

Tab. 10. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy.

Parametr	HD21 (N=1482)	
	BrECADD (N=742)	eBEACOPP (N=740)
Przerwanie leczenia, n (%)	4 (0,5)	8 (1,1)
Przyczyna przerwania leczenia, n (%)		
Wycofanie zgody	0	1 (12,5)
Brak dostępnej dokumentacji dotyczącej chemioterapii	4 (100,0)	7 (87,5)

4.2.1.5 Opis punktów końcowych

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi badania HD21 były: tolerancja, zdefiniowana na podstawie ocenianej przez badacza zachorowalności związanej z leczeniem (TRMB, ang. *treatment related morbidity*) oraz przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*) według niezależnej komisji oceniającej (ang. *independent review committee*), obejmujące centralny przegląd wszystkich zdarzeń związanych z nowotworem.

Choroba związana z leczeniem zdefiniowana została jako wystąpienie jakiejkolwiek toksyczności narządowej 3. lub 4. stopnia według CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) lub ciężkiej toksyczności hematologicznej 4. stopnia podczas przyjmowania pierwotnej chemioterapii (w tym okres 30 dni po podaniu ostatniej dawki chemioterapii) w następujących kategoriach układów i narządów, udokumentowanych według toksyczności CTCAE w ramach elektronicznego formularza raportu przypadku:

- zaburzenia serca 3. lub 4. stopnia,
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe 3. lub 4. stopnia (z wyłączeniem wymiotów, nudności i zapalenia błon śluzowych),
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych 3. lub 4. stopnia,
- zaburzenia układu nerwowego 3. lub 4. stopnia,
- zaburzenia nerek i dróg moczowych 3. lub 4. stopnia,
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia 3. lub 4. stopnia,
- niedokrwistość 4. stopnia,
- trombocytopenia 4. stopnia,
- zakażenia 4. stopnia.

Przeżycie wolne od progresji choroby zdefiniowane zostało jako czas od randomizacji do progresji, nawrotu lub zgonu z dowolnej przyczyny lub oceniany w dniu otrzymania ostatniej informacji o stanie choroby.

Do drugorzędowych punktów końcowych badania HD21 należały: przeżycie ogólne (OS, ang. *overall survival*), zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny lub oceniany na podstawie daty ostatniej informacji o życiu pacjenta, odpowiedź na leczenie jako wskaźnik całkowitych remisji (CR, ang. *complete remissions*), przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, ang. *event-free survival*), zdefiniowane jako czas od randomizacji do przedwczesnego przerwania leczenia z dowolnej przyczyny, progresji, nawrotu lub zgonu z dowolnej przyczyny lub oceniany w dniu zebrania ostatniej informacji o stanie choroby, bezpieczeństwo oraz wyniki zgłaszane przez pacjenta (PRO, ang. *patient-reported outcomes*).

Zdarzenia niepożądane były dokumentowane przez badaczy w trakcie trwania badania i w całym okresie obserwacji, zgodnie z CTCAE, wersja 4.03.

Wszystkie wskazane w badaniu HD21 punkty końcowe zestawiono w Tab. 11.

Tab. 11. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
HD21	- tolerancja, zdefiniowana na podstawie ocenianej przez badacza zachorowalności związanej z leczeniem (TRMB), zdefiniowanej jako wystąpienie któregośkolwiek z następujących zdarzeń od rozpoczęcia terapii do 30 dni po zakończeniu chemioterapii; - ostra toksyczność narządowa niehematologiczna stopnia 3 lub 4 według kryteriów CTCAE (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) z układów i narządów obejmujących: schorzenia serca, układu pokarmowego (z wyłączeniem wymiotów, nudności i zapalenia błon śluzowych), układu wątrobowo-żółciowego, układu nerwowego, układu nerkowo-moczowego, układu oddechowego, układu klatki piersiowej i śródpiersia; - ostra toksyczność hematologiczna stopnia 4, w tym niedokrwistość, trombocytopenia i zakażenia (jako klinicznie istotny wynik neutropenii); - skuteczność, oceniana na podstawie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wg niezależnej komisji oceniającej (NKO), w tym centralnego przeglądu wszystkich zdarzeń związanych z nowotworem (PFS zdefiniowany jako czas od randomizacji do progresji, nawrotu lub zgonu z dowolnej przyczyny lub ocenowany w dniu otrzymania ostatniej informacji o stanie choroby)	- zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia nasilenia; - częstość całkowitej odpowiedzi na leczenie; - przeżycie ogólne (zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny lub ocenowane na podstawie daty ostatniej informacji o życiu pacjenta); - toksyczność i czynność gonad; - wtórne nowotwory pierwotne; - przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) (zdefiniowane jako czas od randomizacji do przedwczesnego przerwania leczenia z dowolnej przyczyny, progresji, nawrotu lub zgonu z dowolnej przyczyny, lub ocenowany w dniu zebrania ostatniej informacji o stanie choroby); - wyniki zgłaszane przez pacjenta (ang. <i>patient-reported outcomes</i>)

4.3 Heterogeniczność badań

Do analizy włączono jedno badanie dotyczące porównania schematu leczenia BrECADD (brentuksymab vedotin + etopozyd, cyklofosfamid, doksorubicyna, dakarbazyna i deksametazon) ze schematem eBEACOPP (etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, bleomycyna, winkrystyna, prokarbazyna i prednizon) (HD21) oraz jedno badanie dotyczące porównania schematu leczenia BrAVD (brentuksymab vedotin + doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) z ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna) (ECHELON-1, charakterystykę tego badania przedstawiono w aneksie 8.11). Ze względu na brak badań dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa schematu BrECADD z BrAVD oraz fakt braku możliwości porównania pośredniego metodą Buchera przez wspólny komparator, nie wykonano syntezy ilościowej, a porównania dokonano na sposób jakościowy.

Włączone do analizy badania BrECADD (HD21) i BrAVD (ECHELON-1) były porównywalne pod względem projektu badań (III faza, wielośrodkowe, otwarte RCT). W obu badaniach schematy leczenia z brentuksymabem vedotin porównywano jednak z innymi komparatorami: z eBEACOPP w badaniu HD21 i z ABVD w badaniu ECHELON-1.

Populację badań HD21 i ECHELON-1 stanowili dorośli pacjenci z histologicznie potwierdzonym rozpoznaniem chłoniaka Hodgkina w stadium zaawansowanym. Mediana wieku pacjentów wynosiła odpowiednio 31 i 36 lat, przy czym do badania HD21 kwalifikowano pacjentów ≤ 60

lat ze względu na komparator eBEACOPP (brak górnej granicy wiekowej w kryteriach włączenia do badania ECHELON-1, jednak pacjenci ≥ 60 lat stanowili 14% populacji w tym badaniu). W obu badaniach przewagę stanowiła płeć męska – 56% i 58% odpowiednio w badaniu HD21 i ECHELON-1. W obu badaniach pacjenci nie mogli być wcześniej leczeni chemioterapią ani radioterapią z powodu chłoniaka Hodgkina. W momencie rozpoznania chłoniaka Hodgkina 39% i 45% pacjentów z badania HD21 była odpowiednio w III i IV stadium zaawansowania (według klasyfikacji Ann Arbor), a pozostałą część (16%) stanowi pacjenci w stadium IIB (zgodnie z kryteriami kwalifikacji do badania pacjenci musieli charakteryzować się obecnością objawów systemowych tzw. objawów B (gorączka $>38^{\circ}\text{C}$, utrata 10% masy ciała w ciągu 6 miesięcy, nocne poty) oraz co najmniej jednego z następujących czynników ryzyka: duża masa śródpiersia ($\geq 1/3$ maksymalnego poprzecznego wymiaru klatki piersiowej) lub zmiany pozawęzłowe)). Z kolei w badaniu ECHELON-1 większość pacjentów (64%) w momencie rozpoznania była w IV stadium zaawansowania chłoniaka Hodgkina, a pozostałą część stanowili pacjenci w III stadium (do badania nie kwalifikowano pacjentów w stadium II). Stopień sprawności 0 lub 1 w 5-stopniowej skali sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) dotyczył odpowiednio 70% i 30% pacjentów z badania HD21 oraz 57% i 39% pacjentów z badania ECHELON-1. W obu badaniach u 53% pacjentów odnotowano Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny (IPS) równy 2 lub 3 (pośrednie ryzyko).

Pacjenci leczeni schematem BrECADD otrzymywali 1,8 mg/kg masy ciała brentuksymabu vedotin (do maksymalnej dawki całkowitej 180 mg dożylnie) na początku każdego 21-dniowego cyklu. W zależności od wyniku badania PET, wykonywanej po drugim i ostatnim cyklu chemioterapii, pacjenci otrzymali 4 lub 6 cykli leczenia (4 cykle w przypadku wyniku negatywnego, 6 cykli w przypadku wyniku pozytywnego). Na podstawie wyników PET-2, do przyjęcia 4 cykli leczenia przydzielonych zostało 430 (64%) z 677 pacjentów w grupie BrECADD. Z kolei pacjenci leczeni schematem BrAVD otrzymywali 1,2 mg/kg masy ciała brentuksymabu vedotin dnia 1. i 15. każdego 28-dniowego cyklu leczenia. Mediana liczby otrzymanych cykli leczenia wyniosła 6.

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi badania HD21 były: tolerancja, zdefiniowana na podstawie ocenianej przez badacza zachorowalności związanej z leczeniem (TRMB, ang. *treatment related morbidity*) oraz przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*) oceniane według niezależnego ośrodka kontrolnego (NKO). Choroba związana z leczeniem została zdefiniowana jako wystąpienie jakiejkolwiek toksyczności narządowej 3. lub 4. stopnia według CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) lub ciężkiej toksyczności hematologicznej 4. stopnia podczas przyjmowania pierwotnej chemioterapii (w tym okres 30 dni po podaniu ostatniej dawki chemioterapii). Przeżycie wolne od progresji choroby zdefiniowane zostało jako czas od randomizacji do progresji, nawrotu lub zgonu z dowolnej przyczyny lub ocenzone w dniu otrzymania ostatniej informacji o stanie choroby. Z kolei w badaniu ECHELON-1 pierwszorzędownym punktem końcowym był 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.

Mediana czasu obserwacji w badaniu HD21 wynosiła 48 miesięcy (4 lata). Z kolei w badaniu ECHELON-1 wyniki raportowano dla 2-, 3-, 5-, 6-, 7- i 8-letniego okresu obserwacji.

Wyniki skuteczności w badaniach HD21 i ECHELON-1 przedstawiono dla populacji ITT (odpowiednio N=742 w grupie BrECADD i N=740 w grupie eBEACOPP oraz N=664 w grupie BrAVD

i N=670 w grupie ABVD w badaniu ECHELON-1). Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa z badania HD21 wymagała udokumentowania co najmniej jednego przyjętego cyklu chemioterapii. Analiza bezpieczeństwa obejmowała 738 pacjentów w grupie BrECADD oraz 732 pacjentów w grupie eBEACOPP. Bezpieczeństwo w badaniu ECHELON-1 oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonego leczenia tj. u 622 z grupy BrAVD i 659 leczonych ABVD.

Porównanie badań BrECADD (HD21) i BrAVD (ECHELON-1) przedstawiono w Tab. 12.

Ze względu na brak dowodów pozwalających na porównanie bezpośrednie i pośrednie skuteczności i bezpieczeństwa schematu BrECADD z BrAVD przeprowadzono syntezę jakościową. Synteza jakościowa polegała na tabelarycznym zestawieniu wyników w obrębie danego punktu końcowego, który wystąpił w ramionach badań BrECADD i BrAVD, włączonych do analizy.

Pomimo zidentyfikowanych różnic w zakresie kryteriów kwalifikacji (w badaniu HD21 górna granica wieku tj. ≤ 60 lat oraz poza stadium III i IV wg skali Ann Arbor kwalifikowano także pacjentów w stadium IIB, którzy stanowili 16% pacjentów), zdefiniowanych I-rzędowych punktów końcowych oraz okresów obserwacji, badania HD21 i ECHELON-1 były podobne pod względem konstrukcji. Porównanie jakościowe skuteczności BrECADD z BrAVD przeprowadzono w zakresie:

- przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), zdefiniowanego jako czas do progresji choroby lub zgonu,
- przeżycia ogólnego (OS).

Tab. 12. Porównanie badań BrECADD z BrAVD włączonych do niniejszej analizy.

Parametr	HD21	ECHELON-1
Metoda badania	RCT, otwarte, faza III	
Populacja	Pacjenci z histologicznie potwierdzonym rozpoznaniem chłoniaka Hodgkina w stadium zaawansowanym, którzy nie przyjmowali wcześniej leczenia chemioterapią ani radioterapią z powodu HL	
Stadium zaawansowania HL	Ila: <1% IIB: 16% III: 39% IV: 45%	II: <1%* III: 36% IV: 64%
Wiek pacjentów	Mediana: 31 lat; do badania kwalifikowano pacjentów ≥ 18 lat i ≤ 60 lat	Mediana: 36 lat; do badania kwalifikowano pacjentów ≥ 18 lat (brak górnej granicy wiekowej, jednak pacjenci ≥ 60 lat stanowili 14%)
Status sprawności wg ECOG	ECOG 0: 70% ECOG 1: 30%	ECOG 0: 57% ECOG 1: 39% ECOG 2: 4%
Międzynarodowy Wskaźnik Prognozy (IPS)	0 lub 1: 25% 2 lub 3: 53% 4 lub 7: 22%	0 lub 1: 21% 2 lub 3: 53% 4 lub 7: 26%
Ramiona badania	BrECADD (1,8 mg/kg m.c. brentuksymabu vedotin do maks. dawki 180 mg na początku każdego 21-dniowego cyklu) eBEACOPP 4-6 cykli w zależności od wyniku badania PET-2	BrAVD (1,2 mg/kg m.c. brentuksymabu vedotin dnia 1. i 15. każdego 28-dniowego cyklu leczenia) ABVD Mediana liczby cykli leczenia: 6

I-rzędowe PK	- tolerancja, zdefiniowana na podstawie ocenianej przez badacza zachorowalności związanej z leczeniem (TRMB), - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) według niezależnego ośrodka kontrolnego (NKO)	zmodyfikowany czas przeżycia wolnego od progresji (mPFS) według niezależnego ośrodka kontrolnego (NKO)
Czas obserwacji	Mediana: 48 miesięcy (4 lata).	2-, 3-, 5-, 6-, 7- i 8-letni okres obserwacji

* Dla pacjentów z tej kategorii odnotowano znaczące nieprzestrzeganie protokołu

4.4 Analiza skuteczności

4.4.1 Skuteczność BrECADD w porównaniu z eBEACOPP (porównanie bezpośrednie)

Skuteczność schematu leczenia BrECADD (brentuksymab vedotin + etopozyd, cyklofosfamid, doksorubicyna, dakarbazyna i deksametazon) w leczeniu pacjentów z chłoniakiem Hodgkina oceniano na podstawie jednego randomizowanego badania klinicznego: HD21. Komparatorem w badaniu dla BrECADD był schemat leczenia eBEACOPP (etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, bleomycyna, winkrystyna, prokarbazyna i prednizon).

Leczenie w zależności od wyniku PET-2 (pozytonowa tomografia emisyjna wykonana po drugim cyklu chemioterapii) zastosowano u 1346 (91%) z 1482 pacjentów z populacji ITT badania. Spośród tych pacjentów, 430 (64%) z 677 pacjentów w grupie BrECADD i 430 (64%) z 669 pacjentów w grupie eBEACOPP miało ujemny wynik PET-2 i zostało przydzielonych do czterech cykli leczenia. Ogółem 1415 (95%) pacjentów otrzymało zaplanowaną liczbę cykli leczenia. Leczenie pełną dawką w czwartym cyklu otrzymało 561 (78%) z 721 pacjentów w grupie BrECADD w porównaniu do 422 (59%) z 720 pacjentów w grupie eBEACOPP. U pacjentów z dodatnim wynikiem badania PET-2, leczenie pełną dawką w szóstym cyklu otrzymało 191 (67%) z 284 pacjentów w grupie BrECADD 119 (43%) w porównaniu z 280 pacjentów w grupie eBEACOPP.

Pacjenci przydzieleni do BrECADD i eBEACOPP mieli podobne wskaźniki całkowitej remisji (584 [82%] z 716 i 567 [80%] z 713) na koniec chemioterapii. W przypadku 125 pacjentów (17%) w grupie BrECADD i 127 pacjentów (17%) w grupie eBEACOPP zalecono konsolidującą radioterapię z powodu resztkowej choroby nowotworowej wykazującej wynik dodatni w badaniu PET. Radioterapię otrzymało odpowiednio 104 (14%) i 112 (15%) pacjentów.

Skuteczność BrECADD w porównaniu do eBEACOPP w populacji ITT badania HD21 przedstawiono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),
- przeżycie ogólne (OS).

Mediana czasu obserwacji wynosiła 48 miesięcy.

4.4.1.1 Przeżycie wolne od progresji choroby

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *Progression-Free Survival*) według niezależnej komisji oceniającej (ang. *independent review committee*) stanowiło jeden z pierwszorzędowych punktów końcowych badania HD21. PFS zdefiniowane zostało jako czas od randomizacji do progresji, nawrotu lub zgonu z dowolnej przyczyny lub oceniany w dniu otrzymania ostatniej informacji o stanie choroby.

W ramach zaplanowanej analizy pośredniej (ang. *interim analysis*) wykazano *non-inferiority* BrECADD (mediana okresu obserwacji 40 miesięcy), a w ramach analizy końcowej testowano hipotezę *superiority* BrECADD. Wynik testu był pozytywny - u pacjentów przypisanych do BrECADD 4-letni odsetek PFS odnotowano u 94,3% pacjentów (95%CI: 92,6; 96,1) w porównaniu do 90,9% (95%CI: 88,7; 93,1) w grupie eBEACOPP (HR = 0,66; 95%CI: 0,45; 0,97; p=0,035; Ryc. 2). Przewagę HR dla BrECADD w odniesieniu do schematu eBEACOPP zaobserwowano we wszystkich analizowanych dużych subpopulacjach (Ryc. 3). Wyniki HR na korzyść BrECADD

były ogólnie niższe w grupach niskiego ryzyka wg IPS (Międzynarodowy Wskaźnik Progno-
styczny, ang. *International Prognostic Score*), stadium zaawansowania wg skali Ann Arbor,
czy wyniku PET-2, w porównaniu do odpowiednich grup wysokiego ryzyka.

Negatywny wynik PET-2 (PET wykonany po 2 cyklach chemioterapii) związany był z korzyst-
nym wynikiem PFS w obu analizowanych grupach (BrECADD: HR 0,41; 95%CI: 0,21; 0,77; eBE-
ACOPP: HR=0,65; 95%CI: 0,39; 1,09). 4-letnie PFS u pacjentów z ujemnym wynikiem PET-2
wyniosło 96,8% (95% CI 95,0-98,5) w przypadku BrECADD i 92,9% (90,4-95,4) w przypadku
eBEACOPP, podczas gdy pacjenci z dodatnim wynikiem PET-2 wykazali 4-letnie PFS wyno-
szące odpowiednio 90,3% (86,6-94,3) i 87,8% (83,4-92,4).

4-letni wskaźnik przeżycia bez zdarzeń wyniósł 91,4% (95%CI: 9,3; 93,5) w grupie BrECADD
i 88,2% (95%CI: 85,9; 90,7) w grupie BEACOPP.

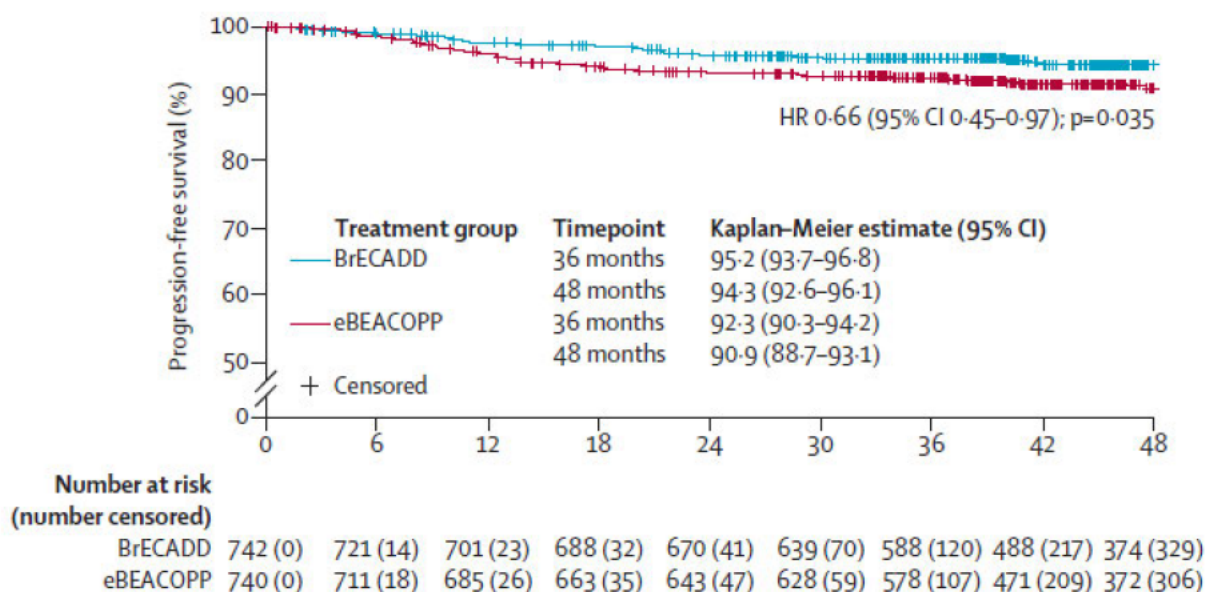
Wyniki analizy przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Porównanie skuteczności BrECADD z eBEACOPP w populacji ITT badania HD21: przeżycie
wolne od progresji choroby (PFS) wg NKO dla mediany 48 miesięcy obserwacji.

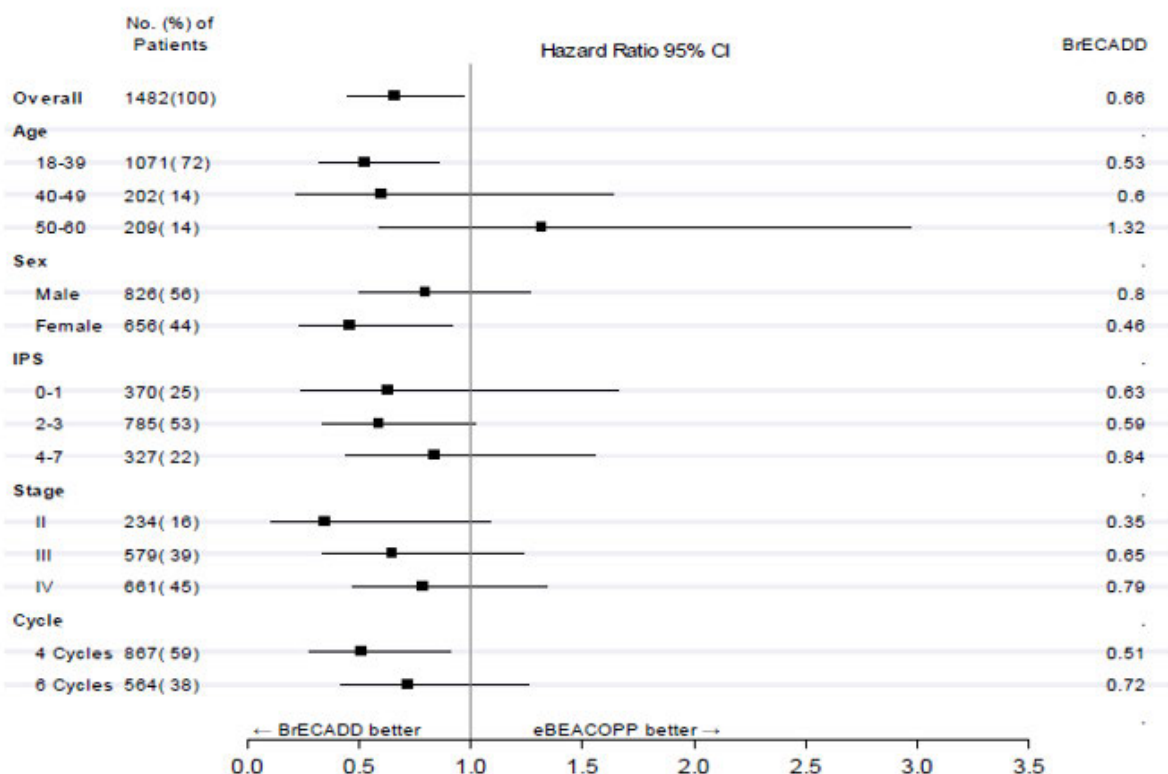
Parametr	HD21	
	BrECADD (N=742)	eBEACOPP (N=740)
Zgon, progresja choroby lub nawrót, n/N (%)	44/742 (5,9)	65/740 (8,8)
Progresja, n/N (%)	5/742 (0,7)	15/740 (2,0)
Wczesny nawrót, ≤1 rok, n/N (%)	11/742 (1,5)	23/740 (3,1)
Późny nawrót, >1 rok, n/N (%)	21/742 (2,8)	20/740 (2,7)
Zgon bez wcześniejszych zdarzeń, n/N (%)	7/742 (0,9)	7/740 (0,9)
Mediana PFS, m-ce (95% CI)	NR	NR
PFS w 4. roku, % (95% CI)	94,3 (92,6; 96,1)	90,9 (88,7; 93,1)
HR (95% CI)	HR = 0,66 (0,45; 0,97)	
p-value	p=0,035	

NKO - niezależna komisja oceniająca (ang. *independent review committee*), NR - nie do osiągnięcia (ang. *not reached*)

Ryc. 2. Porównanie skuteczności BrECADD z eBEACOPP: przeżycie wolne od progresji choroby
(PFS) dla mediany 48 miesięcy obserwacji w populacji ITT badania HD21 (Borchmann 2024).



Ryc. 3. Porównanie skuteczności BrECADD z eBEACOPP: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla mediany 48 miesięcy obserwacji - analiza subpopulacji z badania HD21 (Borchmann 2024).



4.4.1.2 Przeżycie ogólne

Przeżycie ogólne (OS, ang. *overall survival*) stanowiło jeden z drugorzędowych punktów końcowych badania HD21. Przeżycie ogólne zdefiniowano jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny lub ocenzone na podstawie daty ostatniej informacji o życiu pacjenta.

W ciągu mediany 48 miesięcy obserwacji w populacji pacjentów z HL wystąpiło 12 zgonów w grupie BrECADD (1,6%) oraz 12 (1,6%) w grupie eBEACOPP. Wyniki badania wskazały, że 4-letnie wskaźniki przeżycia ogólnego wyniosły 98,6% (95%CI: 97,7; 99,5) dla pacjentów stosujących BrECADD i 98,2% (95%CI: 97,2; 99,3) dla leczonych schematem eBEACOPP (Ryc. 4). Wyniki analizy przeżycia ogólnego (OS) przedstawiono w Tab. 14.

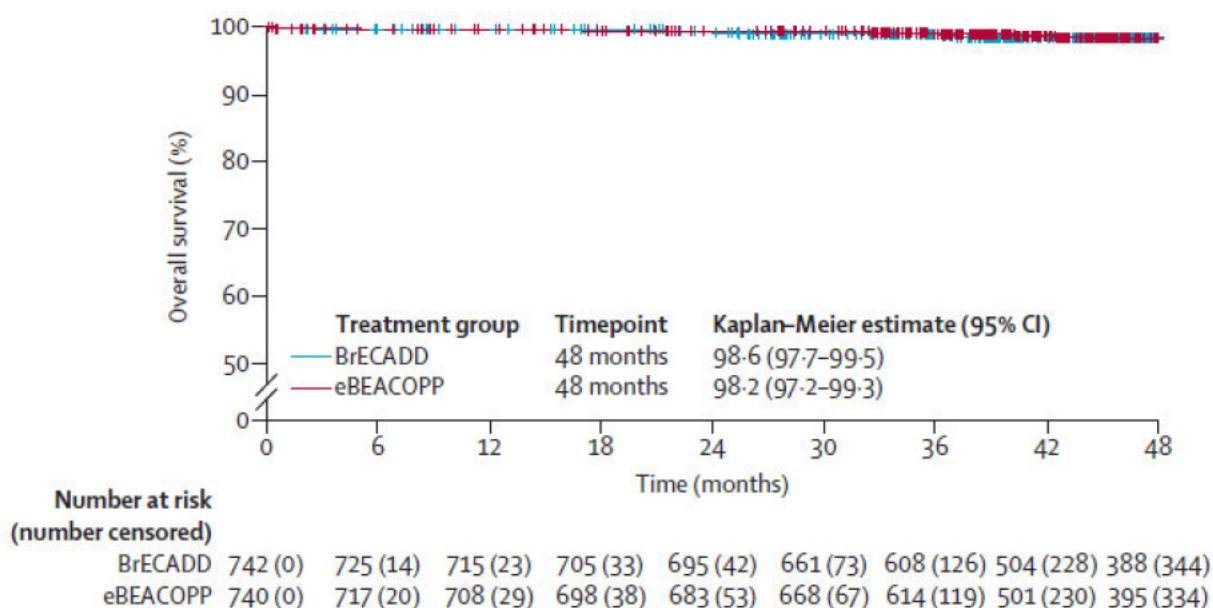
Chłoniak Hodgkina jako przyczyna zgonu odnotowana została u trzech (<1%) pacjentów w grupie BrECADD i u jednego (<1%) pacjenta w grupie eBEACOPP. Odnotowane w badaniu trzy zgony związane z leczeniem wystąpiły wyłącznie w grupie eBEACOPP (0,4%). Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem BrECADD. Przyczyny zgonów odnotowanych w badaniu zestawiono w Tab. 15.

Tab. 14. Porównanie skuteczności BrECADD z eBEACOPP w populacji ITT badania HD21: przeżycie ogólne (OS) dla mediany 48 miesięcy obserwacji.

Parametr	HD21	
	BrECADD (N=742)	eBEACOPP (N=740)
Zgony, n/N (%)	12/742 (1,6)	12/740 (1,6)
Mediana OS, m-ce (95%CI)	NR	NR
OS w 4. roku, % (95% CI)	98,6 (97,7; 99,5)	98,2 (97,2; 99,3)
HR (95% CI) p-value	bd	

NR - nie do osiągnięcia (ang. *not reached*)

Ryc. 4. Porównanie skuteczności BrECADD z eBEACOPP: przeżycie ogólne (OS) dla mediany 48 miesięcy obserwacji w populacji ITT badania HD21 (Borchmann 2024).



Tab. 15. Przyczyny zgonów odnotowanych w badaniu HD21.

Przyczyna zgonu	BrECADD (N=732)			eBEACOPP (N=738)		
	n	N	%	n	N	%
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	12	732	1,6	12	738	1,6
Chłoniak Hodgkina	3	732	0,4	1	738	0,1
Toksyczność terapii	0	732	0,0	3	738	0,4
Toksyczność terapii ratunkowej	0	732	0,0	1	738	0,1
Neoplazja wtórna	0	732	0,0	2	738	0,3
Układ sercowo-naczyniowy	0	732	0,0	1	738	0,1
Układ oddechowy	1	732	0,1	0	738	0,0
Zakażenie	2	732	0,3	1	738	0,1
Samobójstwo	1	732	0,1	0	738	0,0
Inna choroba	3*	732	0,4	1	738	0,1
Niejasna	2*	732	0,3	2	738	0,3

*dwa przypadki co najmniej potencjalnie związane z leczeniem, według przeglądu sponsora

4.4.2 Skuteczność BrECADD w porównaniu z BrAVD (porównanie jakościowe)

W Tab. 16 dokonano porównania jakościowego wyników dotyczących skuteczności ocenianej interwencji tj. schematu BrECADD oraz skuteczności komparatora tj. schematu BrAVD, stosowanych w pierwszej linii leczenia zaawansowanego chłoniaka Hodgkina. Zestawienie wykonano na podstawie badań włączonych do przeglądu systematycznego tj. randomizowanego badania klinicznego HD21, dotyczącego ocenianej interwencji oraz randomizowanego badania klinicznego ECHELON-1, dotyczącego schematu BrAVD.

Ze względu na brak badań dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności schematu BrECADD z BrAVD oraz fakt braku możliwości porównania pośredniego metodą Buchera przez wspólny komparator (schematy leczenia z brentuksymabem vedotin w obu badaniach porównywano z innymi komparatorami: z eBEACOPP w badaniu HD21 i z ABVD w badaniu ECHELON-1), nie wykonano syntezy ilościowej, a porównania dokonano na sposób jakościowy.

Porównanie jakościowe w zakresie skuteczności schematu BrECADD z BrAVD możliwe było do przeprowadzenia w zakresie przeżycia wolnego progresji choroby (PFS) oraz przeżycia ogólnego (OS).

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *Progression-Free Survival*) według niezależnego ośrodka kontrolnego (NKO) stanowiło jeden z pierwszorzędowych punktów końcowych badania HD21. PFS w badaniu HD21 zdefiniowane zostało jako czas od randomizacji do progresji, nawrotu lub zgonu z dowolnej przyczyny lub ocenzone w dniu otrzymania ostatniej informacji o stanie choroby. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania ECHELON-1 stanowiło zmodyfikowane przeżycie wolne od progresji (mPFS) według niezależnego ośrodka kontrolnego (NKO). Zmodyfikowane przeżycie wolne od progresji (mPFS) według oceny lekarza stanowiło drugorzędowy punkt końcowy badania ECHELON-1. Zmodyfikowane PFS (mPFS) zdefiniowane zostało jako czas od randomizacji do progresji choroby, zgonu lub uzyskania niepełnej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu, po którym wdrożono dalsze leczenie przeciwnowotworowe. Przeżycie wolne od progresji (PFS), zdefiniowane jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu, stanowiło pomocniczy punkt końcowy badania ECHELON-1. Z racji różnych definicji PFS w badaniach HD21 i ECHELON-1 o wynikach porównania terapii BrECADD i BrAVD dla tego punktu końcowego można wnioskować wyłącznie w oparciu o odsetki pacjentów, u których odnotowano zgon lub progresję choroby. Przeżycie ogólne w obu badaniach miały zbieżne definicje tj. w badaniu HD21 OS zdefiniowano jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny lub ocenzone w dniu otrzymania ostatniej informacji o życiu pacjenta, a w badaniu ECHELON-1 jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Mediany czasu obserwacji dla których raportowano PFS czy OS w obu badaniach nie pokrywały się jednak ze sobą. Mediana czasu obserwacji w badaniu HD21 wynosiła 48 miesięcy (4 lata). Z kolei w badaniu ECHELON-1 wyniki raportowano dla 2-, 3-, 5-, 6-, 7- i 8-letniego okresu obserwacji (8-letni okres obserwacji dotyczy wyłącznie przeżycia ogólnego).

Wyniki syntezy jakościowej dotyczącej skuteczności schematów BrECADD i BrAVD, opartej odpowiednio na danych z badań HD21 i ECHELON-1, wskazują na obserwowane różnice liczbowe sugerujące potencjalnie korzystniejszy profil skuteczności schematu BrECADD w zakresie następujących parametrów klinicznych:

- odsetka pacjentów, u których odnotowano zgon lub progresję choroby (w taki sposób zdefiniowano PFS w badaniu ECHELON-1), który w schemacie BrECADD wynosił 1,6% w czasie mediany 48 miesięcy obserwacji vs. 16,4% i 16,9% dla schematu BrAVD, odpowiednio dla mediany 37,1 i 60,9 miesięcy obserwacji.

Wyniki w zakresie przeżycia ogólnego dla schematów BrECADD i BrAVD były na podobnym poziomie: OS w 4. roku obserwacji wyniosło 98,6% (95%CI: 97,7; 99,5) dla leczonych schematem BrECADD; OS w 2., 6., 7. i 8. roku obserwacji w grupie BrAVD wyniosło odpowiednio: 96,6% (95%CI: 94,8; 97,7), 93,9% (95%CI: 91,6; 95,5), 93,5% (95%CI: 91,1; 95,2) i 92,6% (95%CI: 90,0; 94,5). Odsetki zgonów wyniosły 1,6% w czasie mediany 48 miesięcy obserwacji dla leczonych BrECADD oraz 4,2%, 5,9% i 6,6% dla leczonych BrAVD, odpowiednio dla 2-, 6- i 8-letniego okresu obserwacji.

Porównanie jakościowe wyników skuteczności schematu BrECADD z BrAVD w populacji pacjentów z zaawansowanym HL ma jedynie charakter orientacyjny i powinno być interpretowane z ostrożnością, szczególnie mając na uwadze różnice w charakterystyce chorych, definicji punktów końcowych czy czasie obserwacji (patrz podrozdział 4.3).

Tab. 16. Zestawienie wyników skuteczności BrECADD z BrAVD w leczeniu zaawansowanego chłoniaka Hodgkina.

Punkt końcowy	BrECADD	BrAVD					
	HD21	ECHELON-1					
	Mediana 48 mies.	2 lata (mediana 24,6 mies.)	3 lata (mediana 37,1 mies.)	5 lat (mediana 60,9 mies.)	6 lat (mediana 72,6 mies.)†	7 lat (mediana 89,3 mies.)	8 lat (mediana ≈96 mies.)
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg NKO							
Zgon, progresja choroby lub nawrót, n/N (%)‡	44/742 (5,9)	-	-	-	-	-	-
Zgon lub progresja choroby, n/N (%)††	12/742 (1,6)	b.d./664**	109/664 (16,4)	112/664 (16,9)	112/425 (16,9)	-	-
Mediana PFS, m-ce (95%CI)*	NR	NR	NR	NR	NR	-	-
PFS, % (95% CI)*	94,3 (92,6; 96,1)	84,2 (81,1; 86,9)	83,1 (79,9; 85,9)	82,2 (79,0; 85,0)	82,3 (b.d.)	82,3 (79,1; 85,0)	-
Przeżycie ogólne (OS)							
Zgony, n/N (%)	12/742 (1,6)	28/664 (4,2)	-	-	39/664 (5,9)	-	44/664 (6,6)
Mediana OS, m-ce (95%CI)	NR	NR	NR	NR	NR	-	NR
OS, % (95% CI)	98,6 (97,7; 99,5)	96,6 (94,8; 97,7)	-	-	93,9 (91,6; 95,5)	93,5 (91,1; 95,2)	92,6 (90,0; 94,5)

NKO - niezależna komisja oceniająca, NR - nie osiągnięto (ang. *not-reached*)

*PFS w badaniu HD21 zdefiniowano jako czas od randomizacji do progresji, nawrotu lub zgonu z dowolnej przyczyny lub ocenzonego w dniu otrzymania ostatniej informacji o stanie choroby, z kolei w badaniu ECHELON-1 jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu

** w obu grupach łącznie odnotowano 241 zgonów lub progresji choroby

‡ definicja I-rzędowego PK w badaniu HD21

† w zakresie OS mediana obserwacji wynosiła 72,0 mies.

†† definicja PFS w badaniu ECHELON-1 (pomocniczy II-rzędowy PK)

4.5 Analiza bezpieczeństwa

4.5.1 Bezpieczeństwo BrECADD w porównaniu z eBEACOPP (porównanie bezpośrednie)

Bezpieczeństwo schematu leczenia BrECADD (brentuksymab vedotin + etopozyd, cyklofosfamid, doksorubicyna, dakarbazyna i deksametazon) w leczeniu pacjentów z chłoniakiem Hodgkina oceniano na podstawie jednego randomizowanego badania klinicznego: HD21. Komparatorem w badaniu dla BrECADD był schemat leczenia eBEACOPP (etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, bleomycyna, winkrystyna, prokarbazyna i prednizon).

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa, w tym zdarzeń niepożądanych i zachorowalności związanej z leczeniem, wymagała udokumentowania co najmniej jednego przyjętego cyklu chemioterapii. Wstępnie zaplanowane analizy dla pierwszorzędowych punktów końcowych, w tym dla zachorowalności związanej z leczeniem, przeprowadzono w populacji zgodnej z protokołem badania (*per-protocol*). Populacja *per-protocol* obejmowała pacjentów z populacji ITT, którzy otrzymali zalecaną liczbę cykli chemioterapii zgodnie z protokołem (dopuszczalny był dodatkowy lub jeden cykl mniej), chyba że przerwano leczenie z powodu ostrej toksyczności lub postępującej choroby, i pacjent miał co najmniej jedną ocenę odpowiedzi po rozpoczęciu badania opartą na badaniu PET lub CT. Z populacji ITT badania 12 pacjentów zostało wykluczonych z analizy bezpieczeństwa, ponieważ nie udokumentowano u nich żadnego przyjętego cyklu chemioterapii (czterech w grupie BrECADD i ośmiu w grupie eBEACOPP), pozostawiając do analizy bezpieczeństwa 738 pacjentów w grupie BrECADD oraz 732 pacjentów w grupie eBEACOPP.

Ogółem 1415 (95%) pacjentów otrzymało zaplanowaną liczbę cykli leczenia. Leczenie pełną dawką w czwartym cyklu otrzymało 561 (78%) z 721 pacjentów w grupie BrECADD w porównaniu do 422 (59%) z 720 pacjentów w grupie eBEACOPP. U pacjentów z dodatnim wynikiem badania PET-2, leczenie pełną dawką w szóstym cyklu otrzymało 191 (67%) z 284 pacjentów w grupie BrECADD 119 (43%) w porównaniu z 280 pacjentów w grupie eBEACOPP. Analiza bezpieczeństwa obejmowała okres leczenia pacjentów, okres 30 dni po podaniu ostatniej dawki chemioterapii oraz długoterminową obserwacją po 12 miesiącach od zakończenia leczenia.

4.5.1.1 Zachorowalność związana z leczeniem

Tolerancja leczenia, zdefiniowana na podstawie ocenianej przez badacza zachorowalności związanej z leczeniem (TRMB, ang. *treatment-related morbidity*), stanowiła jeden z pierwszorzędowych punktów końcowych badania HD21.

Zachorowanie związane z leczeniem zdefiniowano jako wystąpienie jakiejkolwiek toksyczności narządowej 3. lub 4. stopnia według CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) lub ciężkiej toksyczności hematologicznej 4. stopnia podczas przyjmowania pierwotnej chemioterapii (w tym okres 30 dni po podaniu ostatniej dawki chemioterapii) w następujących kategoriach układów i narządów, udokumentowanych według toksyczności CTCAE w ramach elektronicznego formularza raportu przypadku:

- zaburzenia serca 3. lub 4. stopnia,
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe 3. lub 4. stopnia (z wyłączeniem wymiotów, nudności i zapalenia błon śluzowych),

- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych 3. lub 4. stopnia,
- zaburzenia układu nerwowego 3. lub 4. stopnia,
- zaburzenia nerek i dróg moczowych 3. lub 4. stopnia,
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia 3. lub 4. stopnia,
- niedokrwistość 4. stopnia,
- trombocytopenia 4. stopnia,
- zakażenia 4. stopnia.

W Tab. 17 przedstawiono dane dotyczące porównania bezpieczeństwa BrECADD z eBEACOPP w odniesieniu do zachorowalności związanej z leczeniem oraz najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych.

Wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem odnotowano u 42% pacjentów leczonych BrECADD w porównaniu do 59% leczonych eBEACOPP. Ryzyko wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem było istotnie statystycznie niższe w grupie pacjentów leczonych BrECADD w porównaniu do eBEACOPP (RR=0,72; 95%CI: 0,65; 0,80; $p<0,001$). Szacunki ryzyka względnego w zakresie wystąpienia TRMB były spójne w analizowanych subpopulacjach pacjentów (Ryc. 5).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o podłożu hematologicznym występowały istotnie rzadziej w grupie leczonych BrECADD (231 [31%] z 738 pacjentów) w porównaniu z eBEACOPP (382 [52%] z 732 pacjentów) (RR=0,60; 95%CI: 0,53; 0,68; $p<0,001$), co znalazło odzwierciedlenie w zmniejszeniu liczby transfuzji krwinek czerwonych (178 [24%] z 738 BrECADD vs 384 [52%] z 732 eBEACOPP) i transfuzji płytek krwi (125 [17%] BrECADD vs 248 [34%] eBEACOPP). W zakresie AE o podłożu hematologicznym w grupie leczonych BrECADD w porównaniu do eBEACOPP odnotowywano istotniej rzadziej: anemię jakiegokolwiek stopnia i ≥ 3 . stopnia, trombocytopenię jakiegokolwiek stopnia i ≥ 3 . stopnia oraz leukopenię jakiegokolwiek stopnia i ≥ 3 . stopnia. Ponadto, leczenie BrECADD w porównaniu do eBEACOPP wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia neuropatii obwodowej czuciowej jakiegokolwiek stopnia, zaburzeń układu nerwowego (innych niż neuropatia) ≥ 3 . stopnia, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia jakiegokolwiek stopnia.

Terapia BrECADD w porównaniu do eBEACOPP wiązała się jednak z większym ryzykiem wystąpienia gorączki neutropenicznej jakiegokolwiek stopnia i ≥ 3 . stopnia, zaburzeń serca ≥ 3 . stopnia oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych jakiegokolwiek stopnia i ≥ 3 . stopnia.

Tab. 17. Porównanie bezpieczeństwa BrECADD z eBEACOPP w badaniu HD21: zachorowanie związane z leczeniem oraz najczęściej występujące zdarzenia niepożądane.

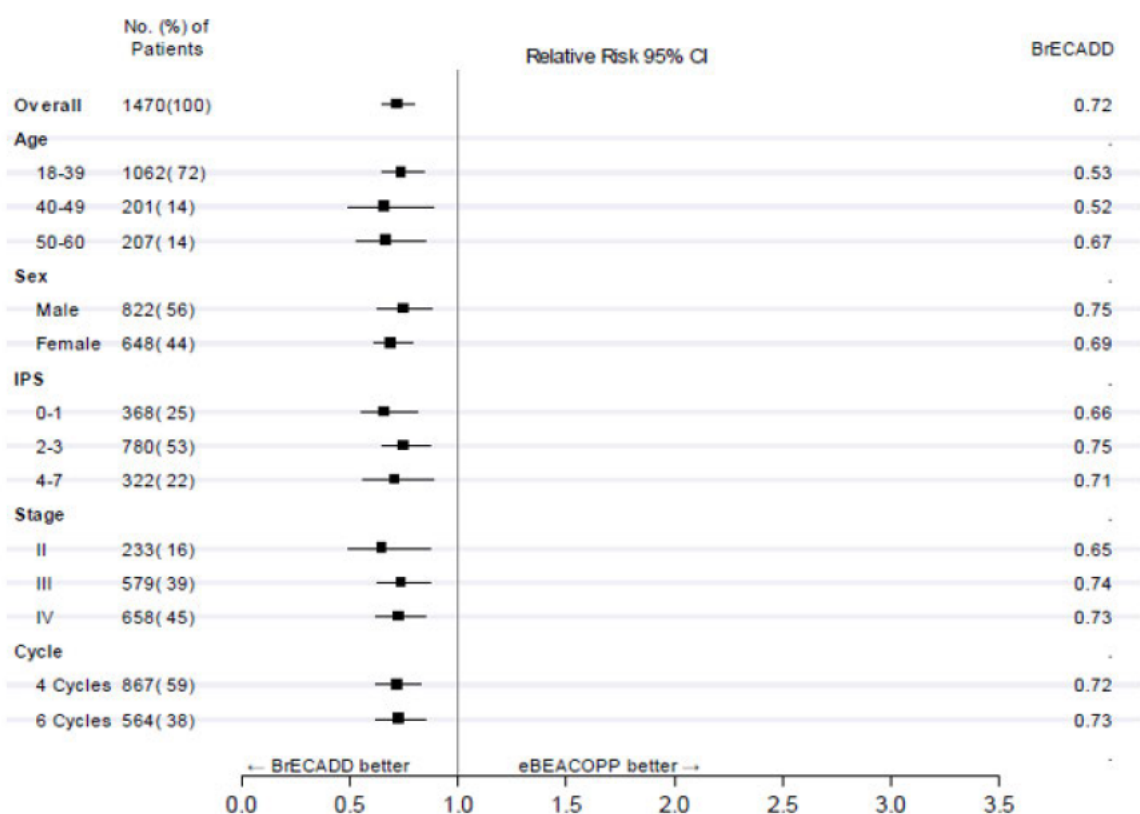
Zdarzenie niepo- żądane	BrECADD (N=738)			eBEACOPP (N=732)			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem									
Jakiegokolwiek AE związane z lecze- niem	312	738	42,3	430	732	58,7	0,72 (0,65; 0,80) p<0,001	-0,16 (-0,22; -0,11) p<0,001	6,07 NNH (4,65; 8,75) NNH
Toksyczność nar- ządów 3.-4. stopnia wg CTCAE	139	738	18,8	126	732	17,2	1,09 (0,88; 1,36) p=0,419	0,02 (-0,02; 0,06) p=0,419	-

Zdarzenie niepo- żądane	BrECADD (N=738)			eBEACOPP (N=732)			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Anemia, trombo- cytopenia lub in- fekcja 4. stopnia wg CTCAE	231	738	31,3	382	732	52,2	0,60 (0,53; 0,68) p<0,001	-0,21 (-0,26; -0,16) p<0,001	4,79 NNH (3,87; 6,27) NNH
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane									
Anemia jakiego- kolwiek stopnia	705	738	95,5	718	732	98,1	0,97 (0,96; 0,99) p=0,005	-0,03 (-0,04; -0,01) p=0,005	39,08 NNH (22,99; 130,23) NNH
Anemia ≥3. stop- nia	220	738	29,8	432	732	59,0	0,51 (0,45; 0,57) p<0,001	-0,29 (-0,34; -0,24) p<0,001	3,42 NNH (2,94; 4,11) NNH
≥1 transfuzja krwinek czerw- nych	178	738	24,1	384	732	52,5	0,46 (0,40; 0,53) p<0,001	-0,28 (-0,33; -0,24) p<0,001	3,53 NNH (3,02; 4,24) NNH
Trombocytopenia jakiegokolwiek stopnia	638	738	86,4	682	732	93,2	0,93 (0,90; 0,96) p<0,001	-0,07 (-0,10; -0,04) p<0,001	14,88 NNH (10,21; 27,42) NNH
Trombocytopenia ≥3. stopnia	407	738	55,1	530	732	72,4	0,76 (0,70; 0,82) p<0,001	-0,17 (-0,22; -0,12) p<0,001	5,80 NNH (4,53; 8,05) NNH
≥1 transfuzja ply- tek krwi	125	738	16,9	248	732	33,9	0,50 (0,41; 0,60) p<0,001	-0,17 (-0,21; -0,13) p<0,001	5,90 NNH (4,69; 7,95) NNH
Leukopenia jakie- gokolwiek stopnia	690	738	93,5	717	732	98,0	0,95 (0,93; 0,98) p<0,001	-0,04 (-0,07; -0,02) p<0,001	22,45 NNH (15,36; 41,65) NNH
Leukopenia ≥3. stopnia	641	738	86,9	691	732	94,4	0,92 (0,89; 0,95) p<0,001	-0,08 (-0,10; -0,05) p<0,001	13,26 NNH (9,53; 21,79) NNH
Gorączka neutro- peniczna jakiego- kolwiek stopnia	194	681	28,5	144	677	21,3	1,34 (1,11; 1,62) p=0,002	0,07 (0,03; 0,12) p=0,002	13,86 NNT (8,48; 37,95) NNT
Gorączka neutro- peniczna ≥3. stopnia	193	681	28,3	141	677	20,8	1,36 (1,13; 1,64) p=0,001	0,08 (0,03; 0,12) p=0,001	13,31 NNT (8,28; 33,88) NNT
Infekcja jakiego- kolwiek stopnia	358	737	48,6	335	732	45,8	1,06 (0,95; 1,18) p=0,281	0,03 (-0,02; 0,08) p=0,280	-
Infekcja ≥3. stop- nia	150	737	20,4	138	732	18,9	1,08 (0,88; 1,33) p=0,469	0,02 (-0,03; 0,06) p=0,469	-
Zaburzenia serca jakiegokolwiek stopnia	153	737	20,8	135	732	18,4	1,13 (0,91; 1,39) p=0,264	0,02 (-0,02; 0,06) p=0,263	-
Zaburzenia serca ≥3. stopnia	21	737	2,8	9	732	1,2	2,32 (1,07; 5,03) p=0,033	0,02 (0,00; 0,03) p=0,028	61,73 NNT (32,66; 563,14) NNT
Zaburzenia żołąd- kowo-jelitowe ja- kiegokolwiek stopnia	395	737	53,6	328	732	44,8	1,20 (1,08; 1,33) p=0,001	0,09 (0,04; 0,14) p=0,001	11,38 NNT (7,20; 27,07) NNT
Zaburzenia żołąd- kowo-jelitowe ≥3. stopnia	58	737	7,9	32	732	4,4	1,80 (1,18; 2,74) p=0,006	0,03 (0,01; 0,06) p=0,005	28,59 NNT (16,83; 94,86) NNT

Zdarzenie niepo- żądane	BrECADD (N=738)			eBEACOPP (N=732)			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Zaburzenia wą- troby i dróg żół- ciowych jakiegokolwiek stopnia	172	737	23,3	148	732	20,2	1,15 (0,95; 1,40) p=0,148	0,03 (-0,01; 0,07) p=0,147	-
Zaburzenia wą- troby i dróg żół- ciowych ≥3. stop- nia	37	737	5,0	22	732	3,0	1,67 (1,00; 2,80) p=0,052	0,02 (0,00; 0,04) p=0,049	49,63 NNT (24,88; 9049,03) NNT
Neuropatia obwo- dowa czuciowa jakiegokolwiek stopnia	287	737	38,9	360	732	49,2	0,79 (0,70; 0,89) p<0,001	-0,10 (-0,15; -0,05) p<0,001	9,77 NNH (6,54; 19,28) NNH
Neuropatia obwo- dowa czuciowa ≥3. stopnia	10	737	1,4	17	732	2,3	0,58 (0,27; 1,27) p=0,174	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,168	-
Neuropatia obwo- dowa ruchowa ja- kiegokolwiek stopnia	28	737	3,8	31	732	4,2	0,90 (0,54; 1,48) p=0,671	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,671	-
Neuropatia obwo- dowa ruchowa ≥3. stopnia	3	737	0,4	1	732	0,1	2,98 (0,31; 28,58) p=0,344	0,00 (0,00; 0,01) p=0,319	-
Zaburzenia układu nerwo- wego (inne niż neuropatia) jakie- gokolwiek stopnia	192	737	26,1	205	732	28,0	0,93 (0,79; 1,10) p=0,399	-0,02 (-0,06; 0,03) p=0,399	-
Zaburzenia układu nerwo- wego (inne niż neuropatia) ≥3. stopnia	12	737	1,6	24	732	3,3	0,50 (0,25; 0,99) p=0,045	-0,02 (-0,03; 0,00) p=0,041	60,59 NNH (30,95; 1436,92) NNH
Zaburzenia nerek i dróg moczowych jakiegokolwiek stopnia	71	737	9,6	90	732	12,3	0,78 (0,58; 1,05) p=0,104	-0,03 (-0,06; 0,01) p=0,102	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych ≥3. stopnia	7	737	0,9	10	732	1,4	0,70 (0,27; 1,82) p=0,458	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,456	-
Zaburzenia układu oddecho- wego, klatki pier- siowej i śródpier- sia jakiegokolwiek stopnia	282	737	38,3	347	732	47,4	0,81 (0,72; 0,91) p<0,001	-0,09 (-0,14; -0,04) p<0,001	10,94 NNH (7,05; 24,38) NNH
Zaburzenia układu oddecho- wego, klatki pier- siowej i śródpier- sia ≥3. stopnia	24	737	3,3	34	732	4,6	0,70 (0,42; 1,17) p=0,174	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,172	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej jakiegokolwiek stopnia	285	737	38,7	312	732	42,6	0,91 (0,80; 1,03) p=0,123	-0,04 (-0,09; 0,01) p=0,123	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ≥3. stopnia	10	737	1,4	13	732	1,8	0,76 (0,34; 1,73) p=0,519	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,518	-

Zdarzenie niepożądane	BrECADD (N=738)			eBEACOPP (N=732)			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Gorączka polekowa jakiegokolwiek stopnia	42	737	5,7	57	732	7,8	0,73 (0,50; 1,08) p=0,112	-0,02 (-0,05; 0,00) p=0,110	-
Gorączka polekowa ≥3. stopnia	7	737	0,9	10	732	1,4	0,70 (0,27; 1,82) p=0,458	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,456	-
Alergia jakiegokolwiek stopnia	31	737	4,2	37	732	5,1	0,83 (0,52; 1,33) p=0,440	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,439	-
Alergia ≥3. stopnia	3	737	0,4	7	732	1,0	0,43 (0,11; 1,64) p=0,215	-0,01 (-0,01; 0,00) p=0,201	-
Marwica jałowa jakiegokolwiek stopnia	0	737	0,0	4	732	0,5	0,11 (0,01; 2,05) p=0,139	-0,01 (-0,01; 0,00) p=0,072	-
Marwica jałowa ≥3. stopnia	0	737	0,0	1	732	0,1	0,33 (0,01; 8,11) p=0,498	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,478	-

Ryc. 5. Porównanie bezpieczeństwa BrECADD z eBEACOPP: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - analiza subpopulacji z badania HD21 (Borchmann 2024).



4.5.1.1.1 Zachorowalność związana z leczeniem po 12 miesiącach

W Tab. 18 zestawiono dane dotyczące porównania bezpieczeństwa BrECADD z eBEACOPP w odniesieniu do zachorowalności związanej z leczeniem oraz najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych po 12 miesiącach od zakończenia leczenia.

Rok po leczeniu zdarzenia niepożądane ustąpiły całkowicie lub ich nasilenie uległo zmniejszeniu do stopnia 1. u 647 (96%) z 677 pacjentów w grupie BrECADD i u 609 (93%) z 657 pacjentów w grupie eBEACOPP. Hematologiczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ustąpiły u prawie wszystkich pacjentów (jeden pacjent z utrzymującą się toksycznością w grupie eBEACOPP i żaden z pacjentów z grupy BrECADD), co dotyczyło również niehematologicznych toksyczności narządów związanych z leczeniem (dwóch pacjentów leczonych BrECADD i sześciu pacjentów leczonych eBEACOPP).

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między BrECADD a schematem eBEACOPP w zakresie większości raportowanych zdarzeń niepożądanych po 12 miesiącach od zakończenia leczenia. Wyjątek stanowiła trombocytopenia jakiegokolwiek stopnia nasilenia, którą po 12 miesiącach po zakończeniu leczenia odnotowywano istotnie rzadziej w grupie BrECADD w porównaniu do eBEACOPP (RR=0,21; 95%CI: 0,08; 0,55; p=0,002).

Podczas 12-miesięcznej obserwacji nie zgłoszono żadnego przypadku neuropatii obwodowej czuciowej u 595 (88%) z 677 pacjentów w grupie BrECADD i u 567 (86%) z 656 pacjentów w grupie eBEACOPP. Neuropatię obwodową czuciową 1. stopnia nasilenia udokumentowano odpowiednio u 69 (10%) z 677 pacjentów i u 72 (11%) z 656 pacjentów. Neuropatia czuciowa obwodowa 2. stopnia nasilenia utrzymywała się 1 rok po leczeniu u 12 (2%) z 677 pacjentów w grupie BrECADD i u 15 (2%) z 656 pacjentów w grupie eBEACOPP.

Tab. 18. Porównanie długoterminowego bezpieczeństwa BrECADD z eBEACOPP w badaniu HD21: zachorowanie związane z leczeniem oraz najczęściej występujące zdarzenia niepożądane odnotowane po 12 miesiącach od zakończenia leczenia.

Zdarzenie niepo- żądane	BrECADD (N=738)			eBEACOPP (N=732)			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem									
Jakiegokolwiek AE związane z lecze- niem	2	677	0,3	7	656	1,1	0,28 (0,06; 1,33) p=0,108	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,088	-
Toksyczność nar- ządów 3.-4. stopnia wg CTCAE	2	677	0,3	6	656	0,9	0,32 (0,07; 1,59) p=0,165	-0,01 (-0,01; 0,00) p=0,146	-
Anemia, trombo- cytopenia lub in- fekcja 4. stopnia wg CTCAE	0	677	0,0	1	657	0,2	0,32 (0,01; 7,93) p=0,489	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,475	-
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane									
Anemia jakiego- kolwiek stopnia	7	676	1,0	15	657	2,3	0,45 (0,19; 1,11) p=0,082	-0,01 (-0,03; 0,00) p=0,075	-
Anemia ≥3. stop- nia	0	676	0,0	0	657	0,0	-	-	-
Trombocytopenia jakiegokolwiek stopnia	5	676	0,7	23	657	3,5	0,21 (0,08; 0,55) p=0,002	-0,03 (-0,04; -0,01) p=0,000	36,22 NNH (23,21; 82,35) NNH

Zdarzenie niepo- żądane	BrECADD (N=738)			eBEACOPP (N=732)			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Trombocytopenia ≥3. stopnia	0	676	0,0	2	657	0,3	0,19 (0,01; 4,04) p=0,290	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,245	-
Leukopenia jakie- gokolwiek stopnia	23	676	3,4	36	657	5,5	0,62 (0,37; 1,04) p=0,068	-0,02 (-0,04; 0,00) p=0,066	-
Leukopenia ≥3. stopnia	0	676	0,0	0	657	0,0	-	-	-
Gorączka neutro- peniczna jakiego- kolwiek stopnia	0	677	0,0	0	657	0,0	-	-	-
Gorączka neutro- peniczna ≥3. stopnia	0	677	0,0	0	657	0,0	-	-	-
Infekcja jakiego- kolwiek stopnia	5	677	0,7	7	656	1,1	0,69 (0,22; 2,17) p=0,528	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,527	-
Infekcja ≥3. stop- nia	1	677	0,1	1	656	0,2	0,97 (0,06; 15,46) p=0,982	0,00 (0,00; 0,00) p=0,982	-
Zaburzenia serca jakiegokolwiek stopnia	27	677	4,0	23	655	3,5	1,14 (0,66; 1,96) p=0,647	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,647	-
Zaburzenia serca ≥3. stopnia	0	677	0,0	3	655	0,5	0,14 (0,01; 2,67) p=0,190	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,131	-
Zaburzenia żołąd- kowo-jelitowe ja- kiegokolwiek stopnia	7	677	1,0	1	656	0,2	6,78 (0,84; 54,98) p=0,073	0,01 (0,00; 0,02) p=0,035	-
Zaburzenia żołąd- kowo-jelitowe ≥3. stopnia	0	677	0,0	0	656	0,0	-	-	-
Zaburzenia wą- troby i dróg żół- ciowych jakiego- kolwiek stopnia	9	676	1,3	7	656	1,1	1,25 (0,47; 3,33) p=0,659	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,657	-
Zaburzenia wą- troby i dróg żół- ciowych ≥3. stop- nia	0	676	0,0	0	656	0,0	-	-	-
Neuropatia obwo- dowa czuciowa jakiegokolwiek stopnia	82	677	12,1	89	656	13,6	0,89 (0,67; 1,18) p=0,427	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,427	-
Neuropatia obwo- dowa czuciowa ≥3. stopnia	1	677	0,1	2	656	0,3	0,48 (0,04; 5,33) p=0,554	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,547	-
Neuropatia obwo- dowa ruchowa ja- kiegokolwiek stopnia	3	677	0,4	7	656	1,1	0,42 (0,11; 1,60) p=0,201	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,189	-
Neuropatia obwo- dowa ruchowa ≥3. stopnia	0	677	0,0	0	656	0,0	-	-	-

Zdarzenie niepo- żądane	BrECADD (N=738)			eBEACOPP (N=732)			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Zaburzenia układu nerwowego (inne niż neuropatia) jakiegokolwiek stopnia	16	677	2,4	16	655	2,4	0,97 (0,49; 1,92) p=0,925	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,925	-
Zaburzenia układu nerwowego (inne niż neuropatia) ≥3. stopnia	0	677	0,0	1	655	0,2	0,32 (0,01; 7,90) p=0,488	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,475	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych jakiegokolwiek stopnia	2	676	0,3	1	656	0,2	1,94 (0,18; 21,35) p=0,588	0,00 (0,00; 0,01) p=0,579	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych ≥3. stopnia	0	676	0,0	0	656	0,0	-	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia jakiegokolwiek stopnia	34	677	5,0	35	656	5,3	0,94 (0,59; 1,49) p=0,796	0,00 (-0,03; 0,02) p=0,796	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ≥3. stopnia	1	677	0,1	0	656	0,0	2,91 (0,12; 71,24) p=0,513	0,00 (0,00; 0,01) p=0,482	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej jakiegokolwiek stopnia	9	677	1,3	9	656	1,4	0,97 (0,39; 2,43) p=0,946	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,946	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ≥3. stopnia	0	677	0,0	2	656	0,3	0,19 (0,01; 4,03) p=0,289	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,244	-
Gorączka polekowa jakiegokolwiek stopnia	0	677	0,0	0	656	0,0	-	-	-
Gorączka polekowa ≥3. stopnia	0	677	0,0	0	656	0,0	-	-	-
Alergia jakiegokolwiek stopnia	1	677	0,1	0	656	0,0	2,91 (0,12; 71,24) p=0,513	0,00 (0,00; 0,01) p=0,482	-
Alergia ≥3. stopnia	0	677	0,0	0	656	0,0	-	-	-
Marwica jałowa jakiegokolwiek stopnia	0	677	0,0	3	656	0,5	0,14 (0,01; 2,67) p=0,191	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,131	-
Marwica jałowa ≥3. stopnia	0	677	0,0	1	656	0,2	0,32 (0,01; 7,92) p=0,489	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,475	--

4.5.1.2 Zdarzenie niepożądane prowadzące do redukcji dawki

W Tab. 19 zestawiono dane dotyczące porównania bezpieczeństwa BrECADD z eBEACOPP w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki.

Redukcje dawki występowały istotnie rzadziej w przypadku leczenia BrECADD w porównaniu do grupy eBEACOPP: leczenie pełną dawką w 4. cyklu podano 561 (78%) z 721 pacjentów w grupie BrECADD w porównaniu z 422 (59%) z 720 pacjentów w grupie BEACOPP (RR=1,33; 95%CI: 1,23; 1,43; $p<0,001$), z kolei leczenie pacjentów z dodatnim wynikiem badania PET-2 pełną dawką w 6. cyklu dotyczyło 191 (67%) z 284 pacjentów w grupie BrECADD w porównaniu do 119 (43%) z 280 pacjentów w grupie BEACOPP (RR=1,58; 95%CI: 1,35; 1,85; $p<0,001$).

Najczęstszymi powodami redukcji dawki były: trombocytopenia w przypadku BrECADD (147 [23%] z 635 pacjentów) oraz leukopenia w przypadku eBEACOPP (241 [34%] z 715 pacjentów z dostępnymi danymi). Leczenie brentuksymabem vedotin zostało przedwcześnie zakończone u 18 (2%) z 738 pacjentów w grupie BrECADD. Podawanie winkrystyny, odpowiedniego inhibitora tubuliny w schemacie eBEACOPP, zostało przedwcześnie zakończone u 132 (18%) z 732 pacjentów.

Tab. 19. Porównanie bezpieczeństwa BrECADD z eBEACOPP w badaniu HD21: leczenie pełną dawką w 4. lub 6. cyklu (w zależności od wyniku badania PET-2).

Zdarzenie niepożądane	BrECADD			eBEACOPP			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Pacjenci z negatywnym wynikiem badania PET-2 (4 cykle leczenie)									
Leczenie pełną dawką w 4. cyklu	561*	721	77,8	422†	720	58,6	1,33 (1,23; 1,43) p<0,001	0,19 (0,14; 0,24) p<0,001	5,21 NNT (4,18; 6,90) NNT
Pacjenci z dodatnim wynikiem badania PET-2 (6 cykli leczenia)									
Leczenie pełną dawką w 6. cyklu	191	284	67,3	119	280	42,5	1,58 (1,35; 1,85) p<0,001	0,25 (0,17; 0,33) p<0,001	4,04 NNT (3,06; 5,95) NNT

* najczęstszą przyczyną zmniejszenia dawki była trombocytopenia: 147 [23%] z 635 pacjentów, dla których dostępne były dane

† najczęstszą przyczyną zmniejszenia dawki była leukopenia: 241 [34%] z 715 pacjentów, dla których dostępne były dane

Nowotwory wtórne

W Tab. 20 zestawiono dane dotyczące wtórnych nowotworów pierwotnych odnotowanych w trakcie trwania badania HD21.

U 19 (2,6%) z 742 pacjentów z grupy BrECADD oraz u 13 (1,8%) z 740 pacjentów leczonych eBEACOPP stwierdzono wtórny nowotwór złośliwy. Wśród pacjentów leczonych BrECADD wystąpiły dwa przypadki (0,3%) wtórnej ostrej białaczki szpikowanej w porównaniu do sześciu przypadków (0,8%) odnotowanych w grupie eBEACOPP. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między pacjentami leczonymi BrECADD i eBEACOPP w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek nowotworów wtórnych.

Tab. 20. Porównanie bezpieczeństwa BrECADD z eBEACOPP w badaniu HD21: nowotwory wtórne.

Zdarzenie niepożądane	BrECADD (N=742)			eBEACOPP (N=740)			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Jakikolwiek wtórny nowotwór pierwotny	19	742	2,6	13	740	1,8	1,46 (0,73; 2,93) p=0,290	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,287	-
Ostra białaczka szpikowa lub zespół mielodysplastyczny	2	742	0,3	6	740	0,8	0,33 (0,07; 1,64) p=0,177	-0,01 (-0,01; 0,00) p=0,155	-
Chłoniak nieziarniczy	8	742	1,1	2	740	0,3	3,99 (0,85; 18,72) p=0,079	0,01 (0,00; 0,02) p=0,057	-
Guz lity	9	742	1,2	5	740	0,7	1,80 (0,60; 5,33) p=0,292	0,01 (0,00; 0,02) p=0,285	-

4.5.1.3 Funkcje gonad

Po 4 latach przywrócenie funkcji gonad, mierzonych za pomocą hormonu folikulotropowego u 766 pacjentów, było obserwowane częściej po leczeniu BrECADD niż po eBEACOPP zarówno u kobiet (95,3% [95% CI 92,0; 98,8] w porównaniu z 72,5% [66,1; 79,5]), jak i u mężczyzn (86,0% [81,1; 91,1] w porównaniu z 39,2% [33,2; 46,4]). Dane zestawiono w Tab. 21. W grupie BrECADD odnotowano 62 porody wśród 59 pacjentek lub partnerek pacjentów, a w grupie eBEACOPP 46 porodów wśród 40 pacjentów.

Tab. 21. Porównanie bezpieczeństwa BrECADD z eBEACOPP w badaniu HD21: przywrócenie funkcji gonad.

Zdarzenie niepożądane	BrECADD		eBEACOPP	
	%	95%CI	%	95%CI
Przywrócenie funkcji gonad, kobiety	95,3	92,0; 98,8	72,5	66,1; 79,5
Przywrócenie funkcji gonad, mężczyźni	86,0	81,1; 91,1	39,2	33,2; 46,4

4.5.2 Bezpieczeństwo BrECADD w porównaniu z BrAVD (porównanie jakościowe)

W Tab. 22 dokonano porównania jakościowego wyników dotyczących bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj. schematu BrECADD oraz bezpieczeństwa komparatora tj. schematu BrAVD, stosowanych w pierwszej linii leczenia zaawansowanego chłoniaka Hodgkina. Zestawienie wykonano na podstawie badań włączonych do przeglądu systematycznego tj. randomizowanego badania klinicznego HD21, dotyczącego ocenianej interwencji oraz randomizowanego badania klinicznego ECHELON-1, dotyczącego schematu BrAVD.

Ze względu na brak badań dotyczących bezpośredniego porównania bezpieczeństwa schematu BrECADD z BrAVD oraz fakt braku możliwości porównania pośredniego metodą Buchera przez wspólny komparator (schematy leczenia z brentuksymabem vedotin w obu badaniach

porównywano z innymi komparatorami: z eBEACOPP w badaniu HD21 i z ABVD w badaniu ECHELON-1), nie wykonano syntezy ilościowej, a porównania dokonano na sposób jakościowy.

Porównanie jakościowe w zakresie bezpieczeństwa schematu BrECADD z BrAVD było rozpatrywane w zakresie ryzyka wystąpienia: zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, anemii jakiegokolwiek stopnia i ≥ 3 . stopnia nasilenia, gorączki neutropenicznej jakiegokolwiek stopnia i ≥ 3 . stopnia nasilenia, neuropatii obwodowej czuciowej jakiegokolwiek stopnia i neuropatii obwodowej ruchowej jakiegokolwiek stopnia.

Analiza bezpieczeństwa w badaniach HD21 i ECHELON-1 obejmowała zdarzenia niepożądane, które wystąpiły do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki chemioterapii oraz w przypadku badania HD21 również długoterminową obserwację po 12 miesiącach od zakończenia leczenia. W badaniu ECHELON-1 dane uzupełniono o 3-, 5- i 6-letni okres obserwacji w zakresie ryzyka wystąpienia neuropatii obwodowej.

W badaniu HD21 430 z 677 (64%) pacjentów leczonych BrECADD miało ujemny wynik PET-2 i zostało przydzielonych do przyjęcia czterech 21-dniowych cykli leczenia. Pozostała część pacjentów, leczona w zależności od wyniku PET-2 tj. 284 pacjentów, przyjęła 6 cykli leczenia. Większość pacjentów badania ECHELON-1 tj. 593 (89,3%) leczonych BrAVD ukończyło wszystkie 6 cykli leczenia. Mediana liczby otrzymanych 28-dniowych cykli wynosiła 6 (zakres: od 1 do 6). Mediana czasu leczenia w grupie BrAVD wynosiła od 24,21 do 24,57 miesięcy (odpowiednio dla brentuksymabu vedotin oraz doksorubicyny i dakarbazyny).

W badaniu HD21 zachorowanie związane z leczeniem zdefiniowano jako wystąpienie jakiegokolwiek toksyczności narządowej 3. lub 4. stopnia według CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) lub ciężkiej toksyczności hematologicznej 4. stopnia podczas przyjmowania chemioterapii (w tym okres 30 dni po podaniu ostatniej dawki chemioterapii) w następujących kategoriach układów i narządów, udokumentowanych według toksyczności CTCAE w ramach elektronicznego formularza raportu przypadku: zaburzenia serca 3. lub 4. stopnia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe 3. lub 4. stopnia (z wyłączeniem wymiotów, nudności i zapalenia błon śluzowych), zaburzenia wątroby i dróg żółciowych 3. lub 4. stopnia, zaburzenia układu nerwowego 3. lub 4. stopnia, zaburzenia nerek i dróg moczowych 3. lub 4. stopnia, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia 3. lub 4. stopnia, niedokrwistość 4. stopnia, trombocytopenia 4. stopnia, zakażenia 4. stopnia. Z kolei w badaniu ECHELON-1 aby dane zdarzenie niepożądane zostało uznane za związane z leczeniem wystarczyło, że lekarz odpowiedział twierdząco na pytanie, czy istnieje uzasadnione prawdopodobieństwo, że dane zdarzenie niepożądane jest związane z przyjmowanym leczeniem. Z uwagi na różne definicje zdarzeń niepożądanych, określonych jako związane z leczeniem w badaniach HD21 i ECHELON-1, porównywanie odsetków pacjentów leczonych BrECADD i BrAVD, którzy doświadczyli zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem nie jest uzasadnione.

Wyniki porównania jakościowego w zakresie bezpieczeństwa schematów BrECADD i BrAVD, na podstawie badań odpowiednio HD21 i ECHELON-1, wskazują na mniejsze ryzyko wystąpienia wśród leczonych schematem BrECADD:

- neuropatii obwodowej czuciowej jakiegokolwiek stopnia: 38,9% pacjentów leczonych BrECADD vs. 64,8% leczonych BrAVD (po 12 miesiącach od zakończenia leczenia neuropatia obwodowa czuciowa dotyczyła 12,1% pacjentów z grupy BrECADD);

- neuropatii obwodowej ruchowej jakiegokolwiek stopnia: 3,8% pacjentów leczonych BrECADD vs. 11,2% leczonych BrAVD (po 12 miesiącach od zakończenia leczenia neuropatia obwodowa ruchowa dotyczyła 0,4% pacjentów z grupy BrECADD).

Wyniki badania HD21 wskazują, że po 12 miesiącach od zakończenia leczenia neuropatia obwodowa czuciowa i neuropatia obwodowa ruchowa dotyczyła odpowiednio 12,1% i 0,4% pacjentów leczonych BrECADD. W badaniu ECHELON-1 w zakresie długoterminowej oceny bezpieczeństwa odniesiono się do ustąpienia lub złagodzenia neuropatii obwodowej ogółem (bez podziału na neuropatię czuciową i ruchową). Wyniki badania wskazały, że w 2. roku obserwacji neuropatia obwodowa dotyczyła 37,9% pacjentów (u 43,2% odnotowano ustąpienie, a u 23,5% złagodzenie neuropatii obwodowej), z kolei po 6-letnim okresie obserwacji 18,9% pacjentów leczonych BrAVD (u 71,8% odnotowano ustąpienie, a u 13,8% złagodzenie neuropatii obwodowej).

Porównanie jakościowe w zakresie bezpieczeństwa schematów BrECADD i BrAVD, na podstawie badań odpowiednio HD21 i ECHELON-1, wskazało na liczbowo większe ryzyko wystąpienia wśród leczonych schematem BrECADD:

- anemii jakiegokolwiek stopnia: 95,5% pacjentów leczonych BrECADD vs. 21,1% leczonych BrAVD (po 12 miesiącach od zakończenia leczenia anemia dotyczyła 1,0% pacjentów z grupy BrECADD);
- anemii ≥ 3 . stopnia: 29,8% pacjentów leczonych BrECADD vs. 8,2% leczonych BrAVD (po 12 miesiącach od zakończenia leczenia u żadnego pacjenta z grupy BrECADD nie odnotowano anemii ≥ 3 . stopnia);
- gorączki neutropenicznej jakiegokolwiek stopnia: 28,5% pacjentów leczonych BrECADD vs. 19,3% leczonych BrAVD (po 12 miesiącach od zakończenia leczenia u żadnego pacjenta z grupy BrECADD nie odnotowano gorączki neutropenicznej);
- gorączki neutropenicznej ≥ 3 . stopnia: 28,3% pacjentów leczonych BrECADD vs. 19,3% leczonych BrAVD (po 12 miesiącach od zakończenia leczenia u żadnego pacjenta z grupy BrECADD nie odnotowano gorączki neutropenicznej ≥ 3 . stopnia).

Należy mieć jednak na uwadze fakt, że odnotowywana w trakcie badania HD21 anemia czy gorączka neutropeniczna miały charakter przemijający, o czym świadczą dane z obserwacji po 12 miesiącach od zakończenia leczenia.

Porównanie jakościowe wyników bezpieczeństwa schematu BrECADD z BrAVD w populacji pacjentów z zaawansowanym HL ma jedynie charakter orientacyjny i powinno być interpretowane z ostrożnością, szczególnie mając na uwadze różnice w charakterystyce chorych, definicji punktów końcowych czy czasie obserwacji (patrz podrozdział 4.3).

Tab. 22. Zestawienie wyników bezpieczeństwa BrECADD z BrAVD w leczeniu zaawansowanego chłoniaka Hodgkina.

Punkt końcowy	BrECADD		BrAVD
	HD21		ECHELON-1
	Leczenie + 30 dni po zakończeniu leczenia	po 12 miesiącach od zakończenia leczenia	Leczenie + 30 dni po zakończeniu leczenia
AE związane z leczeniem ogółem**	312/738 (42,3)	2/677 (0,3)	641/662 (96,8)

Anemia jakiegokolwiek stopnia	705/738 (95,5)	7/676 (1,0)	140/662 (21,1)
Anemia ≥ 3 . stopnia	220/738 (29,8)	0/676 (0,0)	54/662 (8,2)
Gorączka neutropeniczna jakiegokolwiek stopnia	194/681 (28,5)	0/676 (0,0)	128/662 (19,3)*
Gorączka neutropeniczna ≥ 3 . stopnia	193/681 (28,3)	0/676 (0,0)	128/662 (19,3)
Neuropatia obwodowa czuciowa jakiegokolwiek stopnia	287/737 (38,9)	82/677 (12,1)	429/662 (64,8)
Neuropatia obwodowa ruchowa jakiegokolwiek stopnia	28/737 (3,8)	3/677 (0,4)	74/662 (11,2)

* gorączkę neutropeniczną u pacjentów, u których w trakcie leczenia zastosowano profilaktykę pierwotną ze wspomaganie G-CSF odnotowano u 9 spośród 83 (10,8%) pacjentów

** różne definicje AE związanych z leczeniem w badaniu HD21 i ECHELON-1 (patrz wyżej)

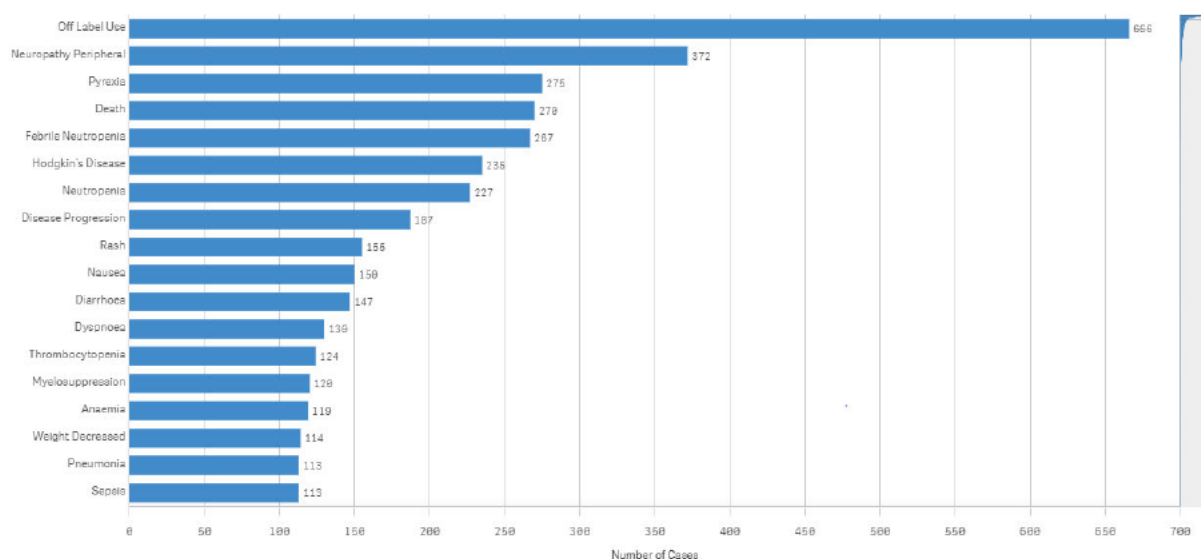
4.6 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL

Do dnia 01.04.2025 roku na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie opublikowano dodatkowych informacji o bezpieczeństwie brentuksymabu vedotin.

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

W latach 2011-2024, w systemie FAERS odnotowano 5 026 przypadków dotyczących działań niepożądanych preparatu Adcetris®. Najwięcej zdarzeń odnotowano w 2024 roku - 951 (18,9%). W latach 2011-2024 wśród występujących zdarzeń niepożądanych, odnotowano najwięcej neuropatii obwodowych (7,4%), gorączki (5,5%) i zgonów (5,4%). Na Ryc. 6 przedstawiono liczbę odnotowanych przypadków AE w zależności od rodzaju zdarzenia niepożądanego - przedstawiono zdarzenia występujące u >100 pacjentów (FAERS data).

Ryc. 6. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem brentuksymabem vedotin odnotowane w systemie FAERS (FAERS data).



Poniżej zaprezentowano dane pozyskane z bazy *VigiBase* (zarządzanej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich. Od 2011 roku zgłoszono 9 919 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu brentuksymabu vedotin. Najczęściej raportowano zdarzenia z grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (26,7%), zaburzeń układu nerwowego (22,9%), zaburzeń krwi i układu chłonnego (17,7%), infekcji i infestacji (17,6%), urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (15,4%) (Tab. 23).

Tab. 23. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianej interwencji raportowanych przez WHO (stan na marzec 2025, *VigiBase* 2025).

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
	Brentuksymab vedotin
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2011
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1 755
Zaburzenia serca	354
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	17
Zaburzenia ucha i błędnika	34
Zaburzenia endokrynologiczne	24
Zaburzenia wzroku/oka	77
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 344
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	2 650
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	281
Zaburzenia układu immunologicznego	473
Infekcje i infestacje	1 750
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	1 526
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	1 484
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	552
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	337
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1 146

Zaburzenia układu nerwowego	2 273
Ciąża, połóg i stany okołoporodowe	14
Problemy z produktem leczniczym	160
Zaburzenia psychiczne	191
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	269
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	31
Zaburzenia układu oddechowego	1 104
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	895
Zaburzenia społeczne	34
Procedury chirurgiczne i medyczne	123
Zaburzenia naczyniowe	382

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

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla terapii skojarzonej (schemat leczenia BrECADD)

W badaniu HD21 747 pacjentów otrzymało schemat leczenia BrECADD, a 741 pacjentów otrzymało schemat leczenia eBEACOPP (zwiększona dawka bleomycyny [B], etopozyd [E], dokso-rubicyna [A], cyklofosfamid [C], winkrystyna [O], prokarbazyna [P] i prednizon [P]). Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego ADCETRIS u pacjentów otrzymujących schemat leczenia BrECADD pozostawał zgodny z innym leczeniem skojarzonym (AVD/CHP).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 39,4% pacjentów otrzymujących schemat leczenia BrECADD oraz u 36,4% pacjentów otrzymujących schemat leczenia eBEACOPP. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących schemat leczenia BrECADD (> 3%) były gorączka neutropeniczna (19,3%), gorączka (3,9%) i neutropenia (3,2%).

Ciężkie kardiologiczne działania niepożądane wystąpiły u 2,7% pacjentów otrzymujących schemat leczenia BrECADD oraz u 1,1% pacjentów otrzymujących schemat leczenia eBEACOPP. Najczęstszym ciężkim kardiologicznym działaniem niepożądanym u pacjentów otrzymujących schemat leczenia BrECADD (> 0,5%) była tachykardia (0,9%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania leczenia u 2% pacjentów w obu grupach leczenia (BrECADD i eBEACOPP). Najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi, które doprowadziły do przerwania leczenia w grupie leczonej schematem leczenia BrECADD, były gorączka neutropeniczna (0,3%) i niewydolność serca (0,3%).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

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. Zgłaszano przypadki PML u pacjentów, którzy otrzymali ten produkt leczniczy po kilku wcześniejszych cyklach chemioterapii. PML jest rzadką chorobą demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego, powodowaną przez reaktywację latentnego wirusa JC, która zazwyczaj kończy się zgonem.

Zapalenie trzustki

U pacjentów leczonych produktem ADCETRIS obserwowano ostre zapalenie trzustki łącznie z przypadkami zgonów.

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

Ciężkie zakażenia i zakażenia oportunistyczne

U pacjentów leczonych produktem ADCETRIS zgłaszano ciężkie zakażenia, takie jak zapalenie płuc, bakteremia gronkowcowa, posocznica/wstrząs septyczny (w tym przypadki śmiertelne) i półpasiec, cytomegalia (lub nawrót zakażenia wirusem CMV) oraz zakażenia oportunistyczne, takie jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci* 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.

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

Neuropatia obwodowa

Produkt ADCETRIS może powodować neuropatię obwodową, zarówno czuciową, jak i ruchową. Neuropatia obwodowa wywołana podaniem produktu ADCETRIS zwykle jest skutkiem kumulacyjnej ekspozycji na ten produkt leczniczy i w większości przypadków jest odwracalna. U większości pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych nastąpiło ustąpienie lub złagodzenie objawów. U pacjentów należy kontrolować objawy neuropatii, takie jak niedoczulica, przeczulica, parestezje, dyskomfort, uczucie pieczenia, ból neuropatyczny lub osłabienie. Pacjenci, u których pojawiają się nowe lub nasilają się objawy neuropatii obwodowej mogą wymagać opóźnienia podania lub zmniejszenia dawki produktu ADCETRIS bądź przerwania leczenia.

Toksyczność hematologiczna

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

Gorączka neutropeniczna

U pacjentów leczonych produktem ADCETRIS zgłaszano gorączkę neutropeniczną (gorączka z nieznaną przyczyną bez klinicznie lub mikrobiologicznie udokumentowanego zakażenia z bezwzględną liczbą neutrofili $< 1,0 \times 10^9/l$, gorączka $\geq 38,5^\circ C$; patrz CTCAE wersja 3). Należy monitorować morfologię krwi przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego. U pacjentów należy dokładnie kontrolować temperaturę ciała i w razie pojawienia się gorączki neutropenicznej leczyć ją zgodnie z najlepszą praktyką medyczną.

Ciężkie skórne reakcje niepożądane (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCAR)

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

Powikłania żołądkowo-jelitowe

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

Hepatotoksyczność

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

Hiperglikemia

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

Wynaczynienie w miejscu podania infuzji

Podczas podawania infuzji dożylniej występowały przypadki wynaczynienia. Biorąc pod uwagę możliwość wynaczynienia, podczas podawania leku zaleca się ścisłą obserwację miejsca infuzji pod kątem możliwego przenikania poza miejsce podania.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Doświadczenie w zakresie stosowania produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby jest ograniczone. Dostępne dane wskazują, że ciężkie zaburzenia czynności nerek, zaburzenia czynności wątroby oraz niskie stężenia albuminy w osoczu mogą mieć wpływ na klirens MMAE.

Skórny chłoniak T-komórkowy CD30+

Wielkość efektu terapeutycznego w podtypach chłoniaka skórniego T-komórkowego CD30+ innych niż ziarniniak grzybiasty (ang. *mycosis fungoides*, MF) i pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T (pcALCL) nie jest wyraźnie widoczna z powodu braku dowodów o wysokiej jakości. W dwóch jednoramiennych badaniach 2 fazy oceniających produkt ADCETRIS aktywność choroby stwierdzono w takich podtypach, jak zespół Sezary’ego (ang. *Sézary syndrome*, SS), grudkowatość limfoidalna (ang. *lymphomatoid papulosis*, LyP) i chłoniak skórny T-komórkowy o mieszanej histologii. Powyższe dane wskazują, że skuteczność i bezpieczeństwo stosowania można ekstrapolować na inne podtypy chłoniaka skórniego T-komórkowego CD30+. Niemniej jednak, produkt leczniczy ADCETRIS należy stosować ostrożnie u innych pacjentów z chłoniakiem skórny T-komórkowym CD30+, po dokładnym rozważeniu stosunku potencjalnego ryzyka do korzyści w każdym indywidualnym przypadku.

5 Ograniczenia

Do przeglądu systematycznego włączono jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące porównania schematu leczenia BrECADD (brentuksymab vedotin + etopozyd, cyklofosfamid, doksorubicyna, dakarbazyna i deksametazon) ze schematem eBEACOPP (etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, bleomycyna, winkrystyna, prokarbazyna i prednizon) (HD21) oraz jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące porównania schematu leczenia BrAVD (brentuksymab vedotin + doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) z ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna) (ECHELON-1). Nie zidentyfikowano badań umożliwiających bezpośrednio lub pośrednio (przez wspólny komparator - eBEACOPP) porównanie danych dla schematu BrECADD i schematu BrAVD (brentuksymab vedotin, doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna). Ze względu na brak badań dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa schematu BrECADD z BrAVD oraz fakt braku możliwości porównania pośredniego metodą Buchera przez wspólny komparator, nie wykonano syntezy ilościowej, a porównania dokonano na sposób jakościowy.

Włączone do przeglądu randomizowane badanie kliniczne HD21 charakteryzuje się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego. Głównymi ograniczeniami były: brak informacji o sposobie randomizacji, brak zaślepienia badaczy i pacjentów, brak informacji o zaślepieniu oceny efektów oraz selektywne raportowanie. Dane dotyczące wyników skuteczności w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby oceniane były przez niezależną komisję oceniającą (NKO, ang. *independent review committee*), jednak w protokole badania, czy w publikacji, nie odnaleziono informacji o zaślepieniu zespołu sponsora, lekarzy, czy pacjentów na wyniki skuteczności w czasie trwania badania.

Do badania HD21 kwalifikowano pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w III lub IV stadium zaawansowania zgodnie z 4-stopniową skalą Ann Arbor, a także w stadium II z obecnością objawów systemowych (tzw. objawy B: gorączka $>38^{\circ}\text{C}$, utrata 10% masy ciała w ciągu 6 miesięcy, nocne poty) oraz z jednym lub dwoma z następujących czynników ryzyka: duża masa śródpiersia ($\geq 1/3$ maksymalnego poprzecznego wymiaru klatki piersiowej) lub zmiany pozawęzłowe. W momencie rozpoznania HL 39% i 45% pacjentów była odpowiednio w III i IV stadium zaawansowania, a pozostałą część (16%) stanowił pacjenci w stadium IIB.

Populację badania HD21 stanowili dorośli pacjenci ≤ 60 lat, z medianą wieku wynoszącą 31 lat. Wykluczenie dorosłych pacjentów w wieku powyżej 60 lat z badania HD21 wynikało z tego, że leczenie schematem eBEACOPP, stanowiącym komparator dla BrECADD, zalecane jest wyłącznie u pacjentów w wieku 18-60 lat. W związku z powyższym niemożliwe było przeprowadzenie oceny skuteczności czy bezpieczeństwa wśród dorosłych pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem Hodgkina w wieku >60 lat na podstawie badania klinicznego HD21. W oparciu o obserwowany profil bezpieczeństwa protokół badania HD21 został zmieniony w taki sposób, aby rozszerzyć populację o pacjentów w wieku 61-75 lat, którzy będą leczeni schematem BrECADD stanowiąc oddzielną kohortę badania. Wyniki dla populacji pacjentów w wieku >60 lat z badania HD21 nie są jeszcze dostępne i będą przedstawione osobno w kolejnych publikacjach.

Badanie HD21 zostało zaprojektowane przy założeniu, że schemat BrECADD jest równie skuteczny jak eBEACOPP. W ramach zaplanowanej analizy pośredniej (ang. *interim analysis*) wykazano *non-inferiority* BrECADD (mediana okresu obserwacji 40 miesięcy), a w ramach

analizy końcowej testowano hipotezę *superiority* BrECADD. Wyniki testu dla hipotezy *superiority* wykazały znaczącą korzyść w zakresie PFS dla BrECADD w porównaniu z eBEACOPP.

Skuteczność BrECADD w porównaniu do eBEACOPP oceniano w populacji ITT badania HD21. Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa, w tym zdarzeń niepożądanych i zachorowalności związanej z leczeniem, wymagała udokumentowania co najmniej jednego cyklu chemioterapii. Wstępnie zaplanowane analizy dla pierwszorzędowych punktów końcowych, w tym dla zachorowalności związanej z leczeniem, przeprowadzono w populacji zgodnej z protokołem badania (*per-protocol*). Populacja *per-protocol* obejmowała pacjentów z populacji ITT, którzy otrzymali zalecaną liczbę cykli chemioterapii zgodnie z protokołem (dopuszczalny był dodatkowy lub jeden cykl mniej), chyba że przerwano leczenie z powodu ostrej toksyczności lub postępującej choroby, i pacjent miał co najmniej jedną ocenę odpowiedzi po rozpoczęciu badania opartą na badaniu PET lub CT.

Dane dotyczące jakości życia pacjentów z badania HD21 są ograniczone. Wyniki zgłaszane przez pacjenta (ang. *patient-reported outcomes*) stanowiły drugorzędowy punkt końcowy badania HD21, jednak autorzy publikacji wskazali, że wyniki te będą przedstawione w oddzielnej publikacji. Niemniej jednak w ramach analizy *post hoc* analizowano zależność między wystąpieniem zdarzenia związanego z leczeniem a obniżeniem globalnego stanu zdrowia oraz innych ocen w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-C30 tj. funkcjonowania poznawczego, emocjonalnego, fizycznego, w zakresie pełnienia ról społecznych i społecznego. Wyniki analizy *post hoc* dostępne w suplemencie do badania przedstawiono w rozdziale Dyskusja niniejszej analizy klinicznej.

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy był brak możliwości przeprowadzenia porównania ilościowego (zarówno bezpośredniego jak i pośredniego) dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa schematu BrECADD z BrAVD. W zakresie zarówno skuteczności jak i bezpieczeństwa ocenianej interwencji i komparatora przeprowadzono syntezę jakościową. Synteza jakościowa polegała na tabelarycznym zestawieniu wyników w obrębie danego punktu końcowego, który wystąpił w ramionach badań BrECADD z BrAVD, włączonych do analizy.

Włączone do analizy badania BrECADD (HD21) i BrAVD (ECHELON-1) były porównywalne pod względem projektu badań (III faza, wieloośrodkowe, otwarte RCT). W obu badaniach schematy leczenia z brentuksymabem vedotin porównywano jednak z innymi komparatorami: z eBEACOPP w badaniu HD21 i z ABVD w badaniu ECHELON-1. Zidentyfikowane różnice między badaniami HD21 a ECHELON-1 obejmowały także kryteria kwalifikacji, definicje punktów końcowych oraz okresy obserwacji.

Do obu analizowanych badań włączano dorosłych pacjentów, przy czym do badania HD21, ze względu na komparator eBEACOPP, kwalifikowano pacjentów wyłącznie ≤ 60 lat (brak górnej granicy wiekowej w kryteriach włączenia do badania ECHELON-1, jednak pacjenci ≥ 60 lat stanowili 14% populacji). Mediana wieku pacjentów była jednak zbliżona i wynosiła 31 i 36 lat, odpowiednio w badaniu HD21 i ECHELON-1. W momencie rozpoznania chłoniaka Hodgkina 39% i 45% pacjentów z badania HD21 była odpowiednio w III i IV stadium zaawansowania (według klasyfikacji Ann Arbor), a pozostałą część (16%) stanowi pacjenci w stadium IIB. Z kolei w badaniu ECHELON-1 większość pacjentów (64%) w momencie rozpoznania była w IV stadium zaawansowania chłoniaka Hodgkina, a pozostałą część stanowili pacjenci w III stadium (do badania nie kwalifikowano pacjentów w stadium II). Stopień sprawności 0 lub 1 w 5-stopniowej skali sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) dotyczył odpowiednio 70% i 30% pacjentów z badania HD21 oraz 57% i 39% pacjentów z badania ECHELON-

1. W obu badaniach u 53% pacjentów odnotowano Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny (IPS) równy 2 lub 3 (pośrednie ryzyko).

Zidentyfikowano także wspomniane wyżej różnice w zakresie definicji punktów końcowych, które ograniczają możliwość porównania wyników. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *Progression-Free Survival*) według niezależnego ośrodka kontrolnego (NKO) stanowiło jeden z pierwszorzędowych punktów końcowych badania HD21. PFS w badaniu HD21 zdefiniowane zostało jako czas od randomizacji do progresji, nawrotu lub zgonu z dowolnej przyczyny lub oceniany w dniu otrzymania ostatniej informacji o stanie choroby. W badaniu ECHELON-1 przeżycie wolne od progresji (PFS) zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu, co stanowiło pomocniczy punkt końcowy badania. Z racji różnych definicji PFS w badaniach HD21 i ECHELON-1 o wynikach porównania terapii BrECADD i BrAVD dla tego punktu końcowego można wnioskować wyłącznie w oparciu o odsetki pacjentów, u których odnotowano zgon lub progresję choroby. W zakresie porównania bezpieczeństwa terapii BrECADD i BrAVD raportowane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem także miały różne definicje: w badaniu HD21 zachorowanie związane z leczeniem zdefiniowano jako wystąpienie jakiegokolwiek toksyczności narządowej 3. lub 4. stopnia według CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) lub ciężkiej toksyczności hematologicznej 4. stopnia podczas przyjmowania chemioterapii, z kolei w badaniu ECHELON-1, aby dane zdarzenie niepożądane zostało uznane za związane z leczeniem wystarczyło, że lekarz odpowiedział twierdząco na pytanie, czy istnieje uzasadnione prawdopodobieństwo, że dane zdarzenie niepożądane jest związane z przyjmowanym leczeniem. W związku z powyższym porównywanie odsetków pacjentów leczonych BrECADD i BrAVD, którzy doświadczyli zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem było nieuzasadnione.

Porównanie jakościowe pomiędzy schematem BrECADD a BrAVD przeprowadzono zatem w zakresie odsetka pacjentów, u których odnotowano zgon lub progresję choroby (w taki sposób zdefiniowano PFS w badaniu ECHELON-1), przeżycia ogólnego oraz bezpieczeństwa, w tym ryzyka wystąpienia anemii jakiegokolwiek stopnia i ≥ 3 . stopnia, gorączki neutropenicznej jakiegokolwiek stopnia i ≥ 3 . stopnia, neuropatii obwodowej czuciowej oraz neuropatii obwodowej ruchowej.

Mediana czasu obserwacji w badaniu HD21 wynosiła 48 miesięcy (4 lata). Z kolei w badaniu ECHELON-1 wyniki raportowano dla 2-, 3-, 5-, 6-, 7- i 8-letniego okresu obserwacji. W zakresie analizy skuteczności podjęto jednak próbę porównania wyników dla mediany 4-letniego okresu obserwacji z badania HD21 i dla od 2- do 8-letniego okresu obserwacji w badaniu ECHELON-1. Bezpieczeństwo w obu badaniach monitorowano podczas przyjmowania chemioterapii oraz w okresie 30 dni po podaniu ostatniej dawki zaplanowanego leczenia. Dodatkowo w badaniu HD21 przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa terapii BrECADD po 12 miesiącach od zakończenia leczenia.

6 Dyskusja

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin (Adcetris®) w schemacie BrECADD (brentuksymab vedotin, etopozyd, cyklofosfamid, doksorubicyna, dakarbazyna i deksametazon) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w zaawansowanym stadium w porównaniu ze schematem BrAVD (brentuksymab vedotin, doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) oraz eBEACOPP (etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, bleomycyna, winkrystyna, prokarbazyna i prednizon).

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

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych Oceny Technologii Medycznych (HTA) AOTMiT z 2016 r. oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego 31.03.2025 roku zidentyfikowano i włączono do analizy:

- 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w schemacie BrECADD w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IIB, III lub IV stadium zaawansowania, w porównaniu do schematu eBEACOPP: HD21,
- 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w skojarzeniu z AVD (schemat BrAVD) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w III lub IV stadium zaawansowania, w porównaniu do schematu ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna).

Porównanie wyników dla ocenianego schematu BrECADD ze schematem eBEACOPP wykonano na podstawie randomizowanego badania klinicznego HD21, w którym bezpośrednio porównywano obie interwencje. Ze względu na brak dowodów pozwalających na bezpośrednie porównanie skuteczności schematu BrECADD z BrAVD oraz fakt braku możliwości porównania pośredniego metodą Buchera przez wspólny komparator (schematy leczenia z brentuksymabem vedotin w obu badaniach porównywano z innymi komparatorami: z eBEACOPP w badaniu HD21 i z ABVD w badaniu ECHELON-1), nie wykonano syntezy ilościowej, a porównania dokonano na sposób jakościowy. Synteza jakościowa polegała na tabelarycznym zestawieniu wyników w obrębie danego punktu końcowego, który wystąpił w ramionach badań BrECADD i BrAVD, tj. odpowiednio w badaniu HD21 i ECHELON-1.

Badania HD21 i ECHELON-1 były międzynarodowymi próbami klinicznymi. Oba badania włączone do analizy charakteryzowały się nieznany ryzykiem błędu systematycznego. Badanie schematu BrECADD zostało oceniano jako związane z nieznany ryzykiem błędu systema-

tycznego w 4 z 6 domen ze względu brak informacji o sposobie randomizacji, brak zaślepienia badaczy i pacjentów, braku informacji dotyczących zaślepienia oceny efektów oraz selektywne raportowanie. Badanie schematu BrAVD zostało oceniano jako związane z nieznanym ryzykiem błędu systematycznego w 3 z 6 domen, a głównymi ograniczeniami były: brak informacji o sposobie randomizacji, brak zaślepienia badaczy i pacjentów oraz selektywne raportowanie.

Pacjenci z badania HD21 byli leczeni 4 lub 6 cyklami chemioterapii w zależności od wyników badania PET, wykonywanego po drugim (PET-2) i ostatnim cyklu chemioterapii (4 cykle w przypadku wyniku negatywnego, 6 cykli w przypadku wyniku pozytywnego). Leczenie w zależności od wyniku PET-2 zastosowano u 91% pacjentów z populacji ITT badania. Spośród tych pacjentów, 64% pacjentów w grupie BrECADD i 64% pacjentów w grupie eBEACOPP miało ujemny wynik PET-2 i zostało przydzielonych do czterech cykli leczenia. Pozostała część pacjentów przyjęła 6 cykli leczenia. W badaniu ECHELON-1 pacjenci przyjmowali chemioterapię w ramach 28-dniowych cykli leczenia z medianą liczby otrzymanych cykli na poziomie 6 (zakres od 1 do 6 cykli).

Wyniki skuteczności w badaniach HD21 i ECHELON-1 przedstawiono dla populacji ITT (odpowiednio N=742 w grupie BrECADD i N=740 w grupie eBEACOPP w badaniu HD21 oraz N=664 w grupie BrAVD i N=670 w grupie ABVD w badaniu ECHELON-1). Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa z badania HD21 wymagała udokumentowania co najmniej jednego przyjętego cyklu chemioterapii. Analiza bezpieczeństwa obejmowała 738 pacjentów w grupie BrECADD oraz 732 pacjentów w grupie eBEACOPP. Bezpieczeństwo w badaniu ECHELON-1 oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonego leczenia tj. u 622 z grupy BrAVD i 659 leczonych ABVD.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi badania HD21 były: tolerancja, zdefiniowana na podstawie ocenianej przez badacza zachorowalności związanej z leczeniem (TRMB, ang. *treatment related morbidity*) oraz przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*) według niezależnej komisji oceniającej (ang. *independent review committee*). Do drugorzędowych punktów końcowych badania HD21 należały: przeżycie ogólne (OS, ang. *overall survival*) oraz bezpieczeństwo. PFS w badaniu HD21 zdefiniowane zostało jako czas od randomizacji do progresji, nawrotu lub zgonu z dowolnej przyczyny lub ocenzone w dniu otrzymania ostatniej informacji o stanie choroby. W badaniu ECHELON-1 PFS zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu, co stanowiło pomocniczy punkt końcowy badania. Z racji różnych definicji PFS w badaniach HD21 i ECHELON-1 o wynikach porównania terapii BrECADD i BrAVD dla tego punktu końcowego można wnioskować wyłącznie w oparciu o odsetki pacjentów, u których odnotowano zgon lub progresję choroby. W zakresie porównania bezpieczeństwa terapii BrECADD i BrAVD raportowane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem także miały różne definicje: w badaniu HD21 zachorowanie związane z leczeniem zdefiniowano jako wystąpienie jakiegokolwiek toksyczności narządowej 3. lub 4. stopnia według CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) lub ciężkiej toksyczności hematologicznej 4. stopnia podczas przyjmowania chemioterapii, z kolei w badaniu ECHELON-1 aby dane zdarzenie niepożądane zostało uznane za związane z leczeniem wystarczyło, że lekarz odpowiedział twierdząco na pytanie, czy istnieje uzasadnione prawdopodobieństwo, że dane zdarzenie niepożądane jest związane z przyjmowanym leczeniem. W związku z powyższym porównywanie odsetków pacjentów leczonych BrECADD i BrAVD, którzy doświadczyli zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem było nieuzasadnione. Porównanie jakościowe pomiędzy schematem BrECADD a BrAVD

przeprowadzono zatem w zakresie odsetka pacjentów, u których odnotowano zgon lub progresję choroby (w taki sposób zdefiniowano PFS w badaniu ECHELON-1), przeżycia ogólnego oraz bezpieczeństwa, w tym ryzyka wystąpienia anemii jakiegokolwiek stopnia i ≥ 3 . stopnia, gorączki neutropenicznej jakiegokolwiek stopnia i ≥ 3 . stopnia, neuropatii obwodowej czuciowej oraz neuropatii obwodowej ruchowej.

Mediana czasu obserwacji w badaniu HD21 wynosiła 48 miesięcy (4 lata). W badaniu ECHELON-1 wyniki raportowano dla 2-, 3-, 5-, 6-, 7- i 8-letniego okresu obserwacji. W zakresie analizy skuteczności podjęto jednak próbę porównania wyników dla mediany 4-letniego okresu obserwacji z badania HD21 i dla od 2- do 8-letniego okresu obserwacji w badaniu ECHELON-1. Bezpieczeństwo w obu badaniach monitorowano podczas przyjmowania chemioterapii oraz w okresie 30 dni po podaniu ostatniej dawki zaplanowanego leczenia. Dodatkowo w badaniu HD21 przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa terapii BrECADD po 12 miesiącach od zakończenia leczenia.

6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

6.2.1 Skuteczność i bezpieczeństwo BrECADD w porównaniu do eBEACOPP (porównanie bezpośrednie)

Pacjenci leczeni schematem BrECADD otrzymywali 1,8 mg/kg masy ciała brentuksymabu vedotin (do maksymalnej dawki całkowitej 180 mg dożylnie), etopozyd (150 mg/m² dożylnie w dniach 1.-3.), cyklofosamid (1250 mg/m² dożylnie w dniu 1.), doksorubicynę (40 mg/m² dożylnie w dniu 1.), dakarbazynę (250 mg/m² dożylnie w dniach 2.-3.) i deksametazon (40 mg doustnie w dniach 1.-4.). W grupie leczonych eBEACOPP podawano zwiększone dawki etopozydu (200 mg/m² dożylnie w dniach 1.-3.), doksorubicyny (35 mg/m² dożylnie w dniu 1.) i cyklofosamid (1250 mg/m² dożylnie w dniu 1.) oraz standardowe dawki bleomycyny (10 mg/m² dożylnie w dniu 8), winkrystyny (1,4 mg/m² dożylnie w dniu 8.), prokarbazyny (100 mg/m² doustnie w dniach 1.-7.) i prednizonu (40 mg/m² doustnie w dniach 1.-14.). Cykle BrECADD i BEACOPP podawano w odstępach 21-dniowych. W zależności od wyniku badania PET, wykonywanej po drugim i ostatnim cyklu chemioterapii, pacjenci otrzymali 4 lub 6 cykli leczenia (4 cykle w przypadku wyniku negatywnego, 6 cykli w przypadku wyniku pozytywnego). Na podstawie wyników PET-2, do przyjęcia 4 cykli leczenia przydzielonych zostało 430 (64%) z 677 pacjentów w grupie BrECADD i 430 (64%) z 669 pacjentów w grupie eBEACOPP. Pozostała część pacjentów przyjęła 6 cykli leczenia. Mediana czasu obserwacji w badaniu HD21 wynosiła 48 miesięcy (4 lata).

Skuteczność BrECADD w porównaniu do eBEACOPP w populacji pacjentów z HL w IIB, III i IV stadium zaawansowania (1 RCT, N=1482)

Wyniki uzyskane w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT) tj. w populacji pacjentów w IIB, III i IV stadium zaawansowania HL wykazały istotną statystycznie poprawę w zakresie I-rzędowego punktu końcowego tj. czasu wolnego od progresji choroby (PFS) wg NKO w grupie pacjentów otrzymujących BrECADD w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących eBEACOPP (HR=0,66; 95%CI: 0,45; 0,97; p=0,035). Mediana PFS oceniana według NKO nie została osiągnięta w żadnej grupie pacjentów.

Mediana całkowitego czasu przeżycia nie została osiągnięta ani w przypadku pacjentów leczonych BrECADD, ani u pacjentów leczonych eBEACOPP. W ciągu mediany 48 miesięcy obserwacji w populacji pacjentów z HL wystąpiło 12 zgonów w grupie BrECADD (1,6%) i tyle samo (n=12, 1,6%) w grupie eBEACOPP.

Bezpieczeństwo BrECADD w porównaniu do eBEACOPP w populacji pacjentów z HL w IIB, III i IV stadium zaawansowania (1 RCT, N=1470)

Tolerancja leczenia, zdefiniowana na podstawie ocenianej przez badacza zachorowalności związanej z leczeniem (TRMB, ang. *treatment-related morbidity*), stanowiła jeden z pierwszorzędowych punktów końcowych badania HD21 (obok PFS). Zachorowanie związane z leczeniem zdefiniowano jako wystąpienie jakiegokolwiek toksyczności narządowej 3. lub 4. stopnia według CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) lub ciężkiej toksyczności hematologicznej 4. stopnia podczas przyjmowania pierwotnej chemioterapii (w tym okres 30 dni po podaniu ostatniej dawki chemioterapii). **Ryzyko wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem było istotnie statystycznie niższe w grupie pacjentów leczonych BrECADD w porównaniu do eBEACOPP (RR=0,72; 95%CI: 0,65; 0,80; p<0,001).**

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o podłożu hematologicznym występowały istotnie rzadziej w grupie leczonych BrECADD w porównaniu z eBEACOPP (RR=0,60; 95%CI: 0,53; 0,68; p<0,001), co znalazło odzwierciedlenie w zmniejszeniu liczby transfuzji krwinek czerwonych (RR=0,46; 95%CI: 0,40; 0,53; p<0,001) i transfuzji płytek krwi (RR=0,50; 95%CI: 0,41; 0,60; p<0,001). W zakresie AE o podłożu hematologicznym w grupie leczonych BrECADD w porównaniu do eBEACOPP odnotowywano **istotniej rzadziej:** anemię jakiegokolwiek stopnia i ≥ 3 . stopnia (odpowiednio: RR=0,97; 95%CI: 0,96; 0,99; p=0,005 i RR=0,51; 95%CI: 0,45; 0,57; p<0,001), trombocytopenię jakiegokolwiek stopnia i ≥ 3 . stopnia (odpowiednio: RR=0,93; 95%CI: 0,90; 0,96; p<0,001 i RR=0,76; 95%CI: 0,70; 0,82; p<0,001) oraz leukopenię jakiegokolwiek stopnia i ≥ 3 . stopnia (RR=0,95; 95%CI: 0,93; 0,98; p<0,001 i RR=0,92; 95%CI: 0,89; 0,95; p<0,001). Ponadto, leczenie BrECADD w porównaniu do eBEACOPP wiązało się **z mniejszym ryzykiem** wystąpienia neuropatii obwodowej czuciowej jakiegokolwiek stopnia (RR=0,79; 95%CI: 0,70; 0,89; p<0,001), zaburzeń układu nerwowego (innych niż neuropatia) ≥ 3 . stopnia (RR=0,50; 95%CI: 0,25; 0,99; p=0,045), zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia jakiegokolwiek stopnia (RR=0,81; 95%CI: 0,72; 0,91; p<0,001).

Terapia BrECADD w porównaniu do eBEACOPP wiązała się jednak **z większym ryzykiem** wystąpienia gorączki neutropenicznej jakiegokolwiek stopnia i ≥ 3 . stopnia (odpowiednio: RR=1,34; 95%CI: 1,11; 1,62; p=0,002 i RR=1,36; 95%CI: 1,13; 1,64; p=0,001), zaburzeń serca ≥ 3 . stopnia (RR=2,32; 95%CI: 1,07; 5,03; p=0,033) oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych jakiegokolwiek stopnia i ≥ 3 . stopnia (odpowiednio: RR=1,20; 95%CI: 1,08; 1,33; p=0,001 i RR=1,80; 95%CI: 1,18; 2,74; p=0,006).

Zachorowalność związaną z leczeniem oraz najczęściej występujące zdarzenia niepożądane oceniano także po 12 miesiącach od zakończenia leczenia. Rok po leczeniu zdarzenia niepożądane ustąpiły całkowicie lub ich nasilenie uległo zmniejszeniu do stopnia 1. u 647 (96%) z 677 pacjentów w grupie BrECADD i u 609 (93%) z 657 pacjentów w grupie eBEACOPP. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między BrECADD a schematem eBEACOPP w zakresie większości raportowanych zdarzeń niepożądanych. Wyjątek stanowiła trombocytope-

nia jakiegokolwiek stopnia nasilenia, którą po 12 miesiącach po zakończeniu leczenia odnotowywano istotnie rzadziej w grupie BrECADD w porównaniu do eBEACOPP (RR=0,21; 95%CI: 0,08; 0,55; p=0,002).

Redukcje dawki występowały istotnie rzadziej w przypadku leczenia BrECADD w porównaniu do grupy eBEACOPP: leczenie pełną dawką w 4. cyklu podano 561 (78%) z 721 pacjentów w grupie BrECADD w porównaniu z 422 (59%) z 720 pacjentów w grupie BEACOPP (RR=1,33; 95%CI: 1,23; 1,43; p<0,001), z kolei leczenie pacjentów z dodatnim wynikiem badania PET-2 pełną dawką w 6. cyklu dotyczyło 191 (67%) z 284 pacjentów w grupie BrECADD w porównaniu do 119 (43%) z 280 pacjentów w grupie BEACOPP (RR=1,58; 95%CI: 1,35; 1,85; p<0,001).

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między pacjentami leczonymi BrECADD i eBEACOPP w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek nowotworów wtórnych.

Po 4 latach przywrócenie funkcji gonad, mierzonych za pomocą hormonu folikulotropowego u 766 pacjentów, było obserwowane częściej po leczeniu BrECADD niż po eBEACOPP zarówno u kobiet (95,3% [95% CI 92,0; 98,8] w porównaniu z 72,5% [66,1; 79,5]), jak i u mężczyzn (86,0% [81,1; 91,1] w porównaniu z 39,2% [33,2; 46,4]).

Jakość życia

Analiza *post hoc* wyników zgłaszanych przez pacjentów (PRO, ang. *patient-reported outcomes*) wykazała istotną zależność między wystąpieniem zdarzenia związanego z leczeniem a obniżeniem globalnego stanu zdrowia oraz niższymi wynikami w zakresie funkcjonowania poznawczego, fizycznego i społecznego na koniec leczenia.

Wpływ zdarzeń związanych z leczeniem na globalny stan zdrowia i funkcjonowanie po zakończeniu leczenia oceniany za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 przedstawiono w Tab. 24. Wpływ zdarzeń związanych z leczeniem (1 = obecne, 0 = nieobecne) został oszacowany za pomocą osobnych regresji wielokrotnych, skorygowanych o wiek, płeć oraz odpowiedni wynik początkowy.

Tab. 24. Wpływ zdarzeń związanych z leczeniem na globalny stan zdrowia i funkcjonowanie po zakończeniu leczenia.

Ocena w skali EORTC-QLQ-C30	N	b	B	P
Globalny stan zdrowia	619	-4,5	-0,11	0,0053
Funkcjonowanie poznawcze	630	-4,8	-0,09	0,0097
Funkcjonowanie emocjonalne	631	-3,1	-0,06	0,084
Funkcjonowanie fizyczne	631	-3,6	-0,08	0,024
Funkcjonowanie w zakresie pełnienia ról społecznych	630	-8,0	-0,13	0,0005
Funkcjonowanie społeczne	630	-6,5	-0,11	0,0030

b -współczynnik regresji

B - standaryzowany współczynnik regresji

6.2.2 Skuteczność i bezpieczeństwo BrECADD w porównaniu do BrAVD (porównanie jakościowe)

Pacjenci włączeni do badania HD21 leczeni schematem BrECADD otrzymywali 1,8 mg/kg masy ciała brentuksymabu vedotin (do maksymalnej dawki całkowitej 180 mg dożylnie) na początku każdego 21-dniowego cyklu oraz etopozyd (150 mg/m² dożylnie w dniach 1.-3.), cyklofosfamid (1250 mg/m² dożylnie w dniu 1.), doksorubicynę (40 mg/m² dożylnie w dniu 1.), dakarbazynę (250 mg/m² dożylnie w dniach 2.-3.) i deksametazon (40 mg doustnie w dniach 1.-4.). W zależności od wyniku badania PET, wykonywanego po drugim i ostatnim cyklu chemioterapii, pacjenci otrzymali 4 lub 6 cykli leczenia (4 cykle w przypadku wyniku negatywnego, 6 cykli w przypadku wyniku pozytywnego). Na podstawie wyników PET-2, do przyjęcia 4 cykli leczenia przydzielonych zostało 430 (64%) z 677 pacjentów w grupie BrECADD. Pozostała część pacjentów przyjęła 6 cykli leczenia. Z kolei pacjenci z badania ECHELON-1 leczeni schematem BrAVD otrzymywali 1,2 mg/kg masy ciała brentuksymabu vedotin oraz 25 mg/m² (pow. ciała) doksorubicyny, 6 mg/m² (pow. ciała) winblastyny i 375 mg/m² (pow. ciała) dakarbazyny dnia 1. i 15. każdego 28-dniowego cyklu leczenia. Mediana liczby otrzymanych cykli leczenia wyniosła 6 (zakres od 1 do 6 cykli). Mediana czasu obserwacji w badaniu HD21 wynosiła 48 miesięcy (4 lata). W badaniu ECHELON-1 wyniki raportowano dla 2-, 3-, 5-, 6-, 7- i 8-letniego okresu obserwacji. Bezpieczeństwo w obu badaniach monitorowano podczas przyjmowania chemioterapii oraz w okresie 30 dni po podaniu ostatniej dawki zaplanowanego leczenia. Dodatkowo w badaniu HD21 przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa terapii BrECADD po 12 miesiącach od zakończenia leczenia.

Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników skuteczności i bezpieczeństwa schematu BrECADD w porównaniu ze schematem BrAVD (brak badań bezpośrednich oraz badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator) przeprowadzono syntezę jakościową.

Porównanie jakościowe wyników skuteczności i bezpieczeństwa schematu BrECADD ze schematem BrAVD w analizowanej populacji ma jedynie charakter orientacyjny i powinno być interpretowane z ostrożnością. Pomimo zidentyfikowanych różnic w zakresie kryteriów kwalifikacji (w badaniu HD21 górna granica wieku tj. ≤60 lat oraz poza stadium III i IV wg skali Ann Arbour kwalifikowano także pacjentów w stadium IIB, którzy stanowili 16% pacjentów), definicji punktów końcowych oraz okresów obserwacji (szczegóły w rozdziale 4.3 opisującym heterogeniczność badań), badania HD21 i ECHELON-1 były podobne pod względem konstrukcji, stąd podjęto próbę porównania ich wyników dla ramion z brentuksymabem vedotin.

Skuteczność BrECADD w porównaniu do BrAVD w populacji pacjentów z HL w IIB, III i IV stadium zaawansowania (2 RCT, N=1406)

Porównanie jakościowe w zakresie skuteczności schematu BrECADD z BrAVD, z uwagi na raportowe dane i definicje punktów końcowych, możliwe było do przeprowadzenia w zakresie przeżycia wolnego progresji choroby (PFS), zdefiniowanego jako przeżycie bez progresji choroby lub zgonu oraz przeżycia ogólnego (OS).

Wyniki porównania jakościowego w zakresie skuteczności schematów BrECADD i BrAVD, na podstawie badań odpowiednio HD21 i ECHELON-1, **wskazują na potencjalną przewagę brentuksymabu vedotin w schemacie BrECADD w zakresie:**

- odsetka pacjentów, u których odnotowano zgon lub progresję choroby (w taki sposób zdefiniowano PFS w badaniu ECHELON-1), który w schemacie BrECADD wynosił 1,6% w czasie mediany 48 miesięcy obserwacji vs. 16,4% i 16,9% dla schematu BrAVD, odpowiednio dla mediany 37,1 i 60,9 miesięcy obserwacji.

Wyniki w zakresie przeżycia ogólnego dla schematów BrECADD i BrAVD były na podobnym poziomie: OS w 4. roku obserwacji wyniosło 98,6% (95%CI: 97,7; 99,5) dla leczonych schematem BrECADD; OS w 2., 6., 7. i 8. roku obserwacji w grupie BrAVD wyniosło odpowiednio: 96,6% (95%CI: 94,8; 97,7), 93,9% (95%CI: 91,6; 95,5), 93,5% (95%CI: 91,1; 95,2) i 92,6% (95%CI: 90,0; 94,5). Odsetki zgonów wyniosły 1,6% w czasie mediany 48 miesięcy obserwacji dla leczonych BrECADD oraz 4,2%, 5,9% i 6,6% dla leczonych BrAVD, odpowiednio dla 2-, 6- i 8-letniego okresu obserwacji.

Bezpieczeństwo BrECADD w porównaniu do BrAVD w populacji pacjentów z HL w IIB, III i IV stadium zaawansowania (2 RCT, N=1400)

Porównanie jakościowe w zakresie bezpieczeństwa schematu BrECADD z BrAVD, z uwagi na raportowe dane i definicje punktów końcowych, możliwe było do przeprowadzenia wyłącznie w zakresie ryzyka wystąpienia: zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, anemii jakiegokolwiek stopnia i ≥ 3 . stopnia nasilenia, gorączki neutropenicznej jakiegokolwiek stopnia i ≥ 3 . stopnia nasilenia, neuropatii obwodowej czuciowej jakiegokolwiek stopnia i neuropatii obwodowej ruchowej jakiegokolwiek stopnia.

Wyniki porównania jakościowego w zakresie bezpieczeństwa schematów BrECADD i BrAVD, na podstawie badań odpowiednio HD21 i ECHELON-1, wskazują na **potencjalnie mniejsze ryzyko** wystąpienia wśród leczonych schematem BrECADD:

- neuropatii obwodowej czuciowej jakiegokolwiek stopnia: 38,9% pacjentów leczonych BrECADD vs. 64,8% leczonych BrAVD (po 12 miesiącach od zakończenia leczenia neuropatia obwodowa czuciowa dotyczyła 12,1% pacjentów z grupy BrECADD);
- neuropatii obwodowej ruchowej jakiegokolwiek stopnia: 3,8% pacjentów leczonych BrECADD vs. 11,2% leczonych BrAVD (po 12 miesiącach od zakończenia leczenia neuropatia obwodowa ruchowa dotyczyła 0,4% pacjentów z grupy BrECADD).

Po 12 miesiącach od zakończenia leczenia neuropatia obwodowa czuciowa i neuropatia obwodowa ruchowa dotyczyła odpowiednio 12,1% i 0,4% pacjentów leczonych BrECADD. W badaniu ECHELON-1 w zakresie długoterminowej oceny bezpieczeństwa odniesiono się do ustąpienia lub złagodzenia neuropatii obwodowej ogółem (bez podziału na neuropatię czuciową i ruchową). Wyniki badania wskazały, że w 2. roku obserwacji neuropatia obwodowa dotyczyła 37,9% pacjentów (u 43,2% odnotowano ustąpienie, a u 23,5% złagodzenie neuropatii obwodowej), z kolei po 6-letnim okresie obserwacji 18,9% pacjentów leczonych BrAVD (u 71,8% odnotowano ustąpienie, a u 13,8% złagodzenie neuropatii obwodowej).

Porównanie jakościowe w zakresie bezpieczeństwa schematów BrECADD i BrAVD, na podstawie badań odpowiednio HD21 i ECHELON-1, wskazało na **potencjalnie większe ryzyko** wystąpienia wśród leczonych schematem BrECADD:

- anemii jakiegokolwiek stopnia: 95,5% pacjentów leczonych BrECADD vs. 21,1% leczonych BrAVD (po 12 miesiącach od zakończenia leczenia anemia dotyczyła 1,0% pacjentów z grupy BrECADD);

- anemii ≥ 3 . stopnia: 29,8% pacjentów leczonych BrECADD vs. 8,2% leczonych BrAVD (po 12 miesiącach od zakończenia leczenia u żadnego pacjenta z grupy BrECADD nie odnotowano anemii ≥ 3 . stopnia);
- gorączki neutropenicznej jakiegokolwiek stopnia: 28,5% pacjentów leczonych BrECADD vs. 19,3% leczonych BrAVD (po 12 miesiącach od zakończenia leczenia u żadnego pacjenta z grupy BrECADD nie odnotowano gorączki neutropenicznej);
- gorączki neutropenicznej ≥ 3 . stopnia: 28,3% pacjentów leczonych BrECADD vs. 19,3% leczonych BrAVD (po 12 miesiącach od zakończenia leczenia u żadnego pacjenta z grupy BrECADD nie odnotowano gorączki neutropenicznej ≥ 3 . stopnia).

Należy mieć jednak na uwadze fakt, że odnotowywana w trakcie badania HD21 anemia czy gorączka neutropeniczna miały charakter przemijający, o czym świadczą dane z obserwacji po 12 miesiącach od zakończenia leczenia.

7 Wnioski

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania brentuksymabu vedotin w schemacie BrECADD w leczeniu pierwszej linii pacjentów z HL zostały ocenione w randomizowanym badaniu klinicznym HD21. Odnalezione dowody pozwoliły na bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa schematu BrECADD z eBEACOPP. W celu porównania BrECADD z BrAVD przeprowadzono analizę jakościową, zestawiając wyniki z badania HD21 dla schematu BrECADD oraz wyniki badania ECHELON-1 dla BrAVD.

W ramach przeglądu systematycznego wykazano, że brentuksymab vedotin w schemacie BrECADD w I linii leczenia pacjentów z HL w stadium IIB, III lub IV, wiąże się z istotną statystycznie poprawą przeżycia wolnego od progresji choroby, nawrotu lub zgonu podczas mediany 48 miesięcy obserwacji, w porównaniu ze stosowaniem schematu eBEACOPP. Jak wskazują wyniki badania HD21 leczenie BrECADD w porównaniu z eBEACOPP w analizowanej populacji pacjentów powoduje istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji choroby, nawrotu lub zgonu o 34%. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka zgonu między obiema grupami. Dostępne dowody wskazują, że brentuksymab vedotin w schemacie BrECADD jest lepiej tolerowany niż eBEACOPP. Leczenie BrECADD wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, w tym o podłożu hematologicznym, co zmniejszyło konieczność transfuzji krwinek czerwonych i płytek krwi. Ponadto zaobserwowano mniejsze ryzyko wystąpienia w grupie leczonych BrECADD neuropatii obwodowej czuciowej, zaburzeń układu nerwowego ≥ 3 . stopnia nasilenia (innych niż neuropatia), zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia. U pacjentów leczonych schematem BrECADD częściej odnotowywano gorączkę neutropeniczną, zaburzenia serca ≥ 3 . stopnia i zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Większość zdarzeń niepożądanych raportowanych w obu grupach leczenia ustąpiła lub ich nasilenie uległo zmniejszeniu do stopnia 1. po 12 miesiącach od zakończenia leczenia.

Wyniki analizy jakościowej wskazują na potencjalnie wyższą skuteczność brentuksymabu vedotin w schemacie BrECADD w porównaniu do schematu BrAVD pod względem ryzyka wystąpienia zgonu lub progresji choroby. Wyniki przeżycia ogólnego dla obu schematów były na podobnym poziomie. Porównanie bezpieczeństwa schematów BrECADD i BrAVD może wskazywać na mniejsze ryzyko wystąpienia neuropatii obwodowej czuciowej i neuropatii obwodowej ruchowej wśród leczonych schematem BrECADD, a jednocześnie większe ryzyko wystąpienia anemii i gorączki neutropenicznej. Należy jednak zauważyć, że zarówno anemia jak i gorączka neutropeniczna miały charakter przemijający, o czym świadczą dane z obserwacji po 12 miesiącach od zakończenia leczenia.

Wyniki badania HD21 wskazały, że leczenie BrECADD pozwoliło na skrócenie liczby cykli chemioterapii do czterech u 64% pacjentów, co może przyspieszyć powrót do normalnej aktywności życiowej i tym samym stanowić nowy standard leczenia pierwszej linii u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym zaawansowanym chłoniakiem Hodgkina. Brentuksymab vedotin w schemacie BrECADD stanowi skuteczną opcję leczenia zaawansowanego chłoniaka Hodgkina, a możliwość skrócenia liczby cykli chemioterapii może oferować lepszą tolerancję leczenia i mniejsze obciążenie pacjentów, jednocześnie zachowując wysoką skuteczność w odniesieniu do stosowanych obecnie schematów BrAVD czy eBEACOPP.

8 Aneks

8.1 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tab. 25. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w leczeniu chłoniaka Hodgkina w bazie Medline (PubMed) na dzień 31.03.2025.

1.	Hodgkin lymphoma [MeSH Terms]	36 414
2.	Hodgkin lymphoma [Text Word]	23 638
3.	Hodgkin disease [Text Word]	37 016
4.	Hodgkin lymphomas [Text Word]	3763
5.	hl [Text Word]	44 786
6.	hd [Text Word]	59 306
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	153 942
8.	"Brentuximab Vedotin" [Supplementary Concept]	954
9.	Brentuximab Vedotin [Text Word]	1626
10.	„A+AVD” [Text Word]	34
11.	#8 OR #9 OR #10	1629
12.	#7 AND #11	958
13.	#7 AND #11 Filters: from 2013/1/1 - 2025/12/31	904

Tab. 26. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w leczeniu chłoniaka Hodgkina w bazie Embase na dzień 31.03.2025.

1.	'Hodgkin lymphoma' /syn OR 'Hodgkin lymphoma'	155 271
2.	'Hodgkin lymphoma' /exp	72 502
3.	'Hodgkin disease' /exp	72 502
4.	'Hodgkin disease'	67 242
5.	'Hodgkin lymphomas' /exp	6841
6.	'Hodgkin lymphomas'	6841
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	157 187
8.	'brentuximab vedotin' /syn	6888
9.	'brentuximab vedotin' /exp	6611
10.	A+AVD	131
11.	#8 OR #9 OR #10	6893
12.	#7 AND #11	4056
13.	#7 AND #11 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [data papers]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [review]/lim OR [short survey]/lim OR [preprint]/lim)	2364
14.	#13 AND (2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py OR 2024:py OR 2025:py)	2171

Tab. 27. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotinu w leczeniu chłoniaka Hodgkina w bazie Cochrane na dzień 31.03.2025.

1.	MeSH descriptor: [Hodgkin lymphoma] explode all trees	1048
2.	(Hodgkin lymphoma):ti,ab,kw	5296
3.	(Hodgkin disease):ti,ab,kw	4032
4.	(Hodgkin lymphomas):ti,ab,kw	804
5.	(hl):ti,ab,kw	2113
6.	(hd):ti,ab,kw	8440
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	15 676
8.	(brentuximab vedotin):ti,ab,kw	409
9.	(adcetris):ti,ab,kw	24
10.	#8 OR #9	410
11.	#7 AND #10	319

8.2 Kryteria Cook’a

Tab. 28. Ocena opracowań wtórnych wg kryteriów Cook’a (Cook 1997)

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

8.3 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tab. 29. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

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

Legenda (Cochrane Handbook):

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.

- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Selekttywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - niewystarczające dane dla określenia, czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Ogólna jakość
 - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu
 - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu

8.4 Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych dotyczących BrECADD

Nie odnaleziono badań wtórnych dotyczących schematu BrECADD w leczeniu chłoniaka Hodgkina.

8.5 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych dotyczących BrECADD

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Allen 2020	Allen PB, Ayers A, Behera M, Evens AM, Flowers C. A systematic review of therapeutic regimens for older patients with newly diagnosed Hodgkin lymphoma. <i>Leuk Lymphoma</i> . 2020 Jul;61(7):1555-1564.	Populacja obejmuje wyłącznie podgrupę osób starszych. Przeszukano wyłącznie jedną bazę danych (PubMed).
Berger 2017	Berger GK, McBride A, Lawson S, Royball K, Yun S, Gee K, Bin Riaz I, Saleh AA, Puvvada S, Anwer F. Brentuximab vedotin for treatment of non-Hodgkin lymphomas: A systematic review. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> . 2017 Jan;109:42-50.	Niewłaściwa populacja: populacja z chłoniakiem nieziarniczym.
Dalal 2020	Dalal M, Gupta J, Price K, Zomas A, Miao H, Ashaye A. Efficacy and safety of front-line treatments for advanced Hodgkin lymphoma: a systematic literature review. <i>Expert Rev Hematol</i> . 2020 Aug;13(8):907-922.	Brak wyników dla oceniającego schematu BrECADD
Suzuki 2023	Suzuki Y, Zhou S, Ota Y et al. Toxicity profiles of antibody-drug conjugates for anticancer treatment: a systematic review and meta-analysis. <i>JNCI Cancer Spectrum</i> 2023;7(5), pkad069.	Brak wyników dla oceniającego schematu BrECADD
Vassilakopoulos 2023	Vassilakopoulos TP, Liaskas A, Pereyra P et al. Incorporating Monoclonal Antibodies into the First-Line Treatment of Classical Hodgkin Lymphoma. <i>Int. J. Mol. Sci.</i> 2023;24:13187	Artykuł przeglądowy
Xiang 2022	Xiang Z, Li J, Zhang Z, Cen C, Chen W, Jiang B, Meng Y, Wang Y, Berglund B, Zhai G, Wu J. Comprehensive Evaluation of Anti-PD-1, Anti-PD-L1, Anti-CTLA-4 and Their Combined Immunotherapy in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Front Pharmacol</i> . 2022 May 25;13:883655.	Niewłaściwa interwencja: nie analizowano brentuksymabu vedotinu w schemacie BrECADD
Zhang 2018	Zhang T, Yao Y, Feng F, Zhao W, Tian J, Zhou C, Wang X, Dong S, Li J, Qi L, Sun C. Comparative effectiveness of different chemotherapy regimens of advanced-stage Hodgkin lymphoma in adults: a network meta-analysis. <i>Cancer Manag Res</i> . 2018 Nov 22;10:6017-6028.	Brak wyników dla oceniającego schematu BrECADD

8.6 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dotyczących BrECADD

Kod badania	Referencja
HD21	

Kod badania	Referencja
Borchmann 2024	Borchmann P, Ferdinandus J Schneider G e al. 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.

8.7 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych dotyczących BrECADD

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Ansell 2023	Ansell SM, Straus DJ, Connors JM et al. Improved overall survival in stage III/IV classical Hodgkin lymphoma: An updated analysis of ECHELON-1. BJHaem 2023; ABSTRACT BSH23-PO76.	Abstrakt konferencyjny do badania ECHELON-1 z wynikami w zakresie OS dla 6-letniego okresu obserwacji (dla tego okresu obserwacji wyniki opublikowane są w formie pełnotekstowej: Ansell 2022, EMA 2023)
Borchmann 2023	Borchmann P, Moccia A, Greil R et al. Comprehensive Analysis of Treatment Related Morbidity and Progression -Free Survival in the GHSG Phase III HD21 Trial. Blood 2023(142):3057-9.	Abstrakt konferencyjny do badania HD21 z wynikami dla mediany 40 mies. (główna publikacja badania obejmuje wyniki dla mediany 48 mies. obserwacji)

8.8 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dotyczących BrAVD

Kod badania	Referencja
ECHELON-1	
Ansell 2024	Ansell SM, Straus DJ, Connors JM et al. Seven-year overall survival analysis from ECHELON-1 study of A+AVD versus ABVD in patients with previously untreated stage III/IV classical Hodgkin lymphoma. HEMATOLOGIC MALIGNANCIES—LYMPHOMA AND CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA; Poster Session 7053.
Ansell 2022	Ansell SM, Radford J, Connors JM, et al. Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med 387(4): 310-320.
Connors 2018	Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al; ECHELON-1 Study Group. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2018 Jan 25;378(4):331-344. doi: 10.1056/NEJMoa1708984. Epub 2017 Dec 10. Erratum in: N Engl J Med. 2018 Mar 1;378(9):878.
EMA 2019	EMA Assessment report. Adcetris. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 13 December 2018. EMA/6661/2019.
EMA 2023	EMA Assessment report. Adcetris. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 14 September 2023. EMA/CHMP/440104/2023.
Straus 2020	Straus DJ, Długosz-Danecka M, Alekseev S, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III/IV classical Hodgkin lymphoma: 3-year update of the ECHELON-1 study. Blood. 2020 Mar 5;135(10):735-742.
Straus 2021	Straus DJ, Długosz-Danecka M, Connors JM, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2021 Jun;8(6):e410-e421. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00102-2. Erratum in: Lancet Haematol. 2022 Feb;9(2):e91.

8.9 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych dotyczących BrAVD

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Abramson 2019	Abramson JS, Arnason JE, LaCasce AS, Redd R, Barnes JA, Sokol L, Joyce R, Avigan D, Neuberg D, Takvorian RW, Hochberg EP, Bello CM. Brentuximab vedotin, doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine for nonbulky limited-stage classical Hodgkin lymphoma. <i>Blood</i> . 2019 Aug 15;134(7):606-613.	Niewłaściwa populacja: pacjenci z chłoniakiem ziarniczym w I lub II stadium zaawansowania.
Ansell 2022	Ansell SM, Radford J, Straus DJ. Brentuximab Vedotin in Advanced Hodgkin's Lymphoma. Reply. <i>N Engl J Med</i> . 2022 Oct 20;387(16):1527-1528	Niewłaściwy typ publikacji: doniesienie konferencyjne: odpowiedź na list do redakcji.
Canellos 2018	Canellos GP, LaCasce AS. Brentuximab Vedotin for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. <i>N Engl J Med</i> 2018. 378(16):1560.	Niewłaściwy typ publikacji: komentarz do publikacji
Connors 2017	Connors JM, Ansell SM, Fanale M, Park SI, Younes A. Five-year follow-up of brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for advanced-stage classical Hodgkin lymphoma. <i>Blood</i> . 2017 Sep 14;130(11):1375-1377.	Niewłaściwy typ publikacji: list do edytora
Connors 2018a	Connors, J. M. and J. Radford (2018). "Letter comments on a published article in the New England Journal of Medicine." <i>Eur J Cancer</i> 104: 250-251.	Niewłaściwy typ publikacji: list do edytora
Connors 2018b	Connors, J. M. and J. A. Radford (2018). "Brentuximab Vedotin for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma." <i>N Engl J Med</i> 378(16): 1560-1561.	Niewłaściwy typ publikacji: list do edytora
Crosswell 2024	Crosswell HE, LaCasce AS, Bartlett NL et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy in adolescents and young adults with stage III or IV classical Hodgkin lymphoma in ECHELON-1. <i>Haematologica</i> 2024;09(3):982-7.	Niewłaściwy typ publikacji: list do edytora
Crump 2018	Crump M. Brentuximab Vedotin for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. <i>N Engl J Med</i> . 2018 Apr 19;378(16):1559-60.	Niewłaściwy typ publikacji: list do edytora
Damaschin 2022	Damaschin C, Goergen H, Kreissl S, et al. Brentuximab vedotin-containing escalated BEACOPP variants for newly diagnosed advanced-stage classical Hodgkin lymphoma: follow-up analysis of a randomized phase II study from the German Hodgkin Study Group. <i>Leukemia</i> . 2022 Feb;36(2):580-582.	Niewłaściwy schemat leczenia
Evens 2018	Evens AM, Advani RH, Helenowski IB, Fanale M, Smith SM, Jovanovic BD, Bociek GR, Klein AK, Winter JN, Gordon LI, Hamlin PA. Multicenter Phase II Study of Sequential Brentuximab Vedotin and Doxorubicin, Vinblastine, and Dacarbazine Chemotherapy for Older Patients With Untreated Classical Hodgkin Lymphoma. <i>J Clin Oncol</i> . 2018 Oct 20;36(30):3015-3022.	Tylko podgrupa osób starszych (60-88 lat).
Evens 2022	Evens AM, Connors JM, Younes A, Ansell SM, Kim WS, Radford J, Feldman T, Tuscano J, Savage KJ, Oki Y, Grigg A, Pocock C, Dlugosz-Danecka M, Fenton K, Forero-Torres A, Liu R, Jolin H, Gautam A, Gallamini A. Older patients (aged ≥60 years) with previously untreated advanced-stage classical Hodgkin lymphoma: a detailed analysis from the phase III ECHELON-1 study. <i>Haematologica</i> . 2022 May 1;107(5):1086-1094.	Wyniki wyłącznie dla podgrupy osób starszych (60-88 lat).
Federico 2016	Federico M, Luminari S, Pellegrini C, Merli F, Pesce EA, Chauvie S, Gandolfi L, Capodanno I, Salati M, Argnani L, Zinzani PL. Brentuximab vedotin followed by ABVD +/- radiotherapy. <i>Ann Oncol</i> . 2016 Jun 1;27(6):1086-1094.	Niewłaściwa interwencja (brentuksymab vedotin, a następnie chemioterapia (ABVD) i/lub radioterapia).

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	otherapy in patients with previously untreated Hodgkin lymphoma: final results of a pilot phase II study. <i>Haematologica</i> . 2016 Apr;101(4):e139-41.	
Fornecker 2022	Fornecker LM, Lazarovici J, Aurer I, et al; LYSA-FIL-EORTC Intergroup. Brentuximab Vedotin Plus AVD for First-Line Treatment of Early-Stage Unfavorable Hodgkin Lymphoma (BREACH): A Multicenter, Open-Label, Randomized, Phase II Trial. <i>J Clin Oncol</i> . 2022 Jul 22;JCO2101281.	Niewłaściwa populacja: pacjenci z chłoniakiem ziarnicznym w I lub II stadium zaawansowania.
Greer 2018	Greer JP. Brentuximab Vedotin for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. <i>N Engl J Med</i> . 2018 Apr 19;378(16):1559.	Niewłaściwy typ publikacji: list do edytora
Haslam 2022	Haslam A, Prasad V. Brentuximab Vedotin in Advanced Hodgkin's Lymphoma. <i>N Engl J Med</i> . 2022 Oct 20;387(16):1527.	Niewłaściwy typ publikacji: list do edytora
Hilal 2018	Hilal T. Brentuximab Vedotin for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. <i>N Engl J Med</i> . 2018 Apr 19;378(16):1558-9.	Niewłaściwy typ publikacji: list do edytora
Hutchings 2021	Hutchings M, Radford J, Ansell SM, et al. Brentuximab vedotin plus doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine in patients with advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma: A prespecified subgroup analysis of high-risk patients from the ECHELON-1 study. <i>Hematol Oncol</i> . 2021 Apr;39(2):185-195.	Niewłaściwa populacja: pacjenci z badania ECHELON-1 z chłoniakiem ziarnicznym wyłącznie w IV stadium zaawansowania.
Kumar 2016	Kumar A, Casulo C, Yahalom J, et al. Brentuximab vedotin and AVD followed by involved-site radiotherapy in early stage, unfavorable risk Hodgkin lymphoma. <i>Blood</i> . 2016 Sep 15;128(11):1458-64.	Niewłaściwa populacja: pacjenci z chłoniakiem ziarnicznym w I lub II stadium zaawansowania.
Kumar 2017	Kumar A, Casulo C, Advani RH, et al. A pilot study of brentuximab vedotin and avd chemotherapy followed by 20 Gy involved-site radiotherapy in early stage, unfavorable risk Hodgkin lymphoma. <i>Blood</i> 2017;130 (Supplement 1).	Niewłaściwy typ publikacji: doniesienie konferencyjne
Lee 2022	Lee HJ, Flinn IW, Melear J, et al. Brentuximab Vedotin, Nivolumab, Doxorubicin, and Dacarbazine for Advanced-Stage Classical Hodgkin Lymphoma: Preliminary Safety Results From the Single-Arm Phase 2 Study (SGN35-027 Part B). <i>Clinical Advances in Hematology and Oncology</i> 2022;20(2-3;Supplement 5).	Niewłaściwy typ publikacji: doniesienie konferencyjne
Ramchandren 2019	Ramchandren R, Advani RH, Ansell SM, et al. Brentuximab Vedotin plus Chemotherapy in North American Subjects with Newly Diagnosed Stage III or IV Hodgkin Lymphoma. <i>Clin Cancer Res</i> . 2019 Mar 15;25(6):1718-1726.	Tylko podgrupa z Ameryki Płn. badania ECHELON-1.
Rubinstein 2018	Rubinstein PG, Moore PC, Rudek MA, Henry DH, Ramos JC, Ratner L, Reid E, Sharon E, Noy A; AIDS Malignancy Consortium (AMC). Brentuximab vedotin with AVD shows safety, in the absence of strong CYP3A4 inhibitors, in newly diagnosed HIV-associated Hodgkin lymphoma. <i>AIDS</i> . 2018 Mar 13;32(5):605-611.	Niewłaściwa populacja: pacjenci z chłoniakiem ziarnicznym w II-IV stadium zaawansowania związanym z zakażeniem HIV.
Rubinstein 2023	Rubinstein PG, Moore PC, Bimali M et al. Brentuximab vedotin with AVD for stage II-IV HIV-related Hodgkin lymphoma (AMC 085): phase 2 results from an open-label, single arm, multicentre phase 1/2 trial. <i>Lancet Haematol</i> . 2023;10(8):e624-e632. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00157-6. PMID: 37532416.	Niewłaściwa populacja: pacjenci z chłoniakiem ziarnicznym w II-IV stadium zaawansowania związanym z zakażeniem HIV.
Straus 2020	Straus D, Collins G, Walewski J, et al. Primary prophylaxis with G-CSF may improve outcomes in patients with newly diagnosed stage III/IV Hodgkin lymphoma treated with brentuximab vedotin plus chemotherapy. <i>Leuk Lymphoma</i> . 2020 Dec;61(12):2931-2938.	Niewłaściwa interwencja: leczenie BrAVD poprzeczone lub nie profilaktyką z użyciem czynnika stymulującego kolonię granulocytów

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Straus 2022	Straus D, Radford J, Connors J, et al. (2022). "HL-507 First-Line Brentuximab Vedotin Plus Chemotherapy Improves Overall Survival in Patients With Stage III/IV Classical Hodgkin Lymphoma: An Updated Analysis of ECHELON-1." <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> 22: S350.	Niewłaściwy typ publikacji: doniesienie konferencyjne
Suri 2019	Suri A, Mould DR, Song G, et al. Population Pharmacokinetic Modeling and Exposure-Response Assessment for the Anti-body-Drug Conjugate Brentuximab Vedotin in Hodgkin's Lymphoma in the Phase III ECHELON-1 Study. <i>Clin Pharmacol Ther.</i> 2019 Dec;106(6):1268-1279.	Niewłaściwe punkty końcowe: farmakokinetyka.
Younes 2013	Younes A, Connors JM, Park SI, et al. Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open-label, dose-escalation study. <i>Lancet Oncol.</i> 2013 Dec;14(13):1348-56.	Badanie I fazy mające na celu ustalenie dawkowania schematów chemioterapii.

8.10 Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy

8.10.1 Skala sprawności ECOG

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

8.10.2 Skala Deauville stosowana w ocenie badania PET/TK

Tab. 30. Pięciostopniowa skala Deauville stosowana w ocenie badania PET/TK (NCCN 2025).

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

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

8.11 Przegląd systematyczny badań klinicznych dla komparatora BrAVD

8.11.1 Metodyka

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa schematu BrAVD (brentuksymab vedotin + doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna):

- MEDLINE (PubMed): do 31.03.2025 r.
- EMBASE (EMBASE.com): do 31.03.2025 r.
- Cochrane Library: do 31.03.2025 r.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDAKTOWANE], a następnie sprawdzona przez drugiego [REDAKTOWANE]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Zastosowano filtr ograniczający wyszukiwanie publikacji od 2013 r. czyli daty opublikowania badania I fazy dla brentuksymabu vedotin. Dla bazy Embase zastosowano również filtr ograniczający wyszukiwanie publikacji z pominięciem doniesień konferencyjnych, które zgodnie z kryteriami wyłączenia do przeglądu nie byłyby kwalifikowane. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby [REDAKTOWANE].

Kryteria kwalifikacji badań, strategia ekstrakcji danych, metody oceny wiarygodności i użyteczności badań, metody syntezy danych oraz metody porównania pośredniego są zgodne z opisanymi w rozdziale 3.

8.11.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań schematu BrAVD (brentuksymab vedotin + doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem Hodgkina oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

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

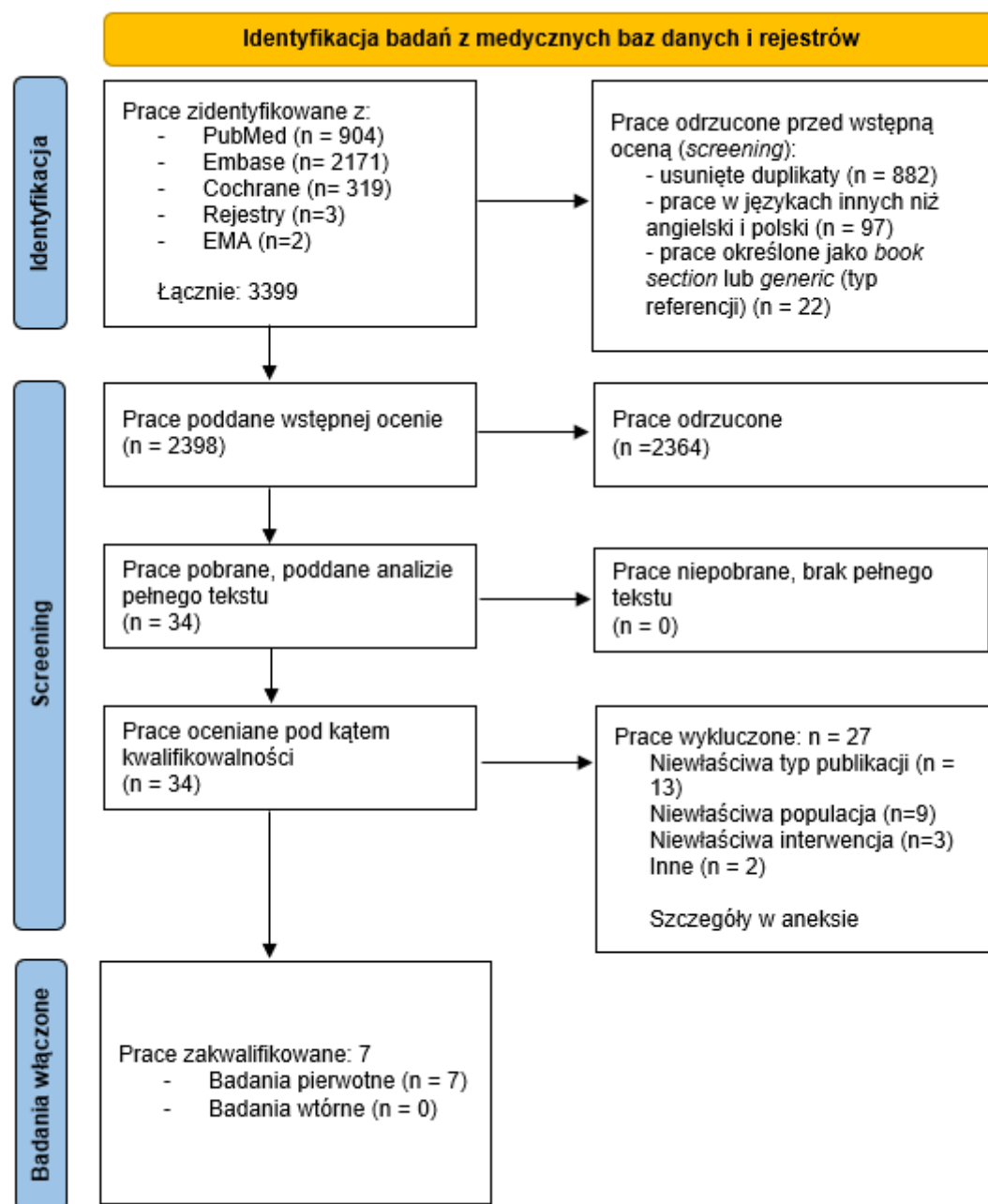
Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych dotyczących schematu BrAVD przedstawiono na Ryc. 7.

Do dnia 31.03.2025r. zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 1 badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa schematu BrAVD (brentuksymab vedotin + doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) w porównaniu z ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna) w I linii leczenia zaawansowanego chłoniaka Hodgkina:

- ECHELON-1 (opisane w 5 publikacjach: Ansell 2022, Connors 2018, Hutchings 2021*, Straus 2020, Straus 2021 oraz raportach EMA z 2019 i 2023 roku (aktualizacja); *odrzucono publikację Hutchings 2021, w której przedstawiono wyniki wyłącznie pacjentów w IV stadium zaawansowania HL). W głównej publikacji badania ECHELON-1, tj. Connors 2018 przedstawiono wyniki leczenia dla 2-letniego okresu obserwacji. W pozostałych czterech publikacjach do badania ECHELON-1 raportowano wyniki dla części punktów końcowych również dla 3-, 5- i 6-letniego okresu obserwacji. W abstrakcie konferencyjnym Ansell 2024 przedstawiono dodatkowo wyniki OS i PFS dla 7-letniej obserwacji. W raporcie EMA z 2023 przedstawiono dodatkowo wyniki OS dla 8-letniej obserwacji.

Włączone badania pierwotne komparatora zestawiono w aneksie 8.8, natomiast odrzucone wraz z przyczynami odrzucenia, w aneksie 8.9.

Ryc. 7. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych brentuksymabu vedotin w schemacie BrAVD włączonych do opracowania (PRISMA).



8.11.3 Metodologia badań BrAVD włączonych do analizy

Do analizy klinicznej włączono jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania schematu leczenia: BrAVD (brentuksymab vedotin + doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) u dorosłych wcześniej nieleczonych z klasycznym chłoniakiem ziarniczym (Hodgkina) w III-IV stadium zaawansowania - ECHELON-1. Badanie opisano w 5 publikacjach: Ansell 2022, Connors 2018, Hutchings 2021, Straus 2020, Straus 2021, raportach EMA z 2019 i 2023 roku (EMA 2019, EMA 2023) oraz 1 abstrakcie konferencyjnym: Ansell 2024. W niniejszej analizie klinicznej wykorzystano dane zamieszczono w 4 publikacjach do badania ECHELON-1 (w publikacji Hutchings 2021 przedstawiono wyniki z 3-

letniego okresu obserwacji wyłącznie dla pacjentów w IV stadium zaawansowania HL), dane z raportów EMA (z 2019 i 2023 roku) oraz dane z abstraktu konferencyjnego Ansell 2024.

Charakterystykę badania ECHELON-1 przedstawiono w Tab. 31 i Tab. 32.

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

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

Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) była wykonywana w trakcie kwalifikacji, pod koniec 2. cyklu leczenia i pod koniec leczenia. Wyniki pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) przeprowadzonej pod koniec drugiego 28-dniowego cyklu leczenia (określanej dalej jako PET2) zadecydowały o ewentualnym przejściu na alternatywną terapię pierwszego rzutu według uznania lekarza prowadzącego u pacjentów z wynikiem w skali *Deauville* wynoszącym 5. Skala *Deauville* to 5-punktowa skala, w której wyższe wyniki wskazują na większy wychwyty 18F-fluorodeoksyglukozy w miejscach zajętych w PET (Aneks 8.10.2, Tab. 30). Wynik 1 oznacza brak wychwyty, wynik 2 - wychwyty w początkowym miejscu, który jest mniejszy lub równy wychwyty w śródpierściu, wynik 3 - wychwyty w początkowym miejscu, który jest większy niż wychwyty w śródpierściu, ale mniejszy niż lub równy wychwyty w wątrobie, wynik 4 - wychwyty w początkowym miejscu, który jest umiarkowanie zwiększony w porównaniu z wychwytem w wątrobie, a wynik 5 - znacznie zwiększony wychwyty w dowolnym miejscu lub wychwyty w nowym miejscu choroby. Tomografia komputerowa była wykonywana w trakcie kwalifikacji, pod koniec 2 cykli leczenia, po podaniu ostatniej dawki w zaplanowanym cyklu leczenia i podczas okresu monitorowania (co 3 miesiące przez pierwszy rok i później co 6 miesięcy).

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

Tab. 31. Charakterystyka badania pierwotnego ECHELON-1 włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina.

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

* wyniki dla różnych okresów obserwacji raportowano w różnych publikacjach

Tab. 32. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina – cd.

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

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

8.11.3.1 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

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

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

Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego i jej podsumowanie przedstawiono w Tab. 33 i Tab. 34.

Tab. 33. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego ECHELON-1 włączonego do analizy.

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

Tab. 34. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego ECHELON-1 włączonego do analizy.

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

8.11.3.2 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

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

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

Szczegółowe kryteria włączenia i wyłączenia z badań zakwalifikowanych do analizy zostały przedstawione w Tab. 35.

Tab. 35. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z badania pierwotnego ECHELON-1 zakwalifikowanego do analizy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
ECHELON-1	- wiek ≥ 18 lat; - histologicznie potwierdzone rozpoznanie klasycznego chłoniaka Hodgkina w III lub IV stadium zaawansowania (zgodnie z 4-stopniową skalą Ann Arbor), zgodnie z aktualną klasyfikacją WHO; - brak wcześniejszego leczenia systemowego chemioterapią czy radioterapią, - stan sprawności ≤ 2 punktów według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG); - odpowiednie parametry laboratoryjne, tj. bezwzględna liczba neutrofili $\geq 150/\text{mm}^3$, liczba płytek krwi $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$, poziom hemoglobiny $\geq 8\ \text{g/dL}$ (z wyjątkiem pacjentów z zajęciem szpiku); - odpowiednie poziomy markerów czynności wątroby, tj. stężenie bilirubiny całkowitej $< 1,5$-krotność górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta) i aktywność aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparaginianowej < 3-krotność górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zajęciem wątroby); - odpowiednie poziomy markerów czynności nerek tj. poziom kreatyniny w surowicy $< 2,0\ \text{mg/dL}$ ($177\ \mu\text{mol/L}$); klirens kreatyniny lub obliczony klirens kreatyniny $> 40\ \text{ml/min}$; lub oba).	- chłoniak Hodgkina z przewagą limfocytów guzkowych; - obwodowa neuropatia czuciowa lub ruchowa; - ciąża lub laktacja; - jakiegokolwiek poważna choroba medyczna lub psychiatryczna, która może wpłynąć na przestrzeganie leczenia zgodnie z protokołem; - znana choroba mózgu lub meningoencefalopatia (niezależnie od etiologii), w tym objawy postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej; - pojemność dyfuzyjna płuc $> 25\%$ niższa niż przewidywana wartość w zakresie normy; - objawowa choroba neurologiczna ograniczająca wykonywanie aktywności życia codziennego lub wymagająca leczenia; - aktywna ogólnoustrojowa infekcja wirusowa, bakteryjna lub grzybicza wymagająca antybiotykoterapii ogólnoustrojowej w ciągu 2 tyg. przez pierwszą dawkę badanego leku; - wcześniejsze leczenie chemioterapią immunosupresyjną, radioterapią lub immunoterapią w ciągu 12 tyg. przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku; - znana nadwrażliwość na białka rekombinowane, białka muryny lub inne składniki formuacji badanego produktu leczniczego - brentuksymabu vedotin lub innej składowej schematu leczenia ABVD; - zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV); - zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C; - rozpoznanie i/lub leczenie z powodu innego nowotworu w ciągu 3 lat przed przyjęciem pierwszej dawki leku;

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

8.11.3.3 Opis populacji

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

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

Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do badania ECHELON-1 przedstawiono w Tab. 36. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badań przedstawiono odpowiednio w Tab. 37.

Tab. 36. Charakterystyka pacjentów z badania ECHELON-1 (populacja ITT).

Analizowana cecha	BrAVD (N=664)	ABVD (N=670)	Cała populacja (N=1334)
Płeć męska, liczba (%)	378 (57)	398 (59)	776 (58)
Wiek, mediana (zakres)	35 (18-82)	37 (18-83)	36 (18-83)
Wiek, kategorie wiekowe, n (%)			
<45 lat	451 (68)	423 (63)	874 (66)
45-59 lat	129 (19)	145 (22)	274 (21)
60-64 lata	24 (4)	40 (6)	64 (5)
≥ 65 lat	60 (9)	62 (9)	122 (9)
Region geograficzny, n (%)			
Ameryka	261 (39)	262 (39)	523 (39)
Europa	333 (50)	336 (50)	669 (50)
Azja	70 (11)	71 (11)	142 (11)
Stadium zaawansowania w momencie rozpoznania (według klasyfikacji Ann Arbor), n (%) [†]			
Stadium II [‡]	1 (<1)	0	1 (<1)
Stadium III	237 (36)	246 (37)	483 (36)
Stadium IV	425 (64)	421 (63)	846 (64)
Nie dotyczy, brak danych	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny (IPS), n (%) [§]			
0 lub 1	141 (21)	141 (21)	282 (21)
2 lub 3	354 (53)	351 (52)	705 (53)
4 lub 7	169 (25)	178 (27)	347 (26)
Poziom sprawności wg skali ECOG, n (%) [¶]			

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

BrAVD - brentuksymab vedotin + doksorubicyna, winblastyna, dakarbazyna, ABVD - doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna

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

‡ Dla pacjentów z tej kategorii odnotowano znaczące nieprzestrzeganie protokołu.

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

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

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

Tab. 37. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu klinicznym ECHELON-1 zakwalifikowanym do analizy.

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

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

8.11.3.4 Opis punktów końcowych

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania ECHELON-1 był zmodyfikowany czas przeżycia wolnego od progresji (mPFS) według niezależnego ośrodka kontrolnego (NKO), definiowany jako czas od randomizacji do progresji choroby, zgonu lub uzyskania niepełnej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu według NKO, po którym wdrożono dalsze leczenie przeciwnowotworowe.

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

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

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

Wszystkie wskazane w badaniu ECHELON-1 punkty końcowe zestawiono w Tab. 38.

Tab. 38. Zestawienie punktów końcowych badania ECHELON-1 włączonego do analizy.

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

8.11.4 Skuteczność BrAVD w porównaniu z ABVD

W niniejszym rozdziale wyniki skuteczności leczenia schematu BrAVD w porównaniu ze schematem ABVD przedstawiono dla populacji ITT badania tj. dla pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w III lub IV stadium zaawansowania.

Wyniki skuteczności z badania ECHELON-1 w populacji ITT badania tj. w III lub IV stadium zaawansowania przedstawiono na podstawie 6 publikacji: Ansell 2022, Connors 2018, EMA 2019 (*Assessment report*), EMA 2023, Straus 2020, Straus 2021. Przy każdym analizowanym punkcie końcowym zaznaczono z której z publikacji dane pochodzą.

Skuteczność BrAVD w porównaniu do ABVD w populacji pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania przedstawiono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- zmodyfikowane przeżycie wolne od progresji choroby (mPFS) - dla 2-letniego okresu obserwacji,
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - dla 2-, 3-, 5-, 6 i 7-letniego okresu obserwacji,
- przeżycie ogólne (OS) - dla 2-, 6-, -7 i 8-letniego okresu obserwacji,
- odpowiedź na leczenie.

8.11.4.1 Zmodyfikowane przeżycie wolne od progresji choroby (mPFS)

Zmodyfikowane przeżycie wolne od progresji (mPFS) według niezależnego ośrodka kontrolnego (NKO) stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy badania ECHELON-1. Zmodyfikowane przeżycie wolne od progresji (mPFS) według oceny lekarza stanowiło drugorzędowy punkt końcowy badania. Zmodyfikowane PFS (mPFS) zdefiniowane zostało jako czas od randomizacji do progresji choroby, zgonu lub uzyskania niepełnej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu, po którym wdrożono dalsze leczenie przeciwnowotworowe.

8.11.4.1.1 mPFS wg NKO - 2-letni okres obserwacji

W Tab. 39 przedstawiono wyniki analizy mPFS wg NKO w populacji ITT badania ECHELON-1 (Connors 2018).

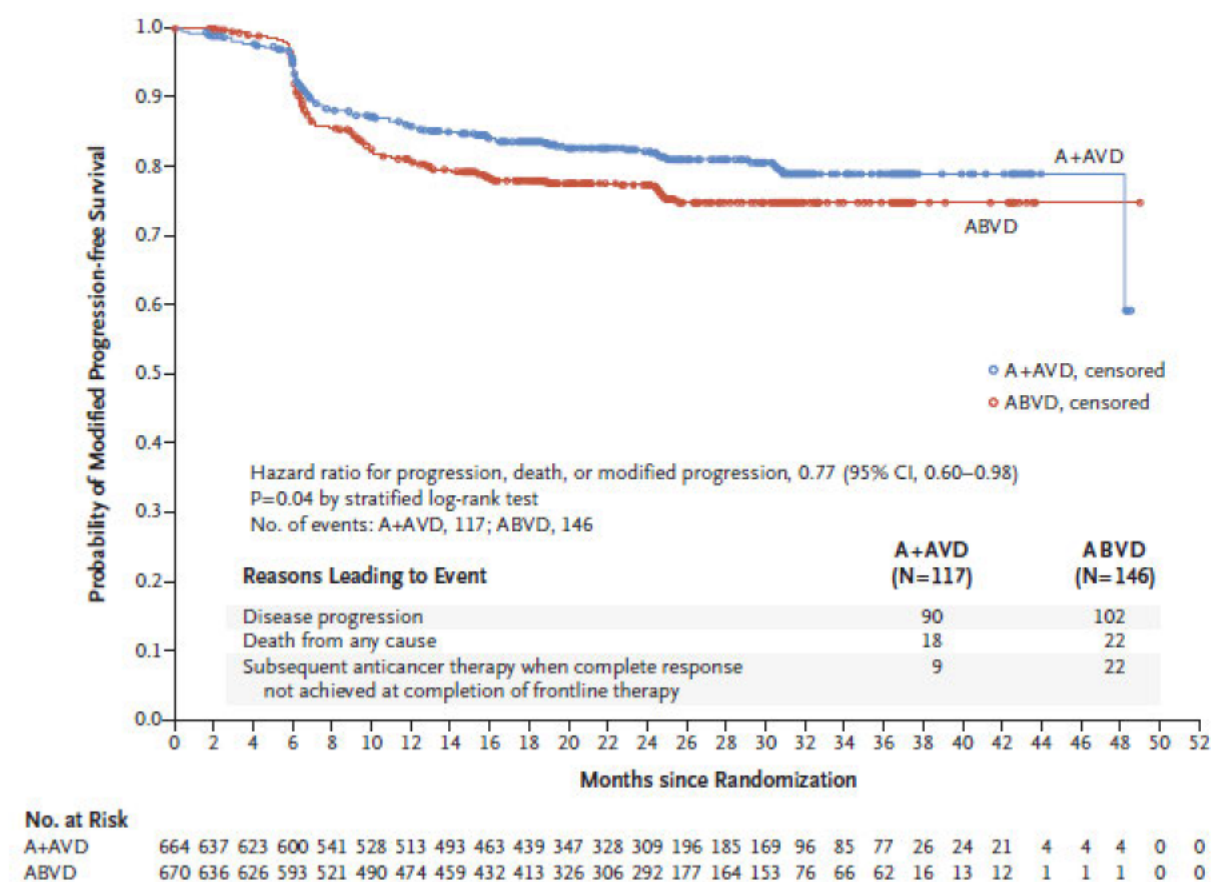
W ciągu 2-letniego okresu obserwacji w populacji pacjentów z HL w III lub IV stadium zaawansowania przeżycie wolne od progresji choroby odnotowano u 82,4% pacjentów leczonych BrAVD w porównaniu do 78,2% pacjentów leczonych ABVD. Leczenie BrAVD wiązało się ze statystycznie istotną redukcją ryzyka progresji choroby, zgonu lub uzyskania niepełnej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu w porównaniu z leczeniem ABVD (HR=0,77; 95%CI: 0,60; 0,98; p=0,004). Wyniki porównania mPFS w grupach leczonych BrAVD i ABVD dla 2-letniego okresu obserwacji przedstawiono również na Ryc. 8.

Tab. 39 Porównanie skuteczności BrAVD z ABVD w populacji pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania HL: zmodyfikowane przeżycie wolne od progresji choroby (mPFS) wg NKO dla 2-letniego okresu obserwacji.

Parametr	ECHELON-1	
	BrAVD (N=664)	ABVD (N=670)
Zgon, progresja choroby lub uzyskanie niepełnej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu, n/N (%)	117/664 (17,6)	146/670 (21,8)
mPFS w 2. roku, % (95% CI)*	82,1 (78,8; 85,0)	77,2 (73,7; 80,4)
HR (95% CI) p-value	HR=0,77 (0,60; 0,98) p=0,004	

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

Ryc. 8. Porównanie skuteczności BrAVD z ABVD: zmodyfikowane przeżycie wolne od progresji choroby (mPFS) wg NKO dla 2-letniego okresu obserwacji w populacji pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania HL (Connors 2018).



8.11.4.1.2 mPFS wg oceny badacza - 2-letni okres obserwacji

W Tab. 40 przedstawiono wyniki analizy mPFS wg oceny badacza w podgrupie pacjentów z HL w III lub IV stadium zaawansowania z badania ECHELON-1 (Connors 2018).

W ciągu 2-letniego okresu obserwacji w populacji pacjentów z HL w III lub IV stadium zaawansowania przeżycie wolne od progresji choroby odnotowano u 81,5% pacjentów leczonych BrAVD w porównaniu do 75,5% pacjentów leczonych ABVD. Leczenie BrAVD wiązało się ze statystycznie istotną redukcją ryzyka progresji choroby, zgonu lub uzyskania niepełnej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu w porównaniu z leczeniem

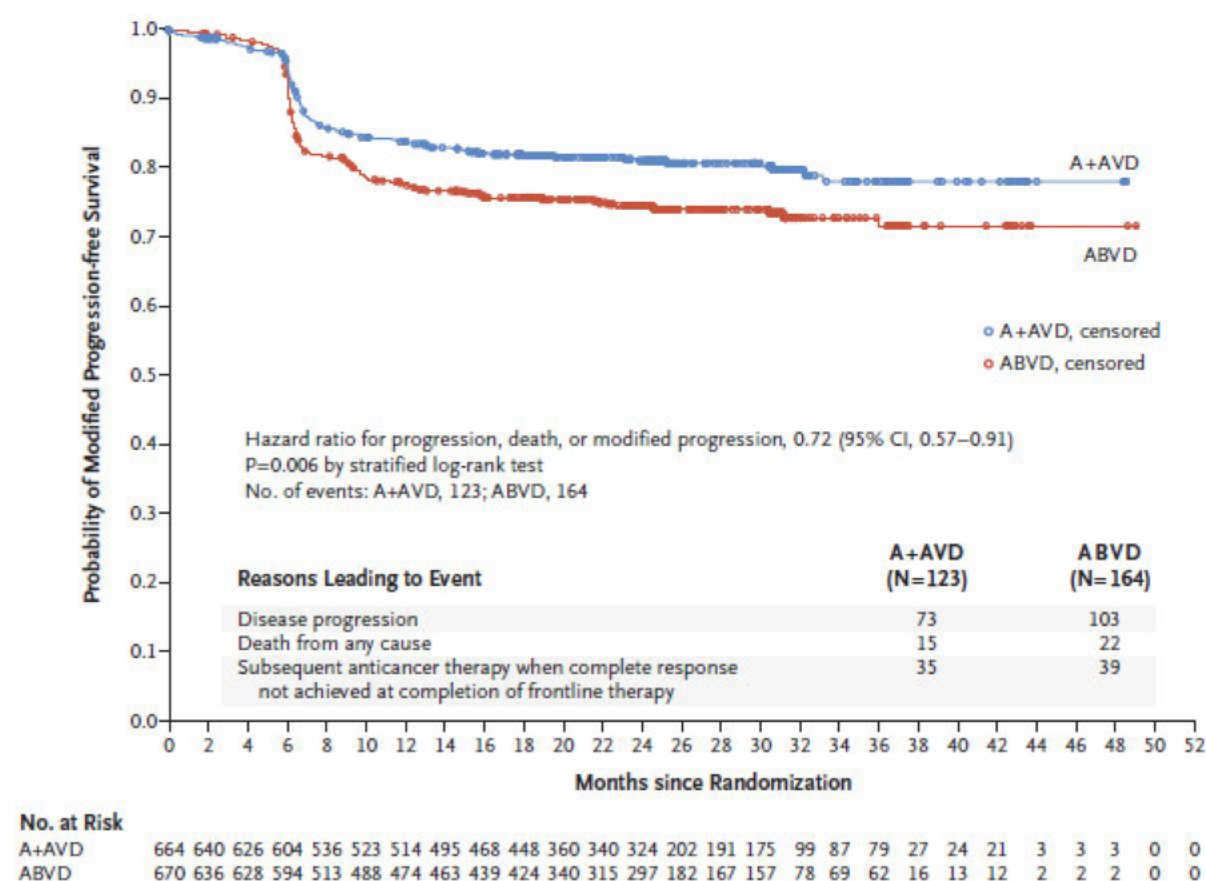
ABVD (HR=0,72; 95%CI: 0,57; 0,91; p=0,006). Wyniki porównania mPFS w grupach leczonych BrAVD i ABVD dla 2-letniego okresu obserwacji przedstawiono również na Ryc. 8.

Tab. 40 Porównanie skuteczności BrAVD z ABVD w populacji pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania HL: zmodyfikowane przeżycie wolne od progresji choroby (mPFS) wg oceny badacza dla 2-letniego okresu obserwacji.

Parametr	ECHELON-1	
	BrAVD (N=664)	ABVD (N=670)
Zgon, progresja choroby lub uzyskanie niepełnej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu, n/N (%)	123/664 (18,5)	164/670 (24,5)
mPFS w 2. roku, % (95% CI)*	81,0 (77,6; 83,9)	74,4 (70,7; 77,7)
HR (95% CI) p-value	HR=0,72 (0,57; 0,91) p=0,006	

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

Ryc. 9. Porównanie skuteczności BrAVD z ABVD: zmodyfikowane przeżycie wolne od progresji choroby (mPFS) wg oceny badacza dla 2-letniego okresu obserwacji w populacji pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania HL (Connors 2018).



8.11.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

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

8.11.4.2.1 PFS - 2-letni okres obserwacji

W Tab. 41 przedstawiono wyniki analizy PFS wg badaczy w populacji ITT badania ECHELON-1 (EMA 2019).

W ciągu 2-letniego okresu obserwacji w populacji pacjentów z HL w III lub IV stadium zaawansowania leczenie BrAVD wiązało się ze statystycznie istotną redukcją ryzyka progresji choroby w porównaniu z leczeniem ABVD (HR=0,701; 95%CI: 0,542; 0,905; p=0,006).

Tab. 41 Porównanie skuteczności BrAVD z ABVD w populacji pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania HL: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg badaczy dla 2-letniego okresu obserwacji.

Parametr	ECHELON-1	
	BrAVD (N=664)	ABVD (N=670)
Zgon lub progresja choroby, n/N (%)	b.d./664**	b.d./670**
PFS w 2. roku, % (95% CI)*	84,2 (81,1; 86,9)	78,0 (74,4; 81,1)
HR (95% CI) p-value	HR= 0,701 (0,542; 0,905) p=0,006	

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

** w obu grupach łącznie odnotowano 241 zgonów lub progresji choroby

8.11.4.2.2 PFS - 3-letni okres obserwacji

W Tab. 42 przedstawiono wyniki analizy PFS wg badaczy w populacji ITT badania ECHELON-1 (Straus 2020).

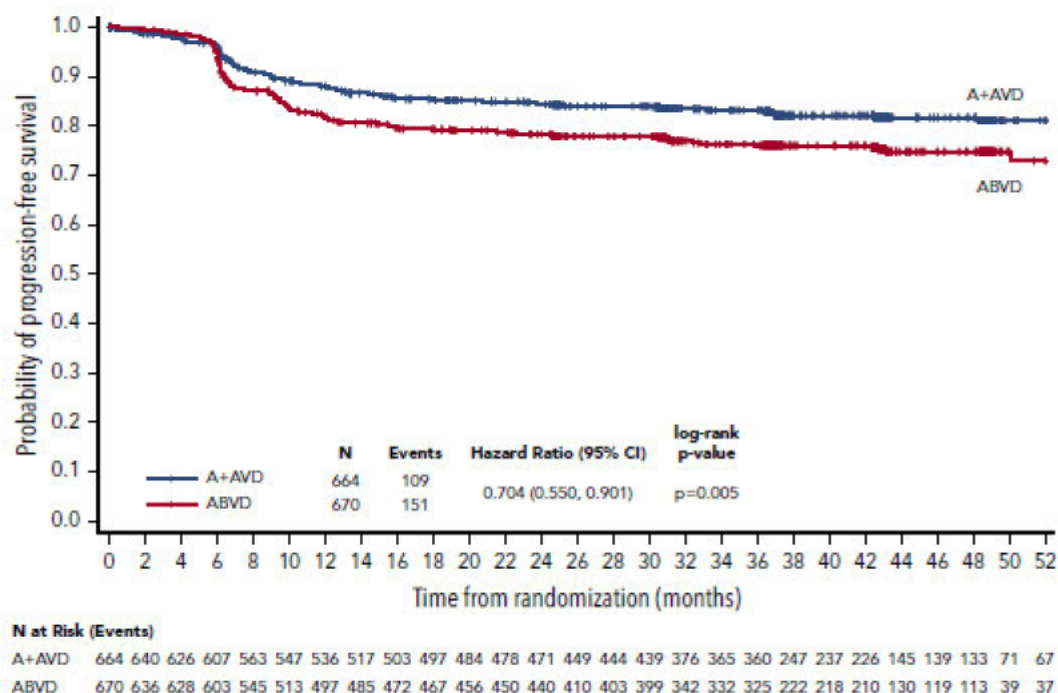
W ciągu 3-letniego okresu obserwacji w populacji pacjentów z HL w III lub IV stadium zaawansowania przeżycie wolne od progresji choroby odnotowano u 83,6% pacjentów leczonych BrAVD w porównaniu do 77,5% pacjentów leczonych ABVD. Leczenie BrAVD wiązało się ze statystycznie istotną redukcją ryzyka progresji choroby w porównaniu z leczeniem ABVD (HR=0,704; 95%CI: 0,550; 0,901; p=0,005). Wyniki porównania PFS w grupach leczonych BrAVD i ABVD dla 3-letniego okresu obserwacji przedstawiono również na Ryc. 10.

Tab. 42 Porównanie skuteczności BrAVD z ABVD w populacji pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania HL: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg badaczy dla 3-letniego okresu obserwacji.

Parametr	ECHELON-1	
	BrAVD (N=664)	ABVD (N=670)
Zgon lub progresja choroby, n/N (%)	109/664 (16,4)	151/670 (22,5)
PFS w 3. roku, % (95% CI)*	83,1 (79,9; 85,9)	76,0 (72,4; 79,2)
HR (95% CI) p-value	HR= 0,704 (0,550; 0,901) p=0,005	

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

Ryc. 10. Porównanie skuteczności BrAVD z ABVD: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla 3-letniego okresu obserwacji w populacji pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania HL (Straus 2020).



8.11.4.2.3 PFS - 5-letni okres obserwacji

W Tab. 43 przedstawiono wyniki analizy PFS wg badaczy w populacji ITT badania ECHELON-1 (Straus 2021, EMA 2023).

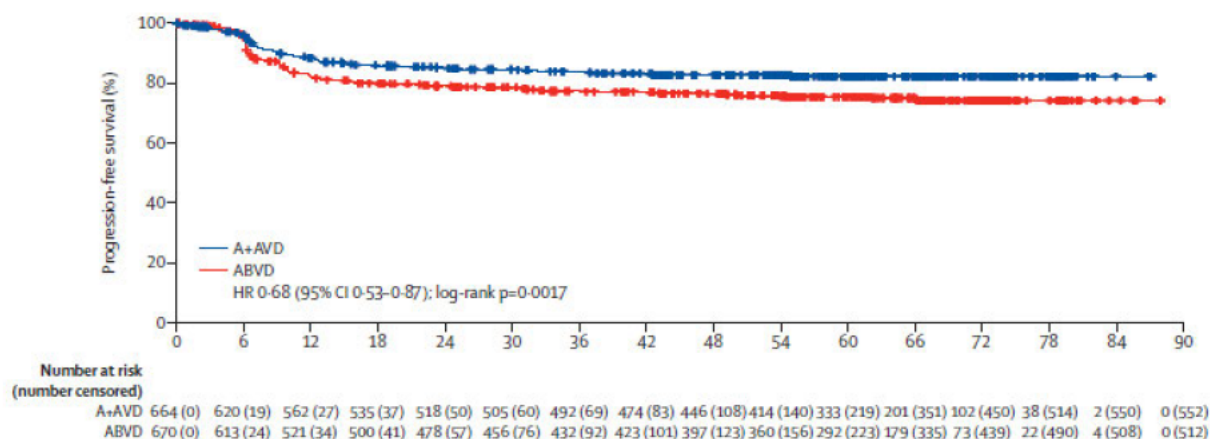
W ciągu 5-letniego okresu obserwacji w populacji pacjentów z HL w III lub IV stadium zaawansowania przeżycie wolne od progresji choroby odnotowano u 83,1% pacjentów leczonych BrAVD w porównaniu do 76,3% pacjentów leczonych ABVD. Leczenie BrAVD wiązało się ze statystycznie istotną redukcją ryzyka progresji choroby w porównaniu z leczeniem ABVD (HR=0,678; 95%CI: 0,532; 0,863; p=0,0017). Wyniki porównania PFS w grupach leczonych BrAVD i ABVD dla 5-letniego okresu obserwacji przedstawiono również na Ryc. 11.

Tab. 43. Porównanie skuteczności BrAVD z ABVD w populacji pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania HL: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg badaczy dla 5-letniego okresu obserwacji.

Parametr	ECHELON-1	
	BrAVD (N=664)	ABVD (N=670)
Zgon lub progresja choroby, n/N (%)	112/664 (16,9)	159/670 (23,7)
PFS w 5. roku, % (95% CI)*	82,2 (79,0; 85,0)	75,3 (71,7; 78,5)
HR (95% CI)	HR=0,678 (0,532; 0,863)	
p-value	p=0,0017	

* W momencie analizy mediana czasu obserwacji zmodyfikowanego czasu wolnego od progresji w obu grupach pacjentów wynosiła 60,9 miesięcy

Ryc. 11. Porównanie skuteczności BrAVD z ABVD: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla 5-letniego czasu obserwacji w populacji pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania HL (Straus 2021).



8.11.4.2.4 PFS - 6-letni czas obserwacji

W Tab. 44 przedstawiono wyniki analizy PFS wg badaczy w populacji ITT badania ECHELON-1 (Ansell 2022, EMA 2023).

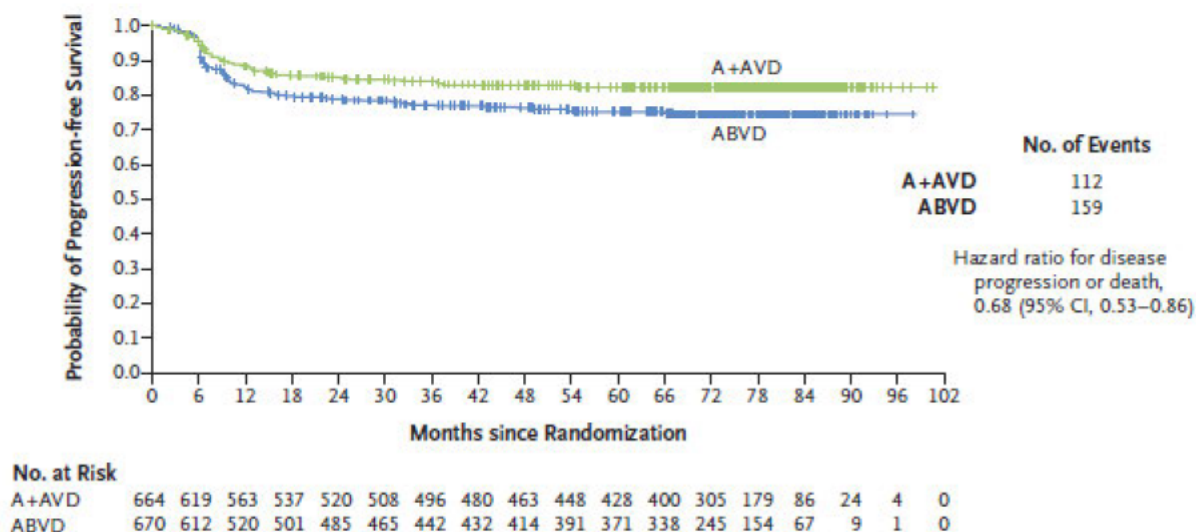
W ciągu 6-letniego okresu obserwacji w populacji pacjentów z HL w III lub IV stadium zaawansowania przeżycie wolne od progresji choroby odnotowano u 83,1% pacjentów leczonych BrAVD w porównaniu do 76,3% pacjentów leczonych ABVD. Leczenie BrAVD wiązało się ze statystycznie istotną redukcją ryzyka progresji choroby w porównaniu z leczeniem ABVD (HR=0,68; 95%CI: 0,53; 0,86; Ryc. 12).

Tab. 44. Porównanie skuteczności BrAVD z ABVD w populacji pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania HL: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg badaczy dla 6-letniego okresu obserwacji.

Parametr	ECHELON-1	
	BrAVD (N=664)	ABVD (N=670)
Zgon lub progresja choroby, n/N (%)	112/425 (16,9)	159/670 (23,7)
PFS w 6. roku, % (95% CI)*	82,3 (b.d.)	74,5 (b.d.)
HR (95% CI)	HR=0,68 (0,53; 0,86)	
p-value	p=0,002	

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

Ryc. 12. Porównanie skuteczności BrAVD z ABVD: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla 6-letniego czasu obserwacji w populacji pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania HL (Ansell 2022).



8.11.4.2.5 PFS - 7-letni czas obserwacji

W Tab. 45 przedstawiono wyniki analizy PFS wg badaczy w populacji ITT badania ECHELON-1 (Ansell 2024).

W ciągu 7-letniego okresu obserwacji w populacji pacjentów z HL w III lub IV stadium zaawansowania przeżycie wolne od progresji choroby odnotowano u 82,3% pacjentów leczonych BrAVD w porównaniu do 74,5% pacjentów leczonych ABVD. Leczenie BrAVD wiązało się ze statystycznie istotną redukcją ryzyka progresji choroby w porównaniu z leczeniem ABVD (HR=0,68; 95%CI: 0,53; 0,86).

Tab. 45. Porównanie skuteczności BrAVD z ABVD w populacji pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania HL: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg badaczy dla 7-letniego okresu obserwacji.

Parametr	ECHELON-1	
	BrAVD (N=664)	ABVD (N=670)
Zgon lub progresja choroby, n/N (%)	b.d.	b.d.
PFS w 7. roku, % (95% CI)*	82,3 (79,1; 85,0)	74,5 (70,8; 77,7)
HR (95% CI) p-value	HR=0,68 (0,53; 0,86) p=0,001	

* W momencie analizy mediana czasu obserwacji zmodyfikowanego czasu wolnego od progresji w obu grupach pacjentów wynosiła 89,3 miesięcy

8.11.4.3 Przeżycie ogólne (OS)

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

8.11.4.3.1 OS - 2-letni okres obserwacji

W Tab. 46 przedstawiono wyniki analizy przeżycia ogólnego (OS) pacjentów w populacji ITT badania ECHELON-1 (Connors 2018).

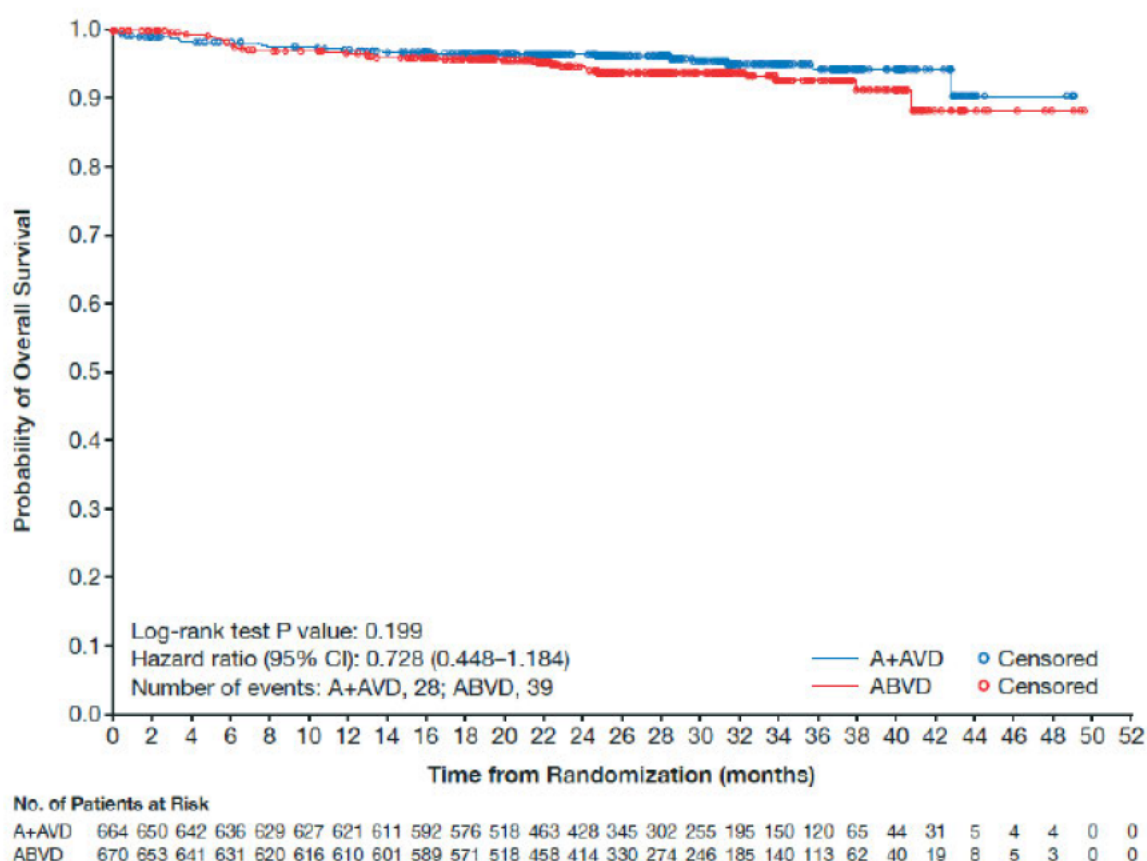
W ciągu 2-letniego okresu obserwacji w populacji pacjentów z HL w III lub IV stadium zaawansowania wystąpiło 28 zgonów w grupie BrAVD (4,2%) oraz 39 (5,8%) w grupie ABVD. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie ryzyka zgonu między grupą pacjentów leczonych BrAVD w porównaniu z grupą leczonych ABVD (HR=0,73; 95%CI: 0,45; 1,18; p=0,20). Wyniki porównania OS w grupach leczonych BrAVD i ABVD dla 2-letniego okresu obserwacji przedstawiono również na Ryc. 13.

Tab. 46. Porównanie skuteczności BrAVD z ABVD w populacji pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania HL: przeżycie ogólne (OS) dla 2-letniego okresu obserwacji.

Parametr	ECHELON-1	
	BrAVD (N=664)	ABVD (N=670)
Zgony, n/N (%)	28/664 (4,2)	39/670 (5,8)
OS w 2. roku, % (95% CI)*	96,6 (94,8; 97,7)	94,2 (92,0; 95,9)
HR (95% CI) p-value	HR=0,73 (0,45; 1,18) p=0,20	

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

Ryc. 13. Porównanie skuteczności BrAVD z ABVD: przeżycie ogólne (OS) dla 2-letniego okresu obserwacji w populacji pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania HL (Connors 2018).



8.11.4.3.2 OS - 6-letni czas obserwacji

W Tab. 47 przedstawiono wyniki analizy przeżycia ogólnego (OS) w populacji ITT badania ECHELON-1 (Ansell 2022, EMA 2023).

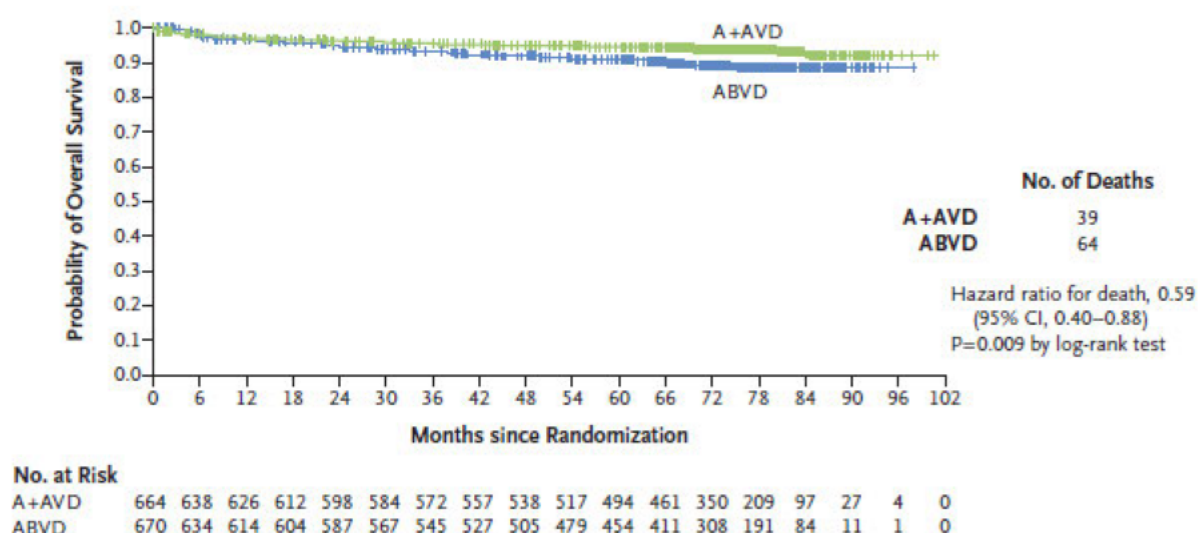
W ciągu 6-letniego okresu obserwacji w populacji pacjentów z HL w III lub IV stadium zaawansowania wystąpiło 39 zgonów w grupie BrAVD (5,9%) oraz 64 (9,6%) w grupie ABVD. Redukcja ryzyka zgonu wyniosła 41% w grupie pacjentów leczonych BrAVD w porównaniu z grupą leczonych ABVD (HR=0,59; 95%CI: 0,40; 0,88; p=0,009; Ryc. 14).

Tab. 47. Porównanie skuteczności BrAVD z ABVD w populacji pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania HL: przeżycie ogólne (OS) dla 6-letniego okresu obserwacji.

Parametr	ECHELON-1	
	BrAVD (N=664)	ABVD (N=670)
Zgony, n/N (%)	39/664 (5,9)	64/670 (9,6)
OS w 6. roku, % (95% CI)*	93,9 (91,6; 95,5)	89,4 (86,6; 91,7)
HR (95% CI)	HR=0,59 (0,40; 0,88)	
p-value	p=0,009	

* W momencie analizy mediana obserwacji w obu grupach pacjentów wynosiła 72,0 miesiące

Ryc. 14. Porównanie skuteczności BrAVD z ABVD: przeżycie ogólne (OS) dla 2-letniego okresu obserwacji w populacji pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania HL (Ansell 2022).



8.11.4.3.3 OS - 7-letni okres obserwacji

W Tab. 48 przedstawiono wyniki analizy przeżycia ogólnego (OS) w populacji ITT badania ECHELON-1 (Ansell 2024).

W ciągu 7-letniego okresu obserwacji redukcja ryzyka zgonu wyniosła 38% w grupie pacjentów leczonych BrAVD w porównaniu z grupą leczonych ABVD (HR=0,62; 95%CI: 0,42; 0,90; p=0,011).

Tab. 48. Porównanie skuteczności BrAVD z ABVD w populacji pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania HL: przeżycie ogólne (OS) dla 7-letniego okresu obserwacji.

Parametr	ECHELON-1	
	BrAVD (N=664)	ABVD (N=670)
Zgony, n/N (%)	b.d.	b.d.
Mediana OS, m-ce (95% CI)	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)
OS w 7. roku, % (95% CI)*	93,5 (91,1; 95,2)	88,8 (85,8; 91,1)
HR (95% CI) p-value	HR=0,62 (0,42; 0,90) p=0,011	

NE- nie do oszacowania (ang. *not estimable*)

* W momencie analizy mediana obserwacji w obu grupach pacjentów wynosiła blisko 89,3 miesięcy

8.11.4.3.4 OS - 8-letni okres obserwacji

W Tab. 49 przedstawiono wyniki analizy przeżycia ogólnego (OS) w populacji ITT badania ECHELON-1 (EMA 2023). Analiza opisowa całkowitego czasu przeżycia została przeprowadzona przy użyciu danych z medianą obserwacji wynoszącą ponad 7 lat (dane z daty odcięcia w 2023 roku, stąd w przybliżeniu przyjęto 8-letni okres obserwacji) dla całkowitego czasu przeżycia.

W ciągu 8-letniego okresu obserwacji w populacji pacjentów z HL w III lub IV stadium zaawansowania wystąpiły 44 zgony w grupie BrAVD (6,6%) oraz 20 (10,0%) w grupie ABVD. Redukcja ryzyka zgonu wyniosła 39% w grupie pacjentów leczonych BrAVD w porównaniu z grupą leczonych ABVD (HR=0,607; 95%CI: 0,414; 0,892; p=0,010). Wyniki porównania OS w grupach leczonych BrAVD i ABVD dla 8-letniego okresu obserwacji przedstawiono również na Ryc. 15.

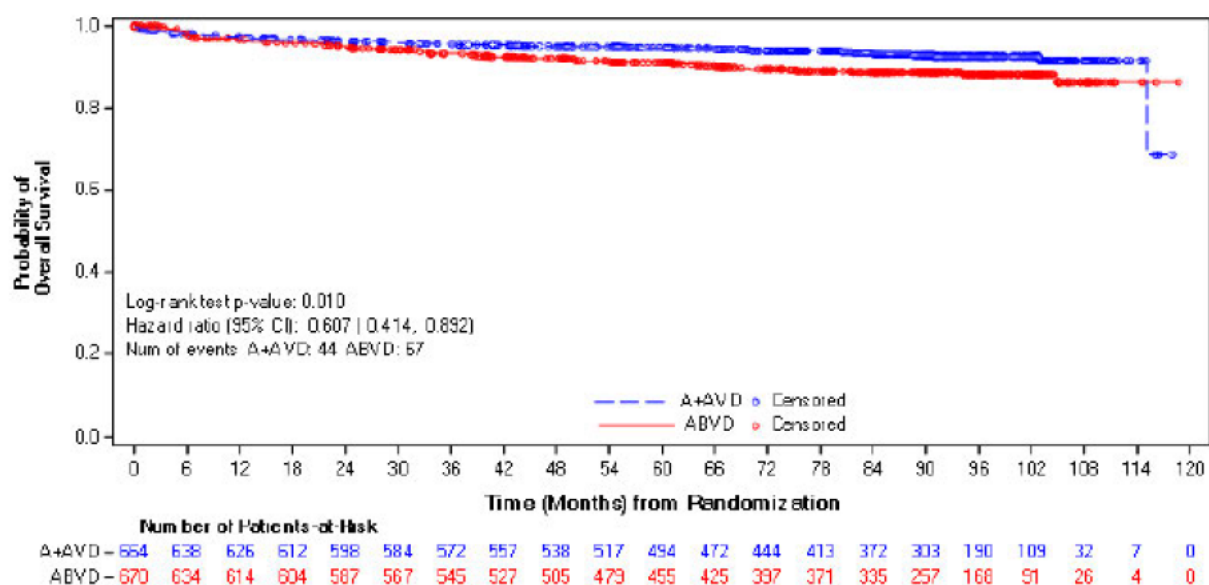
Tab. 49. Porównanie skuteczności BrAVD z ABVD w populacji pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania HL: przeżycie ogólne (OS) dla 6-letniego okresu obserwacji.

Parametr	ECHELON-1	
	BrAVD (N=664)	ABVD (N=670)
Zgony, n/N (%)	44/664 (6,6)	67/670 (10,0)
Mediana OS, m-ce (95% CI)	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)
OS w 8. roku, % (95% CI)*	92,6 (90,0; 94,5)	88,3 (85,2; 90,8)
HR (95% CI) p-value	HR=0,607 (0,414; 0,892) p=0,010	

NE- nie do oszacowania (ang. *not estimable*)

* W momencie analizy mediana obserwacji w obu grupach pacjentów wynosiła blisko 96 miesięcy

Ryc. 15. Porównanie skuteczności BrAVD z ABVD: przeżycie ogólne (OS) dla 8-letniego okresu obserwacji w populacji pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania HL (EMA 2023).



8.11.4.4 Odpowiedź na leczenie

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

W Tab. 50 przedstawiono wyniki analizy odpowiedzi na leczenie u pacjentów z HL w III lub IV stadium zaawansowania z badania ECHELON-1 (Connors 2018, EMA 2018).

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

Tab. 50. Porównanie skuteczności BrAVD z ABVD w populacji pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania HL: odpowiedź na leczenie.

Punkt końcowy	BrAVD			ABVD			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Całkowita remisja (CR) na zakończenie leczenia przypisanego w randomizacji	488	664	73,5	472	670	70,4	1,04 (0,98; 1,12) p=0,216	0,03 (-0,02; 0,08) p=0,215
Całkowita remisja (CR) na zakończenie leczenia pierwszego rzutu	488	664	73,5	474	670	70,7	1,04 (0,97; 1,11) p=0,263	0,03 (-0,02; 0,08) p=0,263
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) na zakończenie	569	664	85,7	553	670	82,5	1,04 (0,99; 1,09) p=0,115	0,03 (-0,01; 0,07) p=0,115

leczenia przypisanego w randomizacji								
Negatywne wyniki badania PET na zakończenie 2. cyklu leczenia	588	664	88,6	577	670	86,1	1,03 (0,99; 1,07) p=0,181	0,02 (-0,01; 0,06) p=0,181
Wynik skali <i>Deauville</i> * na zakończenie 2. cyklu leczenia								
1	435	664	65,5	414	670	61,8	1,06 (0,98; 1,15) p=0,158	0,04 (-0,01; 0,09) p=0,157
2	131	664	19,7	133	670	19,9	0,99 (0,80; 1,23) p=0,955	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,955
3	22	664	3,3	30	670	4,5	0,74 (0,43; 1,27) p=0,274	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,271
4	26	664	3,9	28	670	4,2	0,94 (0,56; 1,58) p=0,807	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,807
5	21	664	3,2	30	670	4,5	0,71 (0,41; 1,22) p=0,213	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,210
Wynik skali <i>Deauville</i> ≤3 na zakończenie leczenia pierwszego rzutu	570	664	85,8	551	670	82,2	1,04 (1,00; 1,09) p=0,073	0,04 (0,00; 0,08) p=0,072
Wynik skali <i>Deauville</i> ≤2 na zakończenie leczenia pierwszego rzutu	563	664	84,8	537	670	80,1	1,06 (1,01; 1,11) p=0,026	0,05 (0,01; 0,09) p=0,026

* 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 śródpierściu, wynik 3 - wychwyty w początkowym miejscu, który jest większy niż wychwyty w śródpierściu, 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

8.11.5 Bezpieczeństwo BrAVD w porównaniu z ABVD

Bezpieczeństwo schematu leczenia A (brentuksymab vedotin - Adcetris®) + AVD (doksorubicyna - A, winblastyna - V i dakarbazyna - D) (BrAVD) w leczeniu pacjentów z chłoniakiem Hodgkina oceniano na podstawie randomizowanego badania klinicznego ECHELON-1. Komparatorem w badaniu dla BrAVD był schemat leczenia ABVD (doksorubicyna - A, bleomycyna - B, winblastyna - V i dakarbazyna - D). Wyniki bezpieczeństwa zostały przedstawione dla całej populacji badania ECHELON-1 tj. dla pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w III i IV stadium zaawansowania.

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

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

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

8.11.5.1 Zdarzenie niepożądane ogółem

W Tab. 51 przedstawiono dane dotyczące porównania bezpieczeństwa BrAVD z ABVD w odniesieniu do jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia i modyfikacji dawki oraz hospitalizacji.

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

Nie odnotowano znamiennej różnicy między BrAVD a ABVD w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego oraz zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia. Leczenie BrAVD w porównaniu do ABVD wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia: zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia (RR=1,26; 95%CI: 1,18; 1,34; $p<0,001$), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem jakiegokolwiek stopnia (RR=1,03; 95%CI: 1,01; 1,06, $p=0,007$), w tym również ≥ 3 . stopnia (RR=1,34; 95%CI: 1,25; 1,45; $p<0,001$), ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=1,59; 95%CI: 1,36; 1,85; $p<0,001$), ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (RR=1,91; 95%CI: 1,58; 2,31; $p<0,001$), zdarzeń niepożądanych prowadzących do modyfikacji dawki (RR=1,44; 95%CI: 1,30; 1,59; $p<0,001$) oraz hospitalizacji (RR=1,30; 95%CI: 1,11; 1,52; $p=0,001$).

Tab. 51. Porównanie bezpieczeństwa BrAVD z ABVD w badaniu ECHELON-1: zdarzenia niepożądane ogółem.

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

8.11.5.2 Zgony

W Tab. 52 przedstawiono dane dotyczące porównania bezpieczeństwa BrAVD z ABVD w odniesieniu do wystąpienia zgonu w trakcie leczenia i zgonu w wyniku zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w trakcie 2-letniego okresu obserwacji oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w trakcie 6-letniego okresu obserwacji.

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

W trakcie 6-letniego okresu obserwacji odnotowano łącznie 39 (5,9%) zgonów w grupie BrAVD i 64 zgony w grupie ABVD (9,7%). W grupie BrAVD 32 z 39 zgonów było związanych z chłonia-

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

Tab. 52. Porównanie bezpieczeństwa BrAVD z ABVD w badaniu ECHELON-1: zgony.

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

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

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

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

8.11.5.3 Zaburzenia układu nerwowego

W Tab. 53 zestawiono częstość występowania neuropatii obwodowej, w tym obwodowej neuropatii ruchowej i obwodowej neuropatii czuciowej.

Neuropatia obwodowa wystąpiła u 67% pacjentów otrzymujących BrAVD oraz u 43% pacjentów leczonych ABVD. Leczenie BrAVD wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia neuropatii obwodowej (RR=1,54; 95%CI: 1,39; 1,70; p<0,001), w tym neuropatii obwodowej ≥3. stopnia nasilenia (RR=6,33; 95%CI: 3,39; 11,85; p<0,001), neuropatii ruchowej (RR=2,54; 95%CI: 1,68; 3,85; p<0,001) i czuciowej (RR=1,56; 95%CI: 1,41; 1,74; p<0,001), w porównaniu do ABVD. Wystąpienie neuropatii obwodowej spowodowało przerwanie leczenia u 10% pacjentów w grupie BrAVD oraz u 4% pacjentów w grupie ABVD.

W momencie przeprowadzenia oceny w 2. roku od rozpoczęcia badania u większości pacjentów (66,7%) leczonych A+ABVD, u których wystąpiła neuropatia obwodowa, doszło do ustąpienia (43,2%) lub złagodzenia jej objawów (23,5%). Z kolei w 6. roku od rozpoczęcia badania u 85,6% pacjentów, u których wystąpiła neuropatia obwodowa, doszło do ustąpienia (71,8%) lub złagodzenia jej objawów (13,8%). Szczegółowe dane odnośnie pacjentów z całkowitym ustąpieniem lub poprawą w zakresie neuropatii obwodowej w czasie 6-letniego okresu obserwacji przedstawiono w Tab. 54 oraz na Ryc. 16.

Tab. 53. Porównanie bezpieczeństwa BrAVD z ABVD w badaniu ECHELON-1: neuropatia obwodowa*.

Zdarzenie niepożądane	BrAVD			ABVD			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Neuropatia obwodowa ogółem	442	662	66,8	286	659	43,4	1,54 (1,39; 1,70) p<0,001	0,23 (0,18; 0,29) p<0,001	4,28 NNT (3,50; 5,51) NNT
Neuropatia obwodowa ≥3. stopnia	70	662	10,6	11	659	1,7	6,33 (3,39; 11,85) p<0,001	0,09 (0,06; 0,11) p<0,001	11,23 NNT (8,74; 15,71) NNT
Neuropatia obwodowa ruchowa†	74	662	11,2	29	659	4,4	2,54 (1,68; 3,85) p<0,001	0,07 (0,04; 0,10) p<0,001	14,75 NNT (10,37; 25,56) NNT
Neuropatia obwodowa czuciowa††	429	662	64,8	273	659	41,4	1,56 (1,41; 1,74) p<0,001	0,23 (0,18; 0,29) p<0,001	4,28 NNT (3,50; 5,51) NNT

* określona na podstawie standardowego zapytania MedDRA

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

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

Tab. 54. Porównanie bezpieczeństwa BrAVD z ABVD w badaniu ECHELON-1: ustąpienie lub złagodzenie neuropatii obwodowej w 2., 3., 5. i 6. roku obserwacji.

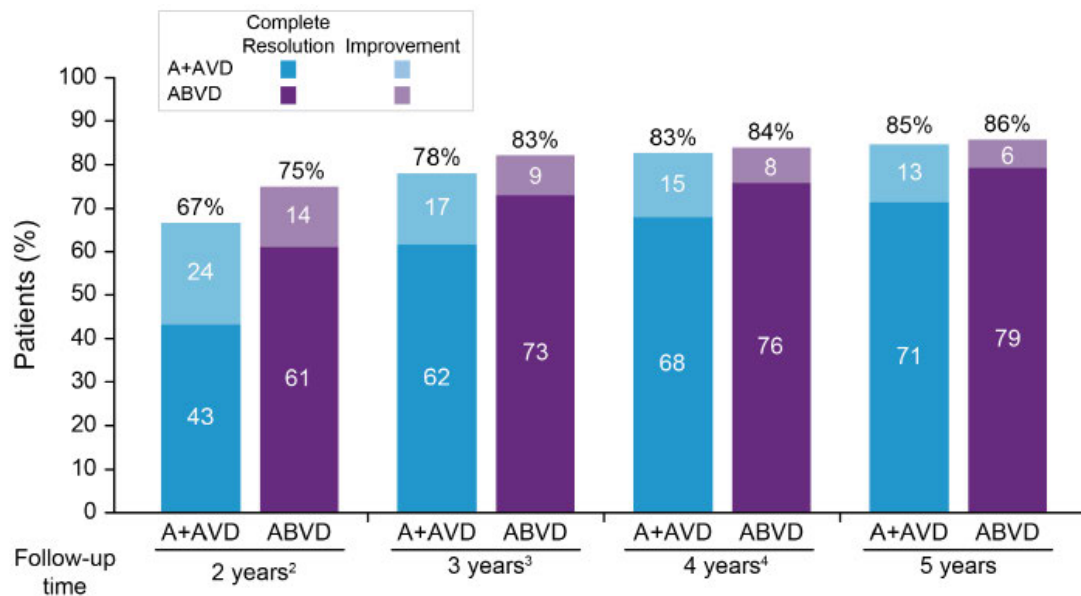
Zdarzenie niepożądane	BrAVD			ABVD		
	n	N	%	n	N	%
2. rok obserwacji (Connors 2018)						
Ustąpienie neuropatii obwodowej	191	442	43,2	174†	286	60,8
Złagodzenie objawów neuropatii obwodowej	104	442	23,5	40†	286	14,0
Trwająca neuropatia obwodowa	251	662	37,9	112	659	17,0
3. rok obserwacji (Straus 2020)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

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

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

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

Ryc. 16. Odsetki pacjentów z całkowitym ustąpieniem lub poprawą w zakresie neuropatii obwodowej w czasie 6-letniego okresu obserwacji (Straus 2021).



8.11.5.4 Zaburzenia krwi i układu chłonnego

W Tab. 55 zestawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami krwi i układu chłonnego, wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów.

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

Dyskusja z niezależnym komitetem monitorującym dane i bezpieczeństwo badania (po zakończeniu 75% rejestracji) doprowadziła do zalecenia pierwotnej profilaktyki ze wspomaganie czynnikiem wzrostu (G-CSF), dla pacjentów, którzy nie zostali dotąd włączeni i którzy otrzymają schemat leczenia BrAVD, ze względu na częstsze występowanie gorączki neutropenicznej w tej grupie. W grupie BrAVD częstość występowania gorączki neutropenicznej była mniejsza wśród 83 pacjentów, którzy otrzymywali pierwotną profilaktykę G-CSF (zdefiniowaną jako stosowanie G-CSF do 5. dnia leczenia) i dotyczyła 1,2% pacjentów w porównaniu z 20,6% (119 z 579). Szczegóły dotyczące wpływu profilaktyki ze wspomaganie G-CSF na bezpieczeństwo terapii przedstawiono w podr. 8.11.5.7.

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

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między BrAVD i ABVD w zakresie ryzyka wystąpienia zmniejszenia liczby neutrofili.

Tab. 55. Porównanie bezpieczeństwa BrAVD z ABVD w badaniu ECHELON-1: zaburzenia krwi i układu chłonnego.

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

8.11.5.5 Zakażenia i zarażenia

W Tab. 56 zestawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów.

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

pacjentów] w porównaniu z 18% [107 z 579 pacjentów]). Szczegóły dotyczące wpływu profilaktyki ze wspomaganie G-CSF na bezpieczeństwo terapii przedstawiono w podr. 8.11.5.7.

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

Tab. 56. Porównanie bezpieczeństwa BrAVD z ABVD w badaniu ECHELON-1: zakażenia i zarażenia.

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

8.11.5.6 Pozostałe częste zdarzenia niepożądane

W Tab. 57 zestawiono pozostałe częste zdarzenia niepożądane tj. występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z badanych grup, wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów.

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

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

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

W zakresie pozostałych analizowanych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano znamiennej różnicy między leczeniem BrAVD i ABVD.

Tab. 57. Porównanie bezpieczeństwa BrAVD z ABVD w badaniu ECHELON-1: pozostałe częste zdarzenia niepożądane (u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z badanych grup).

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

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

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

8.11.5.7 Wpływ profilaktyki ze wspomaganie G-CSF na bezpieczeństwo terapii

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

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

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

W grupie pacjentów leczonych BrAVD częstość występowania gorączki neutropenicznej była mniejsza wśród 83 pacjentów, którzy otrzymywali pierwotną profilaktykę G-CSF (zdefiniowaną jako stosowanie G-CSF do 5. dnia leczenia) i dotyczyła 1,2% pacjentów w porównaniu z 20,6% (119 z 579). Występowanie zakażeń i zarażeń pasożytniczych ≥ 3 . stopnia było również niższe wśród pacjentów, którzy otrzymywali profilaktykę G-CSF w porównaniu do pacjentów, którzy jej nie otrzymywali (11% [9 z 83 pacjentów] w porównaniu z 18% [107 z 579 pacjentów]). Szczegóły przedstawiono w Tab. 58.

Tab. 58. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych u pacjentów, którzy otrzymali i tych, którzy nie otrzymali profilaktyki pierwotnej ze wspomaganie czynnikiem wzrostu (G-CSF) w badaniu ECHE-LON-1.

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

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

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

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

8.12Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 31.03.2025 rok
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdział 4.2
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdziały 4.2.1.4 i 8.11.3.3
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.2.1
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi	Dobór komparatorów opisany w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdziały 4.2 i 8.11.2
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdziały 4.2.1 i 8.11.3
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdziały 4.4 i 4.5
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 4.6
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	

Spis rycin

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych brentuksymabu vedotin w schemacie BrECADD włączonych do opracowania (PRISMA).	22
Ryc. 2. Porównanie skuteczności BrECADD z eBEACOPP: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla mediany 48 miesięcy obserwacji w populacji ITT badania HD21 (Borchmann 2024).	37
Ryc. 3. Porównanie skuteczności BrECADD z eBEACOPP: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla mediany 48 miesięcy obserwacji - analiza subpopulacji z badania HD21 (Borchmann 2024).	38
Ryc. 4. Porównanie skuteczności BrECADD z eBEACOPP: przeżycie ogólne (OS) dla mediany 48 miesięcy obserwacji w populacji ITT badania HD21 (Borchmann 2024).	39
Ryc. 5. Porównanie bezpieczeństwa BrECADD z eBEACOPP: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - analiza subpopulacji z badania HD21 (Borchmann 2024).	47
Ryc. 6. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem brentuksymabem vedotin odnotowane w systemie FAERS (FAERS data).	56
Ryc. 7. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych brentuksymabu vedotin w schemacie BrAVD włączonych do opracowania (PRISMA).	83
Ryc. 8. Porównanie skuteczności BrAVD z ABVD: zmodyfikowane przeżycie wolne od progresji choroby (mPFS) wg NKO dla 2-letniego okresu obserwacji w populacji pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania HL (Connors 2018).	93
Ryc. 9. Porównanie skuteczności BrAVD z ABVD: zmodyfikowane przeżycie wolne od progresji choroby (mPFS) wg oceny badacza dla 2-letniego okresu obserwacji w populacji pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania HL (Connors 2018).	94
Ryc. 10. Porównanie skuteczności BrAVD z ABVD: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla 3-letniego okresu obserwacji w populacji pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania HL (Straus 2020).	96
Ryc. 11. Porównanie skuteczności BrAVD z ABVD: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla 5-letniego czasu obserwacji w populacji pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania HL (Straus 2021).	97
Ryc. 12. Porównanie skuteczności BrAVD z ABVD: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla 6-letniego czasu obserwacji w populacji pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania HL (Ansell 2022).	98
Ryc. 13. Porównanie skuteczności BrAVD z ABVD: przeżycie ogólne (OS) dla 2-letniego okresu obserwacji w populacji pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania HL (Connors 2018).	99
Ryc. 14. Porównanie skuteczności BrAVD z ABVD: przeżycie ogólne (OS) dla 2-letniego okresu obserwacji w populacji pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania HL (Ansell 2022).	100
Ryc. 15. Porównanie skuteczności BrAVD z ABVD: przeżycie ogólne (OS) dla 8-letniego okresu obserwacji w populacji pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania HL (EMA 2023).	102
Ryc. 16. Odsetki pacjentów z całkowitym ustąpieniem lub poprawą w zakresie neuropatii obwodowej w czasie 6-letniego okresu obserwacji (Straus 2021).	108

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	14
Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.	16
Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).	18
Tab. 4. Charakterystyka badania pierwotnego HD21 włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina.	25
Tab. 5. Charakterystyka badania pierwotnego HD21 włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina – cd.	25
Tab. 6. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego HD21 włączonego do analizy.	27
Tab. 7. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego HD21 włączonego do analizy.	27
Tab. 8. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z badania pierwotnego HD21 zakwalifikowanego do analizy.	28
Tab. 9. Charakterystyka pacjentów z badania HD21 (populacja ITT).	29
Tab. 10. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy.	30
Tab. 11. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy.	32
Tab. 12. Porównanie badań BrECADD z BrAVD włączonych do niniejszej analizy.	34
Tab. 13. Porównanie skuteczności BrECADD z eBEACOPP w populacji ITT badania HD21: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg NKO dla mediany 48 miesięcy obserwacji.	37
Tab. 14. Porównanie skuteczności BrECADD z eBEACOPP w populacji ITT badania HD21: przeżycie ogólne (OS) dla mediany 48 miesięcy obserwacji.	39
Tab. 15. Przyczyny zgonów odnotowanych w badaniu HD21.	39
Tab. 16. Zestawienie wyników skuteczności BrECADD z BrAVD w leczeniu zaawansowanego chłoniaka Hodgkina.	42
Tab. 17. Porównanie bezpieczeństwa BrECADD z eBEACOPP w badaniu HD21: zachorowanie związane z leczeniem oraz najczęściej występujące zdarzenia niepożądane.	44
Tab. 18. Porównanie długoterminowego bezpieczeństwa BrECADD z eBEACOPP w badaniu HD21: zachorowanie związane z leczeniem oraz najczęściej występujące zdarzenia niepożądane odnotowane po 12 miesiącach od zakończenia leczenia.	48
Tab. 19. Porównanie bezpieczeństwa BrECADD z eBEACOPP w badaniu HD21: leczenie pełną dawką w 4. lub 6. cyklu (w zależności od wyniku badania PET-2).	51
Tab. 20. Porównanie bezpieczeństwa BrECADD z eBEACOPP w badaniu HD21: nowotwory wtórne.	52
Tab. 21. Porównanie bezpieczeństwa BrECADD z eBEACOPP w badaniu HD21: przywrócenie funkcji gonad.	52

Tab. 22. Zestawienie wyników bezpieczeństwa BrECADD z BrAVD w leczeniu zaawansowanego chłoniaka Hodgkina.	54
Tab. 23. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianej interwencji raportowanych przez WHO (stan na marzec 2025, VigiBase 2025).....	56
Tab. 24. Wpływ zdarzeń związanych z leczeniem na globalny stan zdrowia i funkcjonowanie po zakończeniu leczenia.	68
Tab. 25. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w leczeniu chłoniaka Hodgkina w bazie Medline (PubMed) na dzień 31.03.2025.	73
Tab. 26. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w leczeniu chłoniaka Hodgkina w bazie Embase na dzień 31.03.2025.	73
Tab. 27. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w leczeniu chłoniaka Hodgkina w bazie Cochrane na dzień 31.03.2025.	74
Tab. 28. Ocena opracowań wtórnych wg kryteriów Cook’a (Cook 1997).....	74
Tab. 29. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.	74
Tab. 30. Pięciostopniowa skala Deauville stosowana w ocenie badania PET/TK (NCCN 2025).....	80
Tab. 31. Charakterystyka badania pierwotnego ECHELON-1 włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina.	85
Tab. 32. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina – cd.....	85
Tab. 33. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego ECHELON-1 włączonego do analizy.	87
Tab. 34. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego ECHELON-1 włączonego do analizy.	87
Tab. 35. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z badania pierwotnego ECHELON-1 zakwalifikowanego do analizy.....	88
Tab. 36. Charakterystyka pacjentów z badania ECHELON-1 (populacja ITT).....	89
Tab. 37. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu klinicznym ECHELON-1 zakwalifikowanym do analizy.	90
Tab. 38. Zestawienie punktów końcowych badania ECHELON-1 włączonego do analizy.	91
Tab. 39 Porównanie skuteczności BrAVD z ABVD w populacji pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania HL: zmodyfikowane przeżycie wolne od progresji choroby (mPFS) wg NKO dla 2-letniego okresu obserwacji.....	93
Tab. 40 Porównanie skuteczności BrAVD z ABVD w populacji pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania HL: zmodyfikowane przeżycie wolne od progresji choroby (mPFS) wg oceny badacza dla 2-letniego okresu obserwacji.	94
Tab. 41 Porównanie skuteczności BrAVD z ABVD w populacji pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania HL: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg badacza dla 2-letniego okresu obserwacji.	95

Tab. 42. Porównanie skuteczności BrAVD z ABVD w populacji pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania HL: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg badaczy dla 3-letniego okresu obserwacji.	95
Tab. 43. Porównanie skuteczności BrAVD z ABVD w populacji pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania HL: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg badaczy dla 5-letniego okresu obserwacji.	96
Tab. 44. Porównanie skuteczności BrAVD z ABVD w populacji pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania HL: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg badaczy dla 6-letniego okresu obserwacji.	97
Tab. 45. Porównanie skuteczności BrAVD z ABVD w populacji pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania HL: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg badaczy dla 7-letniego okresu obserwacji.	98
Tab. 46. Porównanie skuteczności BrAVD z ABVD w populacji pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania HL: przeżycie ogólne (OS) dla 2-letniego okresu obserwacji.	99
Tab. 47. Porównanie skuteczności BrAVD z ABVD w populacji pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania HL: przeżycie ogólne (OS) dla 6-letniego okresu obserwacji.	100
Tab. 48. Porównanie skuteczności BrAVD z ABVD w populacji pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania HL: przeżycie ogólne (OS) dla 7-letniego okresu obserwacji.	101
Tab. 49. Porównanie skuteczności BrAVD z ABVD w populacji pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania HL: przeżycie ogólne (OS) dla 6-letniego okresu obserwacji.	101
Tab. 50. Porównanie skuteczności BrAVD z ABVD w populacji pacjentów w III lub IV stadium zaawansowania HL: odpowiedź na leczenie.	102
Tab. 51. Porównanie bezpieczeństwa BrAVD z ABVD w badaniu ECHELON-1: zdarzenia niepożądane ogółem.	105
Tab. 52. Porównanie bezpieczeństwa BrAVD z ABVD w badaniu ECHELON-1: zgony.	106
Tab. 53. Porównanie bezpieczeństwa BrAVD z ABVD w badaniu ECHELON-1: neuropatia obwodowa*.	107
Tab. 54. Porównanie bezpieczeństwa BrAVD z ABVD w badaniu ECHELON-1: ustąpienie lub złagodzenie neuropatii obwodowej w 2., 3., 5. i 6. roku obserwacji.	107
Tab. 55. Porównanie bezpieczeństwa BrAVD z ABVD w badaniu ECHELON-1: zaburzenia krwi i układu chłonnego.	109
Tab. 56. Porównanie bezpieczeństwa BrAVD z ABVD w badaniu ECHELON-1: zakażenia i zarażenia.	110
Tab. 57. Porównanie bezpieczeństwa BrAVD z ABVD w badaniu ECHELON-1: pozostałe częste zdarzenia niepożądane (u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z badanych grup).	111
Tab. 58. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych u pacjentów, którzy otrzymali i tych, którzy nie otrzymali profilaktyki pierwotnej ze wspomaganie czynnikiem wzrostu (G-CSF) w badaniu ECHELON-1.	114

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. sierpień 2016
- APD** ██████████ Adcetris® w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IIB, III lub IV stadium zaawansowania. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2025.
- Ansell 2022** Ansell SM, Radford J, Connors JM, et al. Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 387(4): 310-320.
- Ansell 2024** Ansell SM, Straus DJ, Connors JM et al. Seven-year overall survival analysis from ECHELON-1 study of A+AVD versus ABVD in patients with previously untreated stage III/IV classical Hodgkin lymphoma. *HEMATOLOGIC MALIGNANCIES—LYMPHOMA AND CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA*; Poster Session 7053.
- Borchmann 2024** Borchmann P, Ferdinandus J Schneider G e al. 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.
- Chpl Adcetris®** Charakterystyka Produktu Leczniczego Adcetris. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/adcetris>
- Cochrane Handbook** Narzędzie Cochrane Collaboration służące do oceny ryzyka błędu systematycznego. Podręcznik Cochrane <http://handbook.cochrane.org/> , rozdział 8.5, dostęp: 06.10.2017
- Cook 1997** Cook DJ, Greengold NL, Ellrodt AG, Weingarten SR. The Relation between Systematic Reviews and Practice Guidelines. *Ann Intern Med* 1997;127:210-6.
- Connors 2018** Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al; ECHELON-1 Study Group. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018 Jan 25;378(4):331-344. doi: 10.1056/NEJMoa1708984. Epub 2017 Dec 10. Erratum in: *N Engl J Med*. 2018 Mar 1;378(9):878.
- EMA 2019** EMA Assessment report. Adcetris. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 13 December 2018. EMA/6661/2019.
- EMA 2023** EMA Assessment report. Adcetris. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 14 September 2023. EMA/CHMP/440104/2023.
- FEARS** <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> [dostęp: 01.04.2025]
- FEARS data** <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 01.04.2025]
- Hutchings 2021** Hutchings M, Radford J, Ansell SM, et al. Brentuximab vedotin plus doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine in patients with advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma: A prespecified subgroup analysis of high-risk patients from the ECHELON-1 study. *Hematol Oncol*. 2021 Apr;39(2):185-195.
- NCCN 2025** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Hodgkin Lymphoma. Version 2.2025 – January 30, 2025
- PRISMA** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000100.
- Rozporządzenie MZ 2021** Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny

	zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Straus 2020	Straus DJ, Długosz-Danecka M, Alekseev S, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III/IV classical Hodgkin lymphoma: 3-year update of the ECHELON-1 study. <i>Blood</i> . 2020 Mar 5;135(10):735-742.
Straus 2021	Straus DJ, Długosz-Danecka M, Connors JM, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. <i>Lancet Haematol</i> . 2021 Jun;8(6):e410-e421. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00102-2. Erratum in: <i>Lancet Haematol</i> . 2022 Feb;9(2):e91.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
VigiBase 2023	https://www.vigiaccess.org/ [dostęp: 01.04.2025]