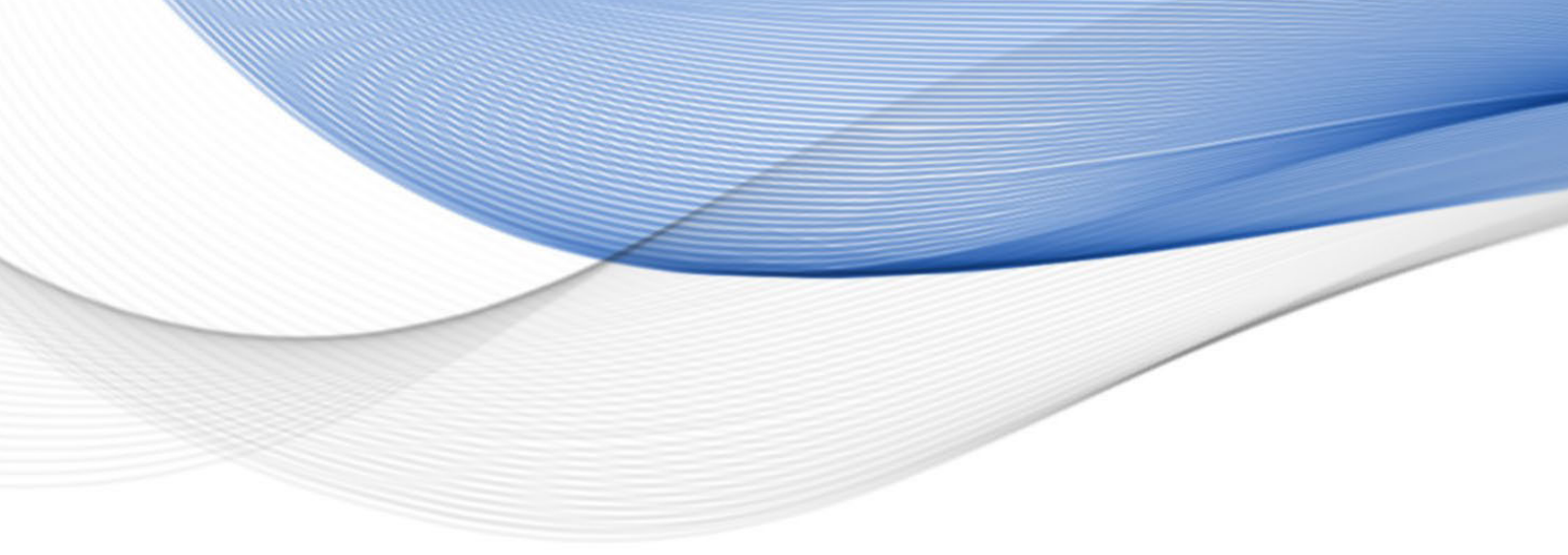




Adcetris® w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IIB, III lub IV stadium zaawansowania

Odpowiedź na pismo
nr DRe.423.1.4.2025.4.EW

Warszawa, 2025

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z o.o.
ul. Mickiewicza 12 lok. 2A
01-517 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Spis treści

Spis treści.....	3
Uwagi do całości analiz.....	4
Uwaga 1.	7
Uwaga 2.	15
Uwaga 3.	16
Uwaga 4.	17
Uwaga 5.	18
Uwaga 6.	20
Uwaga 7.	22
Uwaga 8.	27
Uwaga 9.	30
Uwaga 10.	33
Uwaga 11.	34
Uwaga 12.	35
Uwaga 13.	36
Uwaga 14.	37
Uwaga 15.	38
Prośba 1	39
Prośba 2	40
Bibliografia	68

Uwagi do całości analiz

„Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. precyzują, że komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być właśnie istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Jednocześnie o doborze komparatorów dla ocenianej technologii decyduje jej pozycjonowanie w ścieżce terapeutycznej.

W analizach dla wnioskowanej technologii stosowanej w stadium IIB zaawansowania choroby z czynnikami ryzyka przyjęto jako komparator schemat eBEACOPP eskalowany, natomiast w stadium III i IV schemat BrAVD. Warto jednak zauważyć, że zgodnie z polską edycją wytycznych NCCN (czerwiec 2025)¹, w praktyce klinicznej stosowane są także inne opcje terapeutyczne.

W stadium IIB, oprócz wnioskowanej technologii oraz schematu eBEACOPP, wytyczne wskazują również schematy ABVD i BrAVD, które są refundowane i dostępne w Polsce. Z kolei w stadium III i IV, obok wnioskowanej technologii oraz schematu BrAVD, w wytycznych jako jedną z opcji leczenia uwzględniono także schemat ABVD.

Należy zaznaczyć, że w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r.2 przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, zawiera: 1) porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi (...) stąd oceniana technologia medyczna powinna zostać porównana ze wszystkimi powszechnie stosowanymi opcjami terapeutycznymi.

Tym samym komparatory przyjęte w analizach (APD, AKL, AE oraz BIA) nie odzwierciedlają w pełni terapii stosowanych zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Proszę o aktualizację przedstawionych analiz, z uwzględnieniem komparatorów odzwierciedlających rzeczywistą praktykę kliniczną oraz aktualne wytyczne kliniczne.

Biorąc pod uwagę powyższe analizy nie spełniają następujących wymagań: § 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia, § 5 ust. 2 pkt 1-6 Rozporządzenia, § 6 ust. 1 pkt 3-6 Rozporządzenia.

Proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoekonomicznych tak, aby odpowiadały aktualnej praktyce medycznej, a także zachowywały spójność w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności oraz bezpieczeństwa, w zakresie komparatorów i kosztów.”

Odpowiedź:

W ramach złożonych analiz, dla wnioskowanej technologii stosowanej w populacji chorych w stadium IIB zaawansowania choroby z czynnikami ryzyka, przyjęto jako komparator schemat BEACOPP eskalowany. W stadium III i IV HL, jako komparator dla schematu BrECADD przyjęto schemat BrAVD. Należy podkreślić, że wyboru komparatorów dla wnioskowanej technologii dokonano na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Dane te zostały zebrane podczas spotkania we Wrocławiu, które odbyło się 10.04.2025 roku. Listę ekspertów, którzy wzięli udział w spotkaniu przedstawiono w odpowiedzi na Uwagę 15.

Zgodnie z treścią uwagi, wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania schematu ABVD oraz schematu BrAVD w stadium IIB choroby, a także schematu ABVD w stadium III i IV zaawansowania HL.

Obecnie schemat BrAVD stosowany jest w ramach programu lekowego B.77 „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”. Należy podkreślić, że zgodnie ze szczegółowymi kryteriami kwalifikacji do terapii I linii, schemat BrAVD stosowany jest u chorych z rozpoznaniem chłoniaka Hodgkina w III lub IV stadium zaawansowania (Obwieszczenie MZ).

Należy również podkreślić, że schemat ABVD, mimo iż stanowi standardową chemioterapię pierwszej linii w leczeniu zaawansowanego chłoniaka Hodgkina, zapewniając długotrwałą odpowiedź u 70-80% pacjentów, to u około 30-40% chorych dochodzi jednak do progresji lub nawrotu choroby, a część pacjentów wykazuje ograniczoną skuteczność leczenia w późniejszych stadiach (Gisselbrecht 2013). Dostępne analizy retrospektywne wskazują, że u chorych w stadiach zaawansowanych leczonych ABVD z PET2(+) ryzyko niepowodzenia jest bardzo wysokie (72-87%). Wczesna eskalacja leczenia za pomocą eBEACOPP pozwala w tej niekorzystnej rokowniczo grupie na uzyskanie PFS powyżej 60%. Rokowanie u chorych PET2(+), którzy mieliby kontynuować leczenie ABVD, jest na tyle złe, że uzasadnia rozważenie chemioterapii eskalującej. W metaanalizie obejmującej ponad 10 tys. pacjentów wykazano, że w leczeniu pierwszej linii zaawansowanych postaci HL, eBEACOPP wykazuje przewagę nad ABVD w odniesieniu do OS chorych (PTOK 2020).

W ramach przeglądu literatury odnaleziono dane wskazujące na korzyści wynikające ze stosowania schematu BEACOPP w porównaniu do schematu ABVD co potwierdza zasadność wyboru jako komparatora schematu BEACOPP w porównaniu do schematu ABVD i jest spójne z uzyskaną opinią ekspertów klinicznych.

W badaniu Lin 2024 porównano skuteczność i bezpieczeństwo chemioterapii z zastosowaniem schematu ABVD ze schematem BEACOPP w leczeniu zaawansowanego stadium chłoniaka Hodgkina. Do wielośrodkowego, randomizowanego badania włączano pacjentów spełniających następujące kryteria: nowo rozpoznany klasyczny chłoniak Hodgkina potwierdzony badaniem histopatologicznym, wiek 18-65 lat, stadium IIB, III lub IV według klasyfikacji Ann Arbor, status sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤ 2 oraz przewidywany czas przeżycia > 3 miesięcy. W analizie skuteczności stwierdzono, że pacjenci z zaawansowanym chłoniakiem Hodgkina leczeni standardowym schematem BEACOPP, po czterech cyklach osiągnęli istotnie wyższy odsetek całkowitej odpowiedzi w porównaniu do pacjentów leczonych schematem ABVD ($p = 0,01$). Po ośmiu cyklach chemioterapii skuteczność schematu BEACOPP była porównywalna ze schematem ABVD w leczeniu zaawansowanej postaci choroby. Odnotowana częstość i nasilenie działań niepożądanych były wyższe w grupie pacjentów leczonych schematem BEACOPP w porównaniu do chorych leczonych schematem ABVD. Większość raportowanych działań niepożądanych była możliwa do opanowania, nie powodowała poważnych konsekwencji i ustępowała po zakończeniu leczenia (Lin 2024).

Przegląd systematyczny Dalal 2020 przeprowadzono w celu zebrania dowodów dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności schematów ABVD, BEACOPP oraz BrAVD w leczeniu zaawansowanego stadium chłoniaka Hodgkina. Kryteria kwalifikacji obejmowały pacjentów z nowo zdiagnozowanym zaawansowanym stadium chłoniaka Hodgkina zdefiniowanym jako stadium IIB, III i IV. Pacjenci mogli być leczeni schematami chemioterapii z radioterapią lub

bez niej. W wyniku systematycznego przeglądu literatury zidentyfikowano 62 randomizowane badania kliniczne oraz 42 badania nierandomizowane. Odnotowane 5-letnie wskaźniki przeżycia całkowitego dla schematu ABVD i BEACOPP wynosiły odpowiednio 60-97% i 84-99%. 5-letnie wskaźniki przeżycia wolnego od choroby wynosiły 58-81% dla schematu ABVD i 83-96% dla schematu BEACOPP (Dalal 2020).

Przegląd systematyczny Cochrane przeprowadzony przez *Skoetz i wsp.* wykonano w celu określenia zalet i wad chemioterapii z zastosowaniem eskalowanego schematu BEACOPP w porównaniu do chemioterapii z zastosowaniem schematu ABVD w leczeniu chłoniaka Hodgkina we wczesnym stadium niekorzystnym lub w stadium zaawansowanym. Do przeglądu kwalifikowano badania dotyczące mężczyzn i kobiet z wcześniej nieleczonym, histologicznie potwierdzonym rozpoznaniem chłoniaka Hodgkina. Za pacjentów we wczesnym stadium niekorzystnym uznano osoby z HL w stopniu I/II według klasyfikacji Ann Arbor z czynnikami ryzyka, natomiast za pacjentów w stadium zaawansowanym – osoby w stopniu III/IV, niezależnie od czynników ryzyka. Ostatecznie do przeglądu włączono pięć badań obejmujących 3 427 chorych. W ramach przeprowadzonego przeglądu wykazano, że eskalowany schemat BEACOPP wpływa na wydłużenie OS (HR=0,74; 95% CI: 0,57; 0,97) oraz wydłużenie PFS (HR=0,54; 95% CI: 0,45; 0,64) (Skoetz 2017).

Do chwili obecnej terapia brentuksymabem vedotin (Adcetris®) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w skojarzeniu z etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dakarbazyną i deksametazonem (BrECADD) stanowiła przedmiot oceny AOTMiT w 2024 roku. Agencja przygotowała wówczas opracowanie własne na potrzeby oceny zasadności finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Przedmiot zlecenia stanowiło przygotowanie materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.77. „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”, dotyczących zastosowania substancji czynnej brentuksymab vedotin we wskazaniu pozarejestacyjnym - leczenie brentuksymabem vedotin w skojarzeniu z etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dakarbazyną i deksametazonem (BrECADD) w 1. linii leczenia dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczonym chłoniakiem Hodgkina w III lub IV stadium zaawansowania. W ramach przedstawionej w raporcie analizy wpływu na budżet wskazano, że aktualnie w ramach PL, w populacji docelowej (I linia leczenia zaawansowanego Chłoniaka Hodgkina) jest refundowany schemat BrAVD. W związku z czym w ramach BIA porównano koszty zastosowania schematu BrECADD i schematu BrAVD (Zlecenie 203/2024). Założenie przyjęte w ramach raportu Agencji jest spójne z założeniami prezentowanymi w złożonych analizach.

W poprzednich wnioskach dla preparatu Adcetris, schemat ABVD stanowił komparator dla schematu BrAVD. Opinia ekspertów klinicznych prezentowana w AWA do wniosków wskazuje, że schemat BrAVD zastąpi schemat ABVD (opinia prof. Wojciecha Jurczaka) lub jego udziały w rynku będą niewielkie i wyniosą od 8% (opinia prof. Jana Macieja Zaucha) do maksymalnie 30% (opinia prof. Lidii Gil) (Zlecenie 37/2024, Tabela 17; Zlecenie 59/2024, Tabela 13) co potwierdza zasadność wybranych komparatorów w ramach niniejszego wniosku.

Uwaga 1.

„Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Proszę o aktualizację analiz w zakresie wytycznych klinicznych opublikowanych przed datą złożenia wniosku: polska adaptacja wytycznych NCCN, szkocki konsensus CMG, wytyczne BSH 2025.

Ponadto zwracam się z prośbą o uwzględnienie w analizach wytycznych klinicznych ESMO 2025 opublikowanych po dacie złożenia wniosku. Proszę też o uwzględnienie publikacji Allen 2020, Evens 2018 i Evens 2022, które zostały odrzucone ze względu na to, że obejmowały wyłącznie podgrupę osób starszych. Należy zauważyć, że wniosek dla leku Adcetris dotyczy rozszerzenia refundacji na populację pacjentów w IIB stadium zaawansowania w wieku powyżej 18 r.ż. oraz pacjentów w III i IV stadium zaawansowania w wieku powyżej 60 lat, a więc obejmuje także pacjentów w wieku 60+.”

Odpowiedź:

Wytyczne kliniczne, które nie zostały zawarte w złożonej Analizie Problemu Decyzyjnego, zostały opisane w tabeli poniżej (Tab. 1).

Tab. 1 Przegląd rekomendowanych interwencji w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w stadium IIB z czynnikami ryzyka, stadium III lub IV stadium zaawansowania wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ESMO 2025 (Europa)	Wszyscy pacjenci powinni być, jeśli to możliwe, rozważani do udziału w badaniach klinicznych [V, B]. <u>Stadium IIB z czynnikami ryzyka (choroba pozawęzłowa i/lub duża masa śródpiersiowa), stadium III i IV:</u> • Pacjenci ≤60 lat, sprawni, powinni być leczeni 2 cyklami BrECADD [I, A; zatwierdzone przez EMA, niezatwierdzone przez FDA], następnie iPET [I, A]. ○ iPET negatywne (DS1-3) → podać 2 dodatkowe cykle BrECADD [I, A]. ○ iPET pozytywne (DS4-5) → podać 4 dodatkowe cykle BrECADD [I, A]. ○ Pacjenci z PET-dodatnią chorobą po zakończeniu chemio-terapii → ISRT [III, A]. ○ Pacjenci z PET-ujemną chorobą po zakończeniu chemio-terapii → nie wymaga się dalszego leczenia [I, A]. ○ Podejście to można rozważyć u bardzo sprawnych pacjentów 61-75 lat, indywidualnie [III, B]. • 6 cykli nivolumab (Nivo)-AVD jest alternatywną opcją dla pacjentów ≤60 lat i preferowaną dla pacjentów 60-80 lat [I, A; FDA zatwierdzone, niezatwierdzone przez EMA]. • Pacjenci ≤60 lat mogą być leczeni BV-AVD, jeśli Nivo-AVD jest niedostępny, a BrECADD jest klinicznie niewskazany [I, A].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Jeśli BV i inhibitory PD-1 są niedostępne, standardowymi opcjami leczenia są ABVD [I, A] lub eBEACOPDac [IV, B], w zależności od tolerancji.
BSH 2025 (Wlk. Bryt.)	<u>Niekorzystna wczesna postać choroby</u> - Wczesna niekorzystna choroba: 2 cykle eBEACOPP + 2 cykle ABVD → PET. PET pozytywny → radioterapia (1A). - Wczesna niekorzystna choroba: alternatywnie 2 cykle ABVD → iPET. iPET-negatywny: 1-2 kolejne cykle ABVD + radioterapia lub łącznie 6 cykli chemioterapii, ostatnie 4 cykle AVD bez radioterapii (1A). - Wczesne stadium + PET pozytywny po 2 cyklach ABVD: rozważyć 2 cykle eBEACOPP + radioterapia (1A). - DS1-3 uznaje się za kompletną odpowiedź metaboliczną (CMR, 1B). <u>Zaawansowana postać choroby</u> - Dorośli pacjenci do 60. roku życia z zaawansowanym stadium HL powinni być leczeni początkowo schematem ABVD lub eBEACOPP, z wykonaniem iPET po dwóch cyklach (1A). - Wybór między ABVD a eBEACOPP zależy od różnych czynników, w szczególności od indywidualnego profilu ryzyka pacjenta oraz jego opinii na temat równowagi między toksycznością a skutecznością schematów (2B). - U pacjentów leczonych ABVD, jeśli iPET jest negatywne (DS1-3), należy pominąć bleomycynę w pozostałych czterech cyklach leczenia (1A). - U pacjentów leczonych ABVD, którzy mają iPET-negatywne (DS1-3) wyniki, korzyści z radioterapii są niepewne, ale można ją rozważyć (2B). - U pacjentów leczonych ABVD, jeśli iPET jest pozytywny (DS4-5) bez progresji, należy rozważyć intensyfikację leczenia do czterech cykli eBEACOPP (1B). - U pacjentów leczonych ABVD, których iPET jest pozytywny (DS4-5), należy rozważyć radioterapię po zakończeniu leczenia (2B). - U pacjentów leczonych eBEACOPP, jeśli iPET jest negatywny (DS1-3), należy podać tylko dwa dalsze cykle eBEACOPP, lub alternatywnie można deeskalować leczenie do ABVD × 4, bez konieczności konsolidacji radioterapią (1A). - U pacjentów leczonych eBEACOPP, jeśli iPET jest pozytywny (DS4-5), pacjenci powinni ukończyć łącznie sześć cykli eBEACOPP (1A). - U pacjentów rozważanych do leczenia eBEACOPP, zamiana prokarbazyny na dakarbazynę jest uzasadniona (2B). - U wszystkich pacjentów z iPET pozytywnym (DS4-5) należy wykonać PET po zakończeniu leczenia; jeśli wynik jest dodatni, pacjenci powinni zostać rozważeni do biopsji lub badań kontrolnych i/lub radioterapii, w zależności od sytuacji klinicznej i dyskusji w zespole MDT (1B). - Pacjenci, u których wystąpi progresja choroby w trakcie leczenia, powinni być rozważeni do intensyfikacji leczenia z przeszczepem (patrz oddzielne wytyczne) (1A).
NCCN 2025 (USA, polska adaptacja)	<u>Zasady opieki onkologicznej:</u> Standardy opieki opierają się na najlepszych, udokumentowanych wynikach leczenia. Zawsze zalecana jest opieka wielodyscyplinarna.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Opóźnienia w leczeniu zmniejszają jego skuteczność, dlatego należy podejmować działania mające na celu przyspieszenie diagnostyki i skierowań, aby skrócić czas oczekiwania na rozpoczęcie terapii. <u>Ważne uwagi:</u> - Wszyscy pacjenci odniosą korzyść z opinii zespołu wielodyscyplinarnego (w tym radioterapeuty) przed podjęciem ostatecznych decyzji terapeutycznych. - Leczenie z zastosowaniem terapii skojarzonej zapewnia lepsze przeżycie wolne od progresji/wolność od progresji, ale nie wpływa na całkowite przeżycie. - Wybór leczenia (terapia skojarzona lub wyłącznie chemioterapia) powinien być oparty na wieku pacjenta, płci, wywiadzie rodzinnym w kierunku nowotworów lub chorób serca, chorobach współistniejących oraz lokalizacji zajętych obszarów (zwłaszcza w śródpierściu lub dole pachowym). - U pacjentek z nietkniętą tkanką piersiową: - sama chemioterapia może być preferowana u osób <30 r.ż. jeśli zalecane ograniczenia dawki-objętości (DVH) dla piersi są przekroczone, jeśli nie można spełnić ograniczeń dla serca lub w przypadku obecności chorób współistniejących wysokiego ryzyka, - terapia skojarzona może być preferowana, jeśli dawka dokсорubicyny miałaby przekroczyć 200 mg/m², pod warunkiem że ograniczenia dotyczące piersi i serca mogą być zachowane. <u>Leczenie I rzutu klasycznego HL</u> <u>I-II stopień zaawansowania (niekorzystne, objawy B lub masywna choroba śródpierścia lub >10 cml adenopatia) u pacjentów w wieku 18-60 lat</u> Preferowane: 2 cykle ABVD, następnie badanie FDG-PET/TK i w zależności od wyników badania: 1-3 w skali Deauville: - ABVD x 2 cykle + ISRT 30 Gy - AVD x 4 cykle 4-5 w skali Deauville: - ABVD x 2 cykle lub BrECADD*, BEACOPPesc** + G-CSF x 2 cykle, ponowne badanie FDG-PET/TK i w zależności od wyników badania: 1-4 w skali Deauville: ISRT 30 Gy 5 w skali Deauville: biopsja; wynik negatywny biopsji - ISRT 30 Gy, wynik pozytywny biopsji - wdrożenie II linii leczenia <u>I-II stopień zaawansowania (z wyjątkiem masywnej choroby z objawami B oraz choroby pozawęzłowej) u pacjentów w wieku 18-60 lat**</u> Preferowane: - BEACOPPesc + G-CSF x 2 cykle, następnie badanie FDG-PET/TK i w zależności od wyników badania: 1-3 w skali Deauville: - ABVD x 2 cykle 4-5 w skali Deauville:

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	▪ BEACOPPesc + G-CSF x 4 cykle, ponowne badanie FDG-PET/TK i w zależności od wyników badania: • 1-3 w skali Deauville: obserwacja • 4-5 w skali Deauville: INRT 30 Gy -> obserwacja <u>I-II stopień zaawansowania (masywna choroba oraz objawy B lub choroba pozawęzłowa) u pacjentów w wieku 18-60 lat**</u> Preferowane: • BEACOPPesc + G-CSF x 2 cykle, następnie badanie FDG-PET/TK i w zależności od wyników badania: ○ 1-3 w skali Deauville: ▪ BEACOPPesc + G-CSF x 2 cykle ○ 4-5 w skali Deauville: ▪ BEACOPPesc + G-CSF x 4 cykle, ponowne badanie FDG-PET/TK i w zależności od wyników badania: • 1-3 w skali Deauville: obserwacja • 4-5 w skali Deauville: biopsja: ○ wynik negatywny: obserwacja ○ wynik pozytywny: INRT 30 Gy -> choroba pierwotnie oporna <u>III-IV stopień zaawansowania u pacjentów w wieku 18-60 lat</u> Preferowane: • niwolumab-AVD (kategoria 1) lub • BrECADD + G-CSF (kategoria 1) (dla wieku 18-61 lat) Przydatne w pewnych okolicznościach: • BV-AVD + G-CSF (kategoria 1) (jeśli pacjent nie kwalifikuje się do CPI; przeciwwskazane u osób z neuropatią) lub • ABVD x 2 cykle (kategoria 1) (jeśli BV nie jest dostępny lub CPI jest przeciwwskazane bądź niedostępne), następnie badanie FDG-PET/TK i w zależności od wyników badania: ○ 1-3 w skali Deauville: ▪ AVD x 4 cykle ○ 4-5 w skali Deauville: ▪ BrECADD* ▪ BEACOPPesc** ▪ + G-CSF x 3 cykle, ponowne badanie FDG-PET/TK i w zależności od wyników badania: • 1-3 w skali Deauville: ○ BrECADD* ○ BEACOPPesc** ○ + G-CSF x 1 cykl ± ISRT, • 4-5 w skali Deauville: biopsja; wynik negatywny biopsji - BrECADD + G-CSF x 1 cykl ± ISRT, wynik pozytywny biopsji - wdrożenie kolejnej linii leczenia <u>CHL u pacjentów w wieku >60 lat</u> CHL u starszych pacjentów wiąże się z gorszymi wynikami choroby. Standardowe schematy chemioterapii wiążą się ze zmniejszeniem dawki,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	toksycznością leczenia i śmiertelnością związaną z leczeniem u pacjentów w starszym wieku. Istnieją ograniczone prospektywne dane, w których oceniano alternatywne terapie dla standardowych terapii u pacjentów >60 lat. Wybór standardu leczenia kontra alternatywnej terapii pierwszego rzutu u pacjentów w wieku >60 lat powinna być oparta na ocenie klinicznej, mającej na celu minimalizację toksyczności przy jednoczesnej maksymalizacji skuteczności. <u>I-II stopień zaawansowania u pacjentów w wieku >60 lat</u> • A(B)VD (2 cykle), a następnie AVD (4 cykle), jeśli wynik badania FDG-PET po 2 cyklach ABVD jest ujemny. Pacjenci z dodatnim wynikiem badania FDG-PET po 2 cyklach ABVD wymagają indywidualnego leczenia. • A(B)VD x 4 cykle + ISRT, • BV x 2 cykle, a następnie AVD x 6 cykli, warunkowo następnie BV x 2 cykle u pacjentów z CR lub PR i bez neuropatii*, • Niwolumab-AVD x 4 cykle + ISRT*. <u>III-IV stopień zaawansowania u pacjentów w wieku >60 lat</u> • BV x 2 cykle, a następnie AVD x 6 cykli, warunkowo BV x 2 cykle u pacjentów z CR lub PR i bez neuropatii (jeśli przeciwwskazania do CPI)*, • Niwolumab-AVD x 6 cykli (preferowane)*. *Rekomendacje, które mogą być kosztowne, technicznie trudne i/lub niezbyt szeroko dostępne w danym kraju/regionie. **Modyfikacje specyficzne dla danego kraju/regionu, które są odpowiednie i/lub wykonalne.
CMG 2024 (Szkocja)	<u>Stadium zaawansowania IIB, III i IV</u> Należy rozważyć udział pacjenta w badaniu klinicznym. • Wiek ≤60 lat, dobry stan sprawności ○ Podejście RATHL* -> ABVD x 2 cykle -> badanie PET i w zależności od wyniku: ▪ Wynik negatywny, skala Deauville 1-3 • AVD x 4 cykle -> EOT-CT ▪ Wynik pozytywny, skala Deauville 4 lub 5 • escBEACOPP x 4 cykle** -> badanie PET-TK*** i w zależności od wyniku: ○ wynik negatywny ▪ Ukończyć 4 cykle, ▪ Rozważyć konsolidację radioterapią na spotkaniu zespołu wielodyscyplinarnego (MDM)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	○ wynik pozytywny ▪ Omówić na spotkaniu zespołu wielodyscyplinarnego (MDM). ▪ IFRT lub chemioterapia ratująca (najpierw zmiany dodatnie w biopsji) ○ Podejście HD18/AHL 2011* -> escBEACOPP x 2 cykle -> badanie PET i w zależności od wyniku: ▪ Wynik negatywny, skala Deauville 1-3 • escBEACOPP x 2 cykle -> EOT-CT • A(B)VD x 4 cykle -> EOT-CT ▪ Wynik pozytywny, skala Deauville 4 lub 5 • escBEACOPP x 4 cykle -> badanie PET-TK I w zależności od wyniku: ○ wynik negatywny ▪ Ukończyć 4 cykle, ▪ Rozważyć konsolidację radioterapią na spotkaniu zespołu wielodyscyplinarnego (MDM) ○ wynik pozytywny ▪ Omówić na spotkaniu zespołu wielodyscyplinarnego (MDM). ▪ IFRT lub chemioterapia ratująca (najpierw zmiany dodatnie w biopsji) • Wiek >60 lat, pacjent osłabiony / słaby stan sprawności ○ Rozważyć ACOPP, AVD, zmniejszoną dawkę ABVD, 3 cykle AVD dla wszystkich stadiów, ChlVPP, samą radioterapię IFRT *Pacjenci z wynikiem Hasenclever >3 mają zwiększone ryzyko dodatniego iPET2 oraz wyższe pięcioletnie ryzyko nawrotu, podobnie jak pacjenci ze stadium IV - należy rozważyć podejście HD18 w tych przypadkach. Rozpoczęcie leczenia escBEACOPDac może również umożliwić krótszy czas terapii i potencjalnie zmniejszyć ryzyko kardiotoksyczności dzięki obniżonej całkowitej dawce antracyklin. **Podejście RATHL - jeśli iPET2 jest dodatnie, może być opcją dla niektórych pacjentów kontynuowanie leczenia ABVD x 4 + IFRT, np. jeśli pacjent nie kwalifikuje się do escBEACOPDac.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	***Można rozważyć wykonanie wcześniejszego badania PET-CT, jeśli istnieją obawy dotyczące odpowiedzi na leczenie.

Wskazany przegląd systematyczny Allen 2020 obejmował populację pacjentów starszych z klasycznym chłoniakiem Hodgkina, leczonych terapiami zarówno zawierającymi brentuksymab vedotin, jak i bez niego. Spośród terapii z udziałem brentuksymabu vedotin nie uwzględniono jednak wnioskowanego schematu BrECADD (brentuksymab vedotin + etopozyd, cyklofosfamid, doksorubicyna, dakarbazyna i deksametazon). W związku z tym przyczyną odrzucenia tego badania nie była wyłącznie populacja osób starszych, lecz przede wszystkim brak uwzględnienia ocenianej interwencji tj. brentuksymabu vedotin w schemacie BrECADD. Ponadto, zgodnie z kryteriami kwalifikacji przyjętymi w analizie klinicznej, do przeglądu włączano badania wtórne, które m.in. obejmowały strategie wyszukiwania w co najmniej 2 bazach danych. Badanie wtórne Allen 2020 obejmowało natomiast przeszukiwanie wyłącznie jednej bazy - PubMed. Wskazane powyżej argumenty uniemożliwiają włączenie wskazanego przeglądu Allen 2020 do analizy klinicznej.

Do analizy klinicznej nie włączono publikacji Evens 2018, ponieważ przedstawione w ramach publikacji badanie nie spełniało kryteriów kwalifikacji. Wskazane badanie miało na celu ocenę sekwencyjnego (nie skojarzonego) podawania brentuksymabu vedotin przed i po chemioterapii doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (AVD). Sposób podawania i dawkowania schematu brentuksymab vedotin z chemioterapią, wskazany w publikacji Evens 2018, nie jest zgodny z zapisami ChPL dla produktu Adcetris®, a tym samym również z kryteriami kwalifikacji badań do analizy. We wskazanym badaniu leczenie brentuksymabem vedotin podzielono na trzy fazy: pierwsza faza wiodąca polegała na podaniu brentuksymabu vedotin jako pojedynczej interwencji (tj. w monoterapii, co nie jest zgodne z wnioskowanym wskazaniem) w dwóch dawkach 1,8 mg/kg raz na 3 tygodnie (zaleca dawka w ChPL wynosi 1,2 mg/kg), druga faza obejmowała podanie chemioterapii AVD przez sześć cykli, z kolei trzecia faza stanowiła konsolidację brentuksymabu vedotin podawanego raz na 3 tygodnie 3 (łącznie 4 dawki). Ponadto badanie II fazy obejmowało jedynie pacjentów w wieku ≥ 60 lat, podczas gdy wnioskowane wskazanie dotyczy populacji dorosłych pacjentów ogółem. Przedstawione wyżej odstępstwa od wskazania rejestracyjnego brentuksymabu vedotin w EMA, a tym samym wskazania refundacyjnego, uniemożliwiają włączenie wskazanej publikacji Evans 2018 do analizy.

We wskazanej publikacji Evens 2022, przedstawiono wyniki wcześniej określonych (ang. *pre-specified*) analiz oraz analiz post hoc do randomizowanego badania klinicznego ECHELON-1, włączonego do analizy klinicznej, które pozwoliło na jakościowe porównanie wnioskowanego schematu BrECADD z BrAVD. Analiza Evens 2022 obejmuje podgrupę 186 pacjentów z badania ECHELON-1 w wieku powyżej 60. roku życia (13,9% populacji ITT badania ECHELON-1). W publikacji przedstawiono wyniki zmodyfikowanego przeżycia wolnego od progresji choroby (mPFS) według niezależnego ośrodka kontrolnego (NKO), a także wyniki analiz eksploracyjnych, obejmujących PFS według oceny badacza oraz bezpieczeństwo. Z racji tego, że w analizie klinicznej nie było wówczas wyników dla kohorty pacjentów w wieku 61-75 lat z badania HD21, nie było zasadnym przedstawienie wyników dla subpopulacji osób starszych wyłącznie na podstawie badania jednego z komparatorów. W niniejszym

uzupełnieniu do analiz w odpowiedzi na Uwagę 6. przedstawiono wyniki dla kohorty osób starszych z badania HD21 na podstawie abstraktu konferencyjnego Ferdinandus 2024. W związku z powyższym w tabeli poniżej zestawiono jakościowo wyniki dla subpopulacji osób starszych z badania HD21 oraz z badania ECHELONE-1 na podstawie wskazanej publikacji Evens 2022. Porównanie jakościowe terapii BrECADD z BrAVD w subpopulacji pacjentów starszych było możliwe do przeprowadzenia w zakresie odsetka pacjentów z PFS po 2 latach oraz w zakresie gorączki neutropenicznej (zdarzenia niepożądane w badaniach HD21 i ECHELON-1 monitorowano w czasie trwania leczenia oraz do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki chemioterapii).

Wyniki syntezy jakościowej dotyczącej skuteczności schematów BrECADD i BrAVD, opartej odpowiednio na danych z badań HD21 i ECHELON-1 dla subpopulacji osób starszych tj. w wieku ≥ 60 lat, wskazują na obserwowane różnice liczbowe sugerujące potencjalnie korzystniejszy profil skuteczności schematu BrECADD w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby. Wyniki syntezy jakościowej w zakresie ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej wskazują na potencjalnie większe ryzyko wystąpienia tego zdarzenia wśród pacjentów leczonych schematem BrECADD w porównaniu do BrAVD. Wyniki wyodrębnione dla subpopulacji osób starszych są zgodne z tymi przedstawionymi w analizie klinicznej

Tab. 2. Zestawienie wyników skuteczności i bezpieczeństwa BrECADD z BrAVD w leczeniu zaawansowanego chłoniaka Hodgkina w subpopulacji pacjentów w wieku ≥ 60 lat.

Punkt końcowy	BrECADD (HD21)	BrAVD (ECHELON-1)
Skuteczność		
PFS po 24 mies.	91,5% (95%CI: 85; 98)	wg NKO: 70,3% (95%CI: 58,4; 79,4) wg badacza: 74,4% (95%CI: 62,2; 82,7)
Bezpieczeństwo		
Gorączka neutropeniczna	54% (N=84)	37% (N=83)

NKO - niezależna komisja oceniająca

Uwaga 2.

„Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy o refundacji, nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Opis technologii opcjonalnych przedstawiony w APD jest niepełny i odnosi się jedynie do komparatorów eBEACOPP oraz BrAVD odpowiednio dla pacjentów w stadium zaawansowania choroby IIB z czynnikami ryzyka oraz pacjentów w stadium III i IV. Proszę o uwzględnienie w opisie również pozostałych opcji terapeutycznych wskazanych w wytycznych.”

Odpowiedź:

Analiza Problemu Decyzyjnego zawiera szczegółowy opis wyłącznie schematów leczenia, które zostały uznane za komparatory w ramach złożonych analiz, tj. schemat eBEACOPP oraz schemat BrAVD.

Zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w rozdziale „Uwagi do całości analiz”, dla brentuksymabu vedotin w skojarzeniu z etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dakarbazyną i deksametazonem (BrECADD), komparator stanowić będzie schemat BrAVD w populacji pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w III lub IV stadium zaawansowania oraz schemat eBEACOPP w populacji pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w stadium zaawansowania IIB z czynnikami ryzyka.

Uwaga 3.

„AKL nie zawiera wystarczających informacji dotyczących przeglądu systematycznego badań pierwotnych (§ 4 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Wnioskodawca wskazał, że podczas wyszukiwania publikacji zastosowano filtr ograniczający wyszukiwanie od 2013 r., czyli daty opublikowania badania I fazy dla brentuksymabu vedotin. Proszę o wskazanie czy wyszukiwanie to obejmowało również publikacje dla komparatorów oraz czy powyższe ograniczenie nie spowodowało wykluczenia badań, które mogłyby zostać uwzględnione w porównaniu pośrednim.”

Odpowiedź:

Przeszukiwanie badań dotyczących brentuksymabu vedotin zarówno w schemacie BrECADD, jak i BrAVD (jako komparator) przeprowadzono w ramach jednej strategii wyszukiwania badań, bez określania konkretnego schematu leczenia. Zastosowano filtr ograniczający wyszukiwanie publikacji od 2013 r. czyli od momentu opublikowania badania I fazy dla brentuksymabu vedotin w schemacie BrAVD. Badanie ECHELON-1, obejmujące schemat BrAVD, było więc starsze niż HD21, przeprowadzone dla wnioskowanego schematu BrECADD. Zatem przyjęcie takiego ograniczenia czasowego nie powoduje wykluczenia żadnego badania dotyczącego komparatora w postaci BrAVD.

Badanie HD21 to nowsze, w porównaniu do ECHELON-1 badanie brentuksymabu vedotin, w którym bezpośrednio porównano schemat BrECADD ze schematem eBEACOPP. Stąd też, przyjęty filtr czasowy nie prowadzi także do wykluczenia badań eBEACOPP jako komparatora w potencjalnej analizie pośredniej, tym bardziej że schemat ten został już uwzględniony w badaniu rejestracyjnym BrECADD.

Uwaga 4.

„Opis metodyki włączonego do przeglądu badania nie uwzględnia charakterystyki grupy osób badanych (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. d Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: *W ramach charakterystyki pacjentów włączonych do badania nie podano informacji dot. wieku pacjentów oraz średniej masy i powierzchni ciała. Dodatkowo nie przedstawiono odsetka pacjentów z badania HD21, którzy otrzymywali kolejne linie leczenia po progresji choroby, ani rodzaju zastosowanych terapii, mimo że informacje te wykorzystano w AE.”*

Odpowiedź:

Informacje dotyczące wieku pacjentów w badaniu HD21 zostały podane w tab. 9 (str. 29-30), z kolei w przypadku badania ECHELON-1 w tab. 36 (str. 89) analizy klinicznej. Informacje dotyczące średniej masy i powierzchni ciała, a także odsetki pacjentów z badania HD21 otrzymujących kolejne linie leczenia po progresji wraz z rodzajami zastosowanych terapii, zostały wykorzystane jako specyficzne parametry w modelu ekonomicznym, niedostępne w publicznie dostępnej publikacji badania HD21.

Uwaga 5.

„Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia pełnej charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. e Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Proszę o wskazanie okresów obserwacji w AKL (analiza bezpieczeństwa: tab. 17, 19, 20, 22). Ponadto proszę o przedstawienie wyników w tabelach dla wszystkich opisanych w AKL punktów końcowych (np. str. 35 i str. 57 - podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla terapii skojarzonej).”

Odpowiedź:

Wskazana w tab. 17 analizy klinicznej zachorowalność związana z leczeniem (TRMB) obserwowana była podczas przyjmowania terapii oraz w okresie 30 dni po podaniu ostatniej dawki terapii. Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa, w tym zdarzeń niepożądanych i zachorowalności związanej z leczeniem, wymagała udokumentowania co najmniej jednego przyjętego 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). Cykl leczenia wynosił 21 dni. 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 HD21. 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. Z powyższego opisu wynika, że okres obserwacji w zakresie TRMB był zróżnicowany i mógł wahać się od 51 dni (21-dniowy cykl terapii + 30 dni po podaniu ostatniej dawki) do ponad 5 miesięcy tj. 156 dni (sześć 21-dniowych cykli + 30 dni po podaniu ostatniej dawki)

Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki wskazane w tab. 19 analizy klinicznej analizowano w oparciu o określenie odsetka pacjentów leczonych pełną dawką w 4. i 6. cyklu (w zależności od wyniku badania PET-2). Cykl leczenia wynosił 21 dni, stąd też okres obserwacji dla tego punktu końcowego wynosił od 84 dni (4 cykle 21-dniowe) do 126 dni (6 cykli 21-dniowych).

Dane opisane w tab. 20 w zakresie analizy bezpieczeństwa dotyczące wtórnych nowotworów pierwotnych odnotowywano w trakcie trwania badania HD21 tj. podczas mediany 48 miesięcy obserwacji.

W tab. 22 zestawiono wyniki analizy bezpieczeństwa z badań HD21 i ECHELON-1, obejmujących 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 (tak jak opisano wyżej) analiza danych dotyczących bezpieczeństwa wymagała udokumentowania co najmniej jednego przyjętego 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). Cykl leczenia wynosił 21 dni. Zatem okres obserwacji w badaniu HD21 pod kątem bezpieczeństwa był różny dla różnych

pacjentów i mógł wahać się od 51 dni (21-dniowy cykl terapii + 30 dni po podaniu ostatniej dawki) do ponad 5 miesięcy tj. 156 dni (sześć 21-dniowych cykli + 30 dni po podaniu ostatniej dawki). W badaniu ECHELON-1 większość pacjentów (593 (89,3%) w grupie BrAVD i 608 (90,7%) w grupie ABVD) ukończyła wszystkie 6 cykli leczenia. Mediana czasu leczenia w grupie BrAVD wynosiła od 24,21 do 24,57 miesięcy (odpowiednio dla brentuksymabu vedotin oraz doksorubicyny i dakarbazyny).

W tab. 35 analizy klinicznej zestawiono I-rzędowe punkty końcowe analizowanych badań tj. HD21 i ECHELON-1. Wyniki dla poszczególnych I-rzędowych punktów końcowych przedstawiono w postaci tabelarycznej w kolejnych podrozdziałach analizy klinicznej tj. w zakresie tolerancji, zdefiniowanej na podstawie ocenianej przez badacza zachorowalności związanej z leczeniem (TRMB) w tab. 17 (str. 44-45), w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) według niezależnego ośrodka kontrolnego (NKO) w tab. 13 (str. 37) oraz w zakresie zmodyfikowanego czasu przeżycia wolnego od progresji (mPFS) według niezależnego ośrodka kontrolnego (NKO) w tab. 39 (str. 93).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla terapii skojarzonej tj. schematu BrECADD przedstawione na str. 57 analizy klinicznej na podstawie danych z ChPL przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 3. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla terapii skojarzonej (schemat leczenia BrECADD) (ChPL Adcetris).

Zdarzenie niepożądane	BrECADD			eBEACOPP		
	n*	N	%	n*	N	%
Ciężkie działania niepożądane	294	747	39,4	270	741	36,4
gorączka neutropeniczna	144	747	19,3	-	-	-
gorączka	29	747	3,9	-	-	-
neutropenia	24	747	3,2	-	-	-
Ciężkie kardiologiczne działania niepożądane	20	747	2,7	8	741	1,1
tachykardia	7	747	0,9	-	-	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	15	747	2,0	15	741	2,0
gorączka neutropeniczna prowadząca do przerwania leczenia	2	747	0,3	-	-	-
niewydolność serca prowadząca do przerwania leczenia	2	747	0,3	-	-	-

*obliczone na podstawie wskazanych odsetków

Uwaga 6.

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

Wyjaśnienie: Parametry kliniczne w analizie ekonomicznej (AE) określono na podstawie wyników badania HD21 z datą odcięcia: 31.10.2023 r. dla populacji pacjentów młodych (średni wiek 33,4 lata w ramieniu BrECADD i 33,6 lat w ramieniu eBEACOPP) oraz z datą odcięcia: 31.12.2023 r. dla populacji pacjentów starszych (średni wiek 66,9 lat). Ponadto w analizie CUA zamieszczono również informację, że na podstawie zaobserwowanego profilu bezpieczeństwa, protokół badania został zmieniony, aby objąć leczeniem BrECADD pacjentów w wieku 61 - 75 lat w odrębnej kohorcie badania. Proszę o przedstawienie powyższych wyników także w AKL.”

Odpowiedź:

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 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 subpopulacji pacjentów w wieku 61-75 lat leczonych schematem BrECADD w badaniu HD21 przedstawiono na podstawie abstraktu konferencyjnego Ferdinandus 2024. Pierwszorzędowym punktem końcowym dla tej kohorty był odsetek całkowitych remisji (CR) po zakończeniu leczenia, oceniany według niezależnego ośrodka kontrolnego. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: zdarzenia niepożądane, zachorowalność związaną z leczeniem (TRMB, zdefiniowaną jako wystąpienie istotnej ostrej toksyczności pozaszpikowej w ≥ 3 stopniu nasienia lub istotnej toksyczności hematologicznej w stopniu 4.), wykonalność leczenia (*feasibility*), przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS).

Kohorta pacjentów w wieku 61-75 lat z badania HD21 obejmowała 84 pacjentów z zaawansowanym klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Mediana wieku wynosiła 66,5 lat (zakres: 61-75; IQR: 63-70). Większość chorych charakteryzowała się stanem sprawności wg ECOG ≤ 1 (52%, zakres 0-2), obecnością choroby w IV stadium zaawansowania (54%), tzw. objawami typu B (gorączka $>38^{\circ}\text{C}$, utrata 10% masy ciała w ciągu 6 miesięcy, nocne poty) (75%) oraz wskaźnikiem IPS ≥ 3 (73%). Obecność chorób współistniejących odnotowano u 87% pacjentów, ze średnim łącznym wynikiem w skali CIRS-G wynoszącym 3,7 (SD: 2,7; zakres: 0-10). Wszyscy pacjenci z populacji ITT rozpoczęli leczenie zgodnie z protokołem badania. Większość pacjentów była PET-2-ujemna (48/80; 60%) w związku z tym zaplanowano u nich podanie łącznie 4 cykli BrECADD. Ogółem 85% pacjentów otrzymało zaplanowaną liczbę cykli, a 12% chorych poddano konsolidującej radioterapii.

Wyniki analizy w zakresie bezpieczeństwa wskazały, że gorączka neutropeniczna wystąpiła u 54% pacjentów, a odsetek TRMB wyniósł 77% (95%CI: 67; 86). Neuropatia czuciowa dowolnego stopnia nasilenia wystąpiła u 38% pacjentów, przy czym neuropatię ≥ 3 . stopnia nasilenia odnotowano u 1 pacjenta (1%). U ośmiu pacjentów nie przeprowadzono centralnej

oceny odpowiedzi na leczenie po jego zakończeniu (EOT). Spośród 76 pacjentów z oceną centralną odpowiedzi na leczenie w EOT, całkowitą remisję (CR) osiągnęło 66 chorych (87%), częściową remisję 9 chorych (12%), a progresję choroby stwierdzono u 1 chorego (1%). Po medianie obserwacji wynoszącej 23 miesiące, odsetki PFS po 1 i 2 latach wyniosły odpowiednio 95,1% (95%CI: 90; 100) oraz 91,5% (95%CI: 85; 98). Odpowiadające im odsetki OS po 1 i 2 latach wyniosły odpowiednio 96,2% (95%CI: 92; 100) oraz 90,7% (95%CI: 83; 98). Nie odnotowano żadnego zgonu związanego z badanym leczeniem. W okresie obserwacji zgłoszono 11 wtórnych nowotworów pierwotnych, z czego większość stanowiły inne chłoniaki (n=6).

Wnioski z analizy wśród starszych pacjentów badania HD21 (wiek 61-75 lat) wskazują, że terapia BrECADD prowadzona zgodnie z wynikiem badania PET jest bezpieczna w tej grupie chorych, choć może wymagać częstszych modyfikacji dawkowania niż u pacjentów młodszych. Odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby (PFS) po 2 latach był porównywalny z wynikami uzyskanymi u młodszych pacjentów w badaniu HD21.

Uwaga 7.

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

Wyjaśnienie: W ramach analizy ekonomicznej przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania schematu BrECADD z BrAVD oraz analizę użyteczności kosztów (CUA) dla porównania BrECADD z BEACOPPesc. Analiza minimalizacji kosztów jest zalecana w przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie. Należy zauważyć, że w analizie klinicznej nie przedstawiono wystarczających danych umożliwiających wiarygodne porównanie skuteczności i bezpieczeństwa technologii ocenianej względem BrAVD (przedstawiono jedynie tabelaryczne zestawienie wyników). Z tego względu w analizie jako podstawowy wariant należy przedstawić analizę konsekwencji kosztów (CCA).

Wnioskodawca w ramach analizy minimalizacji kosztów przyjął, że jedynym kosztem po stronie terapii BrECADD oraz BrAVD jest koszt leku Adcetris oraz, że koszty podania i leczenia towarzyszącego nie różnią się pomiędzy schematami. Należy zauważyć, że schemat BrECADD obejmuje więcej substancji czynnych podawanych w różnych dniach cyklu i wymaga większej liczby wizyt niż schemat BrAVD. Wskazane koszty należy uwzględnić w obliczeniach CMA.

Z kolei CUA nie uwzględnia populacji pacjentów powyżej 60 r.ż., pomimo że została ona objęta wnioskiem refundacyjnym. Wnioskodawca w AKL (str. 61) wskazał, iż wyniki dla tej grupy nie są jeszcze dostępne i będą przedstawione w kolejnych publikacjach.”

Odpowiedź:

W ramach analizy klinicznej nie zidentyfikowano dowodów wskazujących na gorszą skuteczność schematu BrECADD w porównaniu do schematu BrAVD. 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 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.

W związku z powyższym przyjęto konserwatywne założenie o zbliżonej skuteczności schematu BrECADD i schematu BrAVD i przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

W ramach analizy minimalizacji kosztów przygotowano uzupełnienie, w którym uwzględniono koszty podania oraz koszty związane z chemioterapeutykami stosowanymi w schemacie BrECADD oraz schemacie BrAVD. Zestawienie tych kosztów przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 4).

Dodatkowo w ramach analizy użyteczności kosztów uwzględniono populację pacjentów powyżej 60 roku życia. Poniżej przedstawiono wyniki dla populacji 18+, tj. populacji ITT rozszerzonej o osoby starsze (Tab. 5 - Tab. 7).

Tab. 4 Koszty związane ze stosowaniem schematu BrECADD i schematu BrAVD.

Scenariusz analizy	Kategoria kosztów	Schemat BrECADD	Schemat BrAVD	Różnica kosztów [zł]
Podstawowy	Koszt brentuksymabu vedotin [zł]			
	Koszty podania [zł]	17 736,08 zł	14 932,85 zł	2 803,23 zł
	Koszty chemioterapeutyków [zł]	2 956,08 zł	1 956,06 zł	1 000,02 zł
	Łączne koszty [zł]			
AW1	Koszt brentuksymabu vedotin [zł]			
	Koszty podania [zł]	21 283,29 zł	14 932,85 zł	6 350,44 zł
	Koszty chemioterapeutyków [zł]	3 547,29 zł	1 956,06 zł	1 591,23 zł
	Łączne koszty [zł]			
AW2	Koszt brentuksymabu vedotin [zł]			
	Koszty podania [zł]	14 188,86 zł	14 932,85 zł	-743,99 zł
	Koszty chemioterapeutyków [zł]	2 364,86 zł	1 956,06 zł	408,80 zł
	Łączne koszty [zł]			
AW3	Koszt brentuksymabu vedotin [zł]			
	Koszty podania [zł]	17 736,08 zł	14 932,85 zł	2 803,23 zł

Scenariusz analizy	Kategoria kosztów	Schemat BrECADD	Schemat BrAVD	Różnica kosztów [zł]
	Koszty chemioterapeutyków [zł]	2 956,08 zł	1 956,06 zł	1 000,02 zł
	Łączne koszty [zł]	████████	████████	████████
AW4	Koszt brentuksymabu vedotin [zł]	████████	████████	████████
	Koszty podania [zł]	17 736,08 zł	14 932,85 zł	2 803,23 zł
	Koszty chemioterapeutyków [zł]	2 956,08 zł	1 956,06 zł	1 000,02 zł
	Łączne koszty [zł]	████████	████████	████████

Tab. 5 Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego w wariancie z RSS dla populacji 18+.

	BrECADD	eBEACOPP	Różnica
Koszty leków [zł]			
Koszty podania [zł]			
Koszty związane z chemioterapią [zł]			
Koszty zdarzeń niepożądanych [zł]			
Koszty radioterapii [zł]			
Koszty diagnostyki i monitorowania przed progresją [zł]			
Koszty diagnostyki i monitorowania po progresji [zł]			
Koszty kolejnych linii leczenia [zł]			
Koszt całkowity [zł]			
QALY			
ICUR [zł/QALY]			

Tab. 6 Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego w wariancie bez RSS dla populacji 18+.

	BrECADD	eBEACOPP	Różnica
Koszty leków [zł]			
Koszty podania [zł]			
Koszty związane z chemioterapią [zł]			
Koszty zdarzeń niepożądanych [zł]			
Koszty radioterapii [zł]			
Koszty diagnostyki i monitorowania przed progresją [zł]			
Koszty diagnostyki i monitorowania po progresji [zł]			
Koszty kolejnych linii leczenia [zł]			
Koszt całkowity [zł]	249 340,49 zł	108 153,96 zł	141 186,54 zł
QALY	17,00	16,51	0,50

ICUR [zł/QALY]	-	-	284 313,93 zł
----------------	---	---	---------------

Tab. 7 Wyniki analizy progowej: scenariusz podstawowy, populacja 18+.

Zawartość opakowania	Koszt progowy NFZ za opak. [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena urzędowa [zł]	Cena zbytu netto [zł]
1 fiolka, 50 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.				

Uwaga 8.

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

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

- wiek wejściowy do modelu CUA ustalono na 33,5 lat, a charakterystykę pacjentów i parametry kliniczne pacjentów określono na podstawie badania HD21 z datą odcięcia: 31.10.2023 r. dla populacji pacjentów młodych (średni wiek 33,4 lata w ramieniu BrECADD i 33,6 lat w ramieniu eBEACOPP) oraz z datą odcięcia: 31.12.2023 r. dla populacji pacjentów starszych (średni wiek 66,9 lat). Przyjęty horyzont czasowy w analizie podstawowej wyniósł natomiast 70 lat. Proszę o wyjaśnienie, czy przyjęto inny wiek wejścia do modelu dla populacji osób starszych? Jeśli nie, proszę o uzasadnienie przyjętego horyzontu czasowego w tej populacji, lub o przedstawienie osobnych obliczeń z dostosowaniem parametrów modelu.*
- na Ryc. 2 w CUA (str. 14), przedstawiono m.in. wykres krzywej czasu do progresji dla ABVD nieuwzględnionego w porównaniu, ponadto nie przedstawiono uzasadnienia dla zastosowanego modelowania krzywych w CUA (przeżycia po progresji). Proszę o przedstawienie uzupełnień.*
- wśród działań niepożądanych przyjętych w modelu CUA, ze względu na przyjęty próg ich częstości ($\geq 5\%$), nie uwzględniono ciężkich kardiologicznych działań niepożądanych występujących znamienne częściej w ramieniu interwencji wnioskowanej. Należy zauważyć, że zdarzenia te często wiążą się z hospitalizacją i wzrostem kosztów terapii. Proszę o uwzględnienie tych zdarzeń w CUA.*
- w analizie CUA podano informację, że przeprowadzono ekstrapolację danych dotyczących skuteczności leczenia (PFS, OS) poza okres obserwacji w badaniu klinicznym (z uwzględnieniem odpowiednich kryteriów dopasowania (AIC, BIC) oraz wizualnego dopasowania), natomiast w ramach przedstawionej CUA nie przedstawiono wartości AIC i BIC ani nie opisano sposobu doboru krzywych.”*

Odpowiedź:

- Przyjęty w ramach analizy horyzont czasowy utożsamiono z horyzontem dożywotnym. Przyjęto, że oznacza on 70 lat, ze względu na wysokie prawdopodobieństwo wyleczenia oraz stosunkowo młodą populację pacjentów uczestniczących w badaniu. Decyzję tę podjęto na podstawie założenia, że wszyscy pacjenci przejdą do końcowego stanu modelu przed upływem przyjętego horyzontu czasowego. Ponadto w modelu ekonomicznym wykorzystano dane dotyczące ryzyka zgonu adekwatne dla populacji polskiej.*
- Przedstawiona w CUA Ryc. 2 pochodzi z raportu technicznego do modelu. Przede wszystkim uwzględnia ona schematy przedstawione w modelu, tj. schemat BrECADD*

oraz schemat eBEACOPP. Schemat ABVD nie stanowi komparatora w niniejszym wniosku w związku z czym nie należy rozpatrywać danych dla schematu ABVD przedstawionych na Ryc. 2.

W analizie podstawowej modeluje się prawdopodobieństwa przejścia ze stanu zdrowia „po progresji” do stanu „śmierci”. „Bezpamięciowy” charakter modeli Markowa wymaga zastosowania prawdopodobieństwa przejścia, które jest stałe w czasie.

- W ramach analizy wrażliwości testowanej w obrębie CUA przedstawiono scenariusz, w którym uwzględniono ciężkie kardiologiczne działania niepożądane (scenariusz „Zdarzenia niepożądane”). Uwzględnia on wyłącznie zachorowalność związaną z leczeniem (ang. *treatment-related morbidity*, TRMB), która obejmuje ciężkie kardiologiczne działania niepożądane. Wyniki dla danego scenariusza przedstawiono w Tab. 31 i Tab. 32.
- W ramach analizy podstawowej CUA, do oszacowania prawdopodobieństwa przejścia do stanu po progresji wykorzystano krzywe Kaplana-Meiera (KM) czasu do progresji z badania HD21. Po czasie obserwacji model następnie ekstrapoluje przebieg krzywej w oparciu o ostatni obserwowany punkt na krzywej KM z badania. W modelu zaimplementowano prawdopodobieństwo przejścia ze stanu zdrowia po progresji do zgonu. „Bezpamięciowy” charakter modelu Markowa wymaga użycia prawdopodobieństwa, które jest stałe w czasie, dlatego w analizie podstawowej zastosowano model wykładniczy.

W ramach analizy, istniała konieczność ekstrapolacji danych dotyczących skuteczności leczenia (PFS, OS) poza okres obserwacji w badaniu klinicznym (badanie HD21). Jest to spowodowane wydłużonym horyzontem czasowym analizy ekonomicznej w stosunku do czasu trwania badania. Ekstrapolację przeprowadzono jednak z uwzględnieniem odpowiednich kryteriów dopasowania (AIC, BIC) oraz wizualnego dopasowania, co potwierdzono podczas walidacji zewnętrznej. Wszystkie te kroki miały na celu maksymalne ograniczenie wpływu ekstrapolacji na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej. Dodatkowo, w ramach scenariuszy analizy wrażliwości sposobem sprawdzenia nie był wybór innych rozkładów a testowanie innych sposobów modelowania danych. W analizie wrażliwości wybrano modelowanie na podstawie rozkładów wybranych w oparciu, m.in. o kryterium AIC i BIC.

W Tab. 8 i Tab. 9 przedstawiono szacunkowy odsetek wyleczeń, AIC i BIC odpowiednio dla wspólnych i stratyfikowanych modeli MCM. Szacunkowy odsetek wyleczeń z wspólnych modeli MCM wynosił od 86% do 91% dla schematu BrECADD i od 83% do 89% dla schematu eBEACOPP. Z wyjątkiem rozkładów log-normalnych i uogólnionych rozkładów gamma dla schematu BrECADD, szacowane odsetki wyleczeń z modeli MCM stratyfikowanych wynosiły od 82% do 89% dla schematu BrECADD i od 88% do 90% dla schematu eBEACOPP. Ogólnie rzecz biorąc, krzywa KM wskazuje na dobrze poparty plateau, ale podobieństwo szacowanych odsetków wyleczeń. Na podstawie wiarygodności długoterminowych prognoz dla pacjentów niewyleczonych wybrano modele gamma i Weibulla jako najlepiej dopasowane. Długoterminowe prognozy dla pacjentów, którzy nie zostali wyleczeni, przy użyciu połączonych modeli gamma i

Weibulla osiągnęły ~ 0% przeżywalności po 150 i 200 miesiącach odpowiednio dla schematu eBEACOPP i schematu BrECADD.

Tab. 8 Szacowane proporcje wyleczenia i statystyki dopasowania dla PFS ITT (dopasowanie łączne).

Rozkład	BrECADD: odsetek wyleczeń (95% CI)	eBEACOPP: odsetek wyleczeń (95% CI)	AIC	BIC
Wykładniczy	89% (79% - 95%)	89% (85% - 92%)	1610,514	1631,767
Weibulla	91% (84% - 95%)	89% (86% - 92%)	1611,790	1638,357
Log-normalny	88% (76% - 94%)	83% (70% - 91%)	1610,564	1637,130
Log-logistyczny	90% (84% - 94%)	88% (83% - 91%)	1608,899	1635,465
Gompertza	86% (30% - 99%)	88% (77% - 94%)	1612,291	1638,857
Uogólniony gamma	90% (83% - 95%)	88% (80% - 93%)	1611,813	1643,692
Gamma	91% (85% - 95%)	89% (86% - 92%)	1611,288	1637,854

Tab. 9 Szacowane proporcje wyleczenia i statystyki dopasowania dla PFS ITT (dopasowanie stratyfikowane).

Rozkład	BrECADD: odsetek wyleczeń (95% CI)	AIC	BIC	eBEACOPP: odsetek wyleczeń (95% CI)	AIC	BIC
Wykładniczy	89% (79% - 95%)	676,9486	686,1914	89% (85% - 92%)	933,5655	942,8030
Weibulla	86% (39% - 98%)	678,6258	692,4900	90% (87% - 92%)	933,2599	947,1162
Log-normalny	30% (0% - 100%)	678,1115	691,9758	88% (83% - 92%)	929,1719	943,0281
Log-logistyczny	82% (30% - 98%)	678,4450	692,3092	89% (86% - 92%)	928,3384	942,1946
Gompertza	84% (14% - 99%)	678,7008	692,5650	88% (77% - 94%)	935,5550	949,4113
Uogólniony gamma	26% (0% - 100%)	680,1091	698,5947	89% (84% - 92%)	931,0123	949,4872
Gamma	87% (49% - 98%)	678,7006	692,5648	90% (87% - 92%)	931,8127	945,6689

Uwaga 9.

„Analiza ekonomiczna nie zawiera wyjaśnienia, czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (§ 5 ust. 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Ze względu na brak wyników skuteczności oraz bezpieczeństwa dla populacji ≥ 60 lat dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad obranymi komparatorami zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Z uwagi na powyższe niezbędne jest przeprowadzenie oszacowań wskazanych w Rozporządzeniu:

- kosztu stosowania wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia);
- oszacowania współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich 5 | S t r o n a uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych (§ 5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia);
- kalkulacji urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2. Rozporządzenia (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).

W przypadku aktualizacji analiz w zakresie komparatorów wskazanych w pkt I. Uwagi do całości analiz proszę o przeprowadzenie oceny zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji dla całej populacji objętej wnioskiem refundacyjnym.”

Odpowiedź:

W ramach analizy użyteczności kosztów przedstawiono wyniki porównania schematu BrECADD vs schemat eBEACOPP uwzględniające populację osób powyżej 60 roku życia (Tab. 5 - Tab. 7).

Ze względu na przyjęte konserwatywne założenie dotyczące zbliżonej skuteczności schematu BrECADD i schematu BrAVD przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Nie odnaleziono wartości użyteczności dla stanów opisanych w modelu, w związku z czym dla populacji >60 roku życia przyjęto wartość użyteczności z badania ECHELON-1 wynoszącą 0,747 (scenariusz nr 4 analizy wrażliwości CMA). Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania BrECADD vs BrAVD w populacji chorych >60 lat przedstawiono w tabelach poniżej (Tab. 10 - Tab. 13).

Tab. 10 Wyniki analizy w scenariuszu AW4.

Koszt	Wynik
Scenariusz z RSS	
Koszty leczenia preparatem Adcetris®	
Koszt leczenia preparatem Adcetris® w schemacie BrECADD	
Koszt leczenia preparatem Adcetris® w schemacie BrAVD	
Analiza inkrementalna	

Łączne koszty leczenia schematami	
Łączny koszt leczenia schematem BrECADD	
Łączny koszt leczenia schematem BrAVD	
Analiza inkrementalna	
Scenariusz bez RSS	
Koszty leczenia preparatem Adcetris®	
Koszt leczenia preparatem Adcetris® w schemacie BrECADD	167 964,48 zł
Koszt leczenia preparatem Adcetris® w schemacie BrAVD	254 914,19 zł
Analiza inkrementalna	-86 949,71 zł
Łączne koszty leczenia schematami	
Łączny koszt leczenia schematem BrECADD	188 656,63 zł
Łączny koszt leczenia schematem BrAVD	271 803,09 zł
Analiza inkrementalna	-83 146,46 zł

Tab. 11 Oszacowanie ceny progowej preparatu Adcetris®: scenariusz podstawowy.

Progowa cena zbytu netto [zł]	Wnioskowana cena zbytu netto [zł]
Koszty leczenia preparatem Adcetris®	
Łączne koszty leczenia schematami	

Tab. 12 Oszacowanie CUR: scenariusz podstawowy.

Interwencja	Koszt całkowity [zł]	QALY	CUR [zł/QALY]
Scenariusz z RSS			
Koszty leczenia preparatem Adcetris®			
Koszt leczenia preparatem Adcetris® w schemacie BrECADD			
Koszt leczenia preparatem Adcetris® w schemacie BrAVD			
Łączne koszty leczenia schematami			
Łączny koszt leczenia schematem BrECADD			
Łączny koszt leczenia schematem BrAVD			
Scenariusz bez RSS			
Koszty leczenia preparatem Adcetris®			
Koszt leczenia preparatem Adcetris® w schemacie BrECADD	167 964,48 zł	0,747	224 852 zł/QALY

Interwencja	Koszt całkowity [zł]	QALY	CUR [zł/QALY]
Koszt leczenia preparatem Adcetris® w schemacie BrAVD	254 914,19 zł	0,747	341 251 zł/QALY
Łączne koszty leczenia schematami			
Łączny koszt leczenia schematem BrECADD	188 656,63 zł	0,747	252 552 zł/QALY
Łączny koszt leczenia schematem BrAVD	271 803,09 zł	0,747	363 860 zł/QALY

Tab. 13 Pozostałe koszty związane ze stosowaniem schematu BrECADD i schematu BrAVD.

Scenariusz analizy	Kategoria kosztów	Schemat BrECADD	Schemat BrAVD	Różnica kosztów [zł]
AW4	Koszt brentuksymabu vedotin [zł]			
	Koszty podania [zł]	17 736,08 zł	14 932,85 zł	2 803,23 zł
	Koszty chemioterapeutyków [zł]	2 956,08 zł	1 956,06 zł	1 000,02 zł
	Łączne koszty [zł]			

Uwaga 10.

„Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, nie zostały dokonane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej (§ 5 ust. 11 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Przyjęty w analizie horyzont czasowy 70 lat budzi wątpliwości z uwagi na wiek wejścia pacjentów do modelu, czy też wnioskowane rozszerzenie refundacji na pacjentów w wieku 60+. Również w analizie wrażliwości, zasadne byłoby zastosowanie krótszego horyzontu, zwłaszcza dla populacji pacjentów ≥ 60 lat.

Proszę o przedstawienie uzupełnień w tym zakresie.”

Odpowiedź:

Analizę przeprowadzono dla horyzontu czasowego utożsamianego z horyzontem dożywotnim. Przyjęto, że oznacza on 70 lat, ze względu na wysokie prawdopodobieństwo wyleczenia oraz stosunkowo młodą populację pacjentów uczestniczących w badaniu. Decyzję tę podjęto na podstawie założenia, że wszyscy pacjenci przejdą do końcowego stanu modelu przed upływem przyjętego horyzontu czasowego. Ponadto w modelu ekonomicznym wykorzystano dane dotyczące ryzyka zgonu adekwatne dla populacji polskiej.

W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz zakładający krótszy horyzont czasowy analizy wynoszący 30 lat (scenariusz o nazwie „Horyzont analizy”). Wyniki dla wskazanego scenariusza przedstawiono w Tab. 31 i Tab. 32.

Uwaga 11.

„BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a. Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie wpływu na budżet populacja pacjentów w stadium IIB została oszacowana wyłącznie na podstawie opinii ekspertów, bez przedstawienia ich treści, czy też uzasadnienia. Dodatkowo nie podjęto próby oszacowania populacji w oparciu o dane epidemiologiczne.

Proszę o podanie danych ekspertów, których oszacowania zostały uwzględnione w analizach oraz o przeprowadzenie oszacowań także z wykorzystaniem danych epidemiologicznych.

Dodatkowo, populację pacjentów w stadium III i IV określono na podstawie danych z poprzednich wniosków dot. leku Adcetris, nie dokonano jednak aktualizacji danych w zakresie liczby pacjentów powyżej 60 r.ż., którzy obecnie zostali objęci wnioskiem refundacyjnym. Proszę także o aktualizację wskazanych oszacowań.”

Odpowiedź:

W ramach analizy wpływu na budżet wykorzystano opinie ekspertów klinicznych, których dane przedstawiono w odpowiedzi na Uwagę 15.

Należy podkreślić, że populacja pacjentów w stadium IIB stanowi chorych z czynnikami ryzyka. Obecnie nie ma dostępnych polskich źródeł danych, które wskazywałyby na liczebność tej populacji. Dostępna publikacja Wróbel 2019, w której analizie poddano pacjentów z HL leczonych w 13 ośrodkach hematologicznych w Polsce, odnosi się wyłącznie do chorych w wieku >50 lat. Raportowana liczba pacjentów w stadium IIB nie zawiera informacji odnośnie liczby chorych z czynnikami ryzyka. Obecnie nie było możliwe oszacowanie wielkości populacji pacjentów w stadium IIB z czynnikami ryzyka w oparciu o polskie dane epidemiologiczne. W związku z powyższym jedyne źródło danych o tej populacji stanowili eksperci kliniczni, których opinię wykorzystano w ramach BIA.

Wielkość populacji pacjentów w stadium III i IV oszacowano w oparciu o dane pochodzące z poprzednich wniosków dla preparatu Adcetris stosowanego w leczeniu I linii. Dostępne w przestrzeni publicznej dane nie pozwalają na oszacowanie liczby pacjentów w wieku >60 r.ż., którzy są leczeni w ramach I linii. Dane pochodzące ze Statystyk NFZ, umożliwiające wyodrębnienie chorych w grupie wiekowej >60 lat, odnoszą się ogółem do pacjentów leczonych w ramach zarówno I, jak i kolejnej linii leczenia z zastosowaniem brentuksymabu vedotin. Dane te nie umożliwiają wyodrębnienia liczby chorych leczonych w ramach wnioskowanego wskazania.

W związku z powyższym przedstawione w ramach BIA oszacowania w oparciu o dane pochodzące z poprzednich wniosków dla brentuksymabu vedotin oraz dane z Krajowego Rejestru Nowotwór wskazujące na odsetek pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w poszczególnych grupach wiekowych stanowią uzasadnione podejście do oszacowań, w sytuacji braku innych źródeł danych.

Uwaga 12.

„BIA nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (§ 6 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W BIA nie uwzględniono kosztów radioterapii ani kosztów kolejnych linii leczenia, pomimo że odniesiono się do nich w analizie ekonomicznej.

Proszę o uzupełnienie analizy o ww. informacje.”

Odpowiedź:

W ramach analizy wpływu na budżet uzupełniono koszty radioterapii oraz koszty kolejnych linii leczenia. Koszty zostały zaczerpnięte z modelu ekonomicznego dla rocznego horyzontu analizy, bez uwzględnienia dyskontowania. Do oszacowania kosztów kolejnych linii leczenia dla schematu BrAVD wykorzystano model ekonomiczny oraz założenia analizy ekonomicznej, które zostały ocenione przez Agencję w 2024 roku co może stanowić pewne ograniczenie analizy wpływu na budżet. Wyniki zaktualizowanej analizy wpływu na budżet przedstawiono w Tab. 17 - Tab. 27.

Uwaga 14.

„BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie wpływu na budżet nie przedstawiono pełnych wyników analizy wrażliwości. Zaprezentowano jedynie zmiany względem scenariusza podstawowego, bez szczegółowych wyników dla każdego z testowanych w ramach analizy wrażliwości scenariuszy. Brak pełnego zestawienia uniemożliwia ocenę wpływu poszczególnych założeń na wyniki analizy.

Nie testowano także alternatywnych wartości udziałów w rynku schematu BrECADD w populacji pacjentów z HL w stadium IIB z czynnikami ryzyka oraz w populacji chorych z HL w stadium III lub IV w wieku >60 lat.

Proszę o uzupełnienie analizy o ww. informacje”

Odpowiedź:

W tabelach Tab. 23 - Tab. 27 przedstawiono pełne wyniki analizy wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości przetestowano również scenariusz zakładający zmianę udziałów w rynku schematu BrECADD w populacji pacjentów z HL w stadium IIB z czynnikami ryzyka. Założono, że udział w rynku schematu BrECADD wyniesie [REDACTED] a schematu BEACOPP - [REDACTED]. Nie testowano zmiany udziałów w populacji chorych z HL w stadium III lub IV w wieku >60 lat. Udział w rynku schematu BrECADD w tej populacji przyjęto za opinią ekspertów, którzy wskazali, że niewielki odsetek pacjentów w wieku >60 lat będzie leczony tym schematem.

Uwaga 15.

„Analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: *Z uwagi na wykorzystanie w przedłożonych analizach opinii ekspertów klinicznych proszę o przedstawienie nazwisk wszystkich ankietowanych ekspertów wraz z pełnionymi funkcjami. Proszę również o wskazanie daty spotkania z ekspertami.”*

Odpowiedź:

W ramach złożonych analiz wykorzystano dane zebrane od ekspertów klinicznych podczas spotkania we Wrocławiu, które odbyło się 10.04.2025 roku. W spotkaniu wzięli udział następujący eksperci:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Prośba 1

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

Odpowiedź:

Zaktualizowane modele załączono wraz z niniejszym pismem.

Prośba 2

„Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień, a także aktualnych zarządzeń DGL, w tym kosztów dla substancji czynnych w analizach.”

Odpowiedź:

Analizy zaktualizowano względem aktualnego Obwieszczenia MZ z dn. 17 września 2025 roku (Obwieszczenie MZ), w oparciu o dane z komunikatu DGL o średnim koszcie rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2025 r. (DGL 2025a), dane z raportów refundacyjnych DGL za cały 2024 r. oraz za okres od stycznia do czerwca 2025 r. (DGL 2025b) oraz aktualne zarządzenia Prezesa NFZ (Zarządzenie 28/2025/DGL ujedn., Zarządzenie 64/2024/DSOZ ujedn., Zarządzenie 73/2025/DGL ujedn., Zarządzenie 76/2025/DSOZ ujedn.). W przypadku wyznaczania kosztów podania leków oraz diagnostyki i monitorowania leczenia, wykorzystano zaktualizowane dane dotyczące wyceny punktowej, aktualne na dzień 17.09.2025 r. (Informator o umowach NFZ).

W ramach analiz dokonano również aktualizacji związanej z kosztami podania. Założono, że koszty podania schematu BrECADD oraz eBEACOPP będą naliczane 4 razy ze względu na schemat podawania poszczególnych substancji czynnych wchodzących w skład poszczególnego schematu leczenia (Tab. 14, Tab. 15). Koszty podania schematu BrAVD będą naliczane 2 razy (Tab. 16).

Tab. 14 Schemat leczenia BrECADD.

Lek	Dawka	Sposób podania	Dzień*
Brentuksymab vedotin	1,8 mg/kg mc.	dożylnie	w 0. dniu
Etopozyd	150 mg/m ²	dożylnie	w dniach 1-3
Cyklofosfamid	1 250 mg/m ²	dożylnie	w 1. dniu
Doksorubicyna	40 mg/m ²	dożylnie	w 1. dniu
Dakarbazyna	250 mg/m ²	dożylnie	w dniu 2-3
Deksametazon	40 mg	doustnie	w dniu 1-4

*każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie);

Tab. 15 Schemat leczenia eBEACOPP.

Lek	Dawka	Sposób podania	Dzień*
Bleomycyna	10 mg/m ²	dożylnie	w 8. dniu
Etopozyd	200 mg/m ²	dożylnie	w dniach 1-3
Doksorubicyna	35 mg/m ²	dożylnie	w 1. dniu
Cyklofosfamid	1 250 mg/m ²	dożylnie	w 1. dniu
Winkrystyna	1,4 mg/m ²	dożylnie	w 8. dniu
Prokarbazyna	100 mg/m ²	doustnie	w dniach 1-7

Prednizon	40 mg/m ²	doustnie	w dniach 1-14
-----------	----------------------	----------	---------------

*każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie);

Tab. 16 Schemat leczenia BrAVD.

Lek	Dawka	Sposób podania	Dzień*
Brentuksymab vedotin	1,2 mg/kg mc.	dożylnie	w 1., 15. dniu
Doksorubicyna	25 mg/m ²	dożylnie	w 1., 15. dniu
Winblastyna	6 mg/m ²	dożylnie	w 1., 15. dniu
Dakarbazyna	375 mg/m ²	dożylnie	w 1., 15. dniu

*każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie);

Tab. 17 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz najbardziej prawdopodobny (wariant z RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty leków [zł]						
Stadium IIB z czynnikami ryzyka						
eBEACOPP						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Koszty podania [zł]						
Stadium IIB z czynnikami ryzyka						
eBEACOPP						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Koszty diagnostyki i monitorowania [zł]						
Stadium IIB z czynnikami ryzyka						
eBEACOPP						

BrECADD	
Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
Koszty radioterapii [zł]	
Stadium IIB z czynnikami ryzyka	
eBEACOPP	
BrECADD	
Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
Koszty kolejnych linii [zł]	
Stadium IIB z czynnikami ryzyka	
eBEACOPP	
BrECADD	
Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
ŁĄCZNE KOSZTY	

Tab. 18 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz najbardziej prawdopodobny (wariant bez RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty leków [zł]						
Stadium IIB z czynnikami ryzyka						
eBEACOPP						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Koszty podania [zł]						
Stadium IIB z czynnikami ryzyka						
eBEACOPP						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Koszty diagnostyki i monitorowania [zł]						
Stadium IIB z czynnikami ryzyka						
eBEACOPP						
BrECADD						

[illegible]

Tab. 19 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz minimalny (wariant z RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty leków [zł]						
Stadium IIB z czynnikami ryzyka						
eBEACOPP						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Koszty podania [zł]						
Stadium IIB z czynnikami ryzyka						
eBEACOPP						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Koszty diagnostyki i monitorowania [zł]						
Stadium IIB z czynnikami ryzyka						
eBEACOPP						
BrECADD						

Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
Koszty radioterapii [zł]	
Stadium IIB z czynnikami ryzyka	
eBEACOPP	
BrECADD	
Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
Koszty kolejnych linii [zł]	
Stadium IIB z czynnikami ryzyka	
eBEACOPP	
BrECADD	
Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
ŁĄCZNE KOSZTY	

Tab. 20 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz minimalny (wariant bez RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty leków [zł]						
Stadium IIB z czynnikami ryzyka						
eBEACOPP						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Koszty podania [zł]						
Stadium IIB z czynnikami ryzyka						
eBEACOPP						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Koszty diagnostyki i monitorowania [zł]						
Stadium IIB z czynnikami ryzyka						
eBEACOPP						
BrECADD						

ŁĄCZNE KOSZTY		-2 909 946,63	-6 681 847,83
---------------	--	---------------	---------------

Tab. 21 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz maksymalny (wariant z RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty leków [zł]						
Stadium IIB z czynnikami ryzyka						
eBEACOPP						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Koszty podania [zł]						
Stadium IIB z czynnikami ryzyka						
eBEACOPP						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Koszty diagnostyki i monitorowania [zł]						
Stadium IIB z czynnikami ryzyka						
eBEACOPP						
BrECADD						

Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
Koszty radioterapii [zł]	
Stadium IIB z czynnikami ryzyka	
eBEACOPP	
BrECADD	
Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
Koszty kolejnych linii [zł]	
Stadium IIB z czynnikami ryzyka	
eBEACOPP	
BrECADD	
Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
ŁĄCZNE KOSZTY	

Tab. 22 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz maksymalny (wariant bez RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty leków [zł]						
Stadium IIB z czynnikami ryzyka						
eBEACOPP						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Koszty podania [zł]						
Stadium IIB z czynnikami ryzyka						
eBEACOPP						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Koszty diagnostyki i monitorowania [zł]						
Stadium IIB z czynnikami ryzyka						
eBEACOPP						
BrECADD						

Tab. 23 Wyniki scenariusza nr 1 analizy wrażliwości (AW1) - scenariusz podstawowy (wariant z RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty leków [zł]						
Stadium IIB z czynnikami ryzyka						
eBEACOPP						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Koszty podania [zł]						
Stadium IIB z czynnikami ryzyka						
eBEACOPP						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Koszty diagnostyki i monitorowania [zł]						
Stadium IIB z czynnikami ryzyka						
eBEACOPP						
BrECADD						

Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
Koszty radioterapii [zł]	
Stadium IIB z czynnikami ryzyka	
eBEACOPP	
BrECADD	
Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
Koszty kolejnych linii [zł]	
Stadium IIB z czynnikami ryzyka	
eBEACOPP	
BrECADD	
Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
ŁĄCZNE KOSZTY	

Tab. 24 Wyniki scenariusza nr 2 analizy wrażliwości (AW2) - scenariusz podstawowy (wariant z RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty leków [zł]						
Stadium IIB z czynnikami ryzyka						
eBEACOPP						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Koszty podania [zł]						
Stadium IIB z czynnikami ryzyka						
eBEACOPP						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Koszty diagnostyki i monitorowania [zł]						
Stadium IIB z czynnikami ryzyka						
eBEACOPP						
BrECADD						

Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
Koszty radioterapii [zł]	
Stadium IIB z czynnikami ryzyka	
eBEACOPP	
BrECADD	
Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
Koszty kolejnych linii [zł]	
Stadium IIB z czynnikami ryzyka	
eBEACOPP	
BrECADD	
Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
ŁĄCZNE KOSZTY	

Tab. 25 Wyniki scenariusza nr 3 analizy wrażliwości (AW3) - scenariusz podstawowy (wariant z RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty leków [zł]						
Stadium IIB z czynnikami ryzyka						
eBEACOPP						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Koszty podania [zł]						
Stadium IIB z czynnikami ryzyka						
eBEACOPP						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Koszty diagnostyki i monitorowania [zł]						
Stadium IIB z czynnikami ryzyka						
eBEACOPP						
BrECADD						

Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
Koszty radioterapii [zł]	
Stadium IIB z czynnikami ryzyka	
eBEACOPP	
BrECADD	
Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
Koszty kolejnych linii [zł]	
Stadium IIB z czynnikami ryzyka	
eBEACOPP	
BrECADD	
Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
ŁĄCZNE KOSZTY	

Tab. 26 Wyniki scenariusza nr 4 analizy wrażliwości (AW4) - scenariusz podstawowy (wariant z RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty leków [zł]						
Stadium IIB z czynnikami ryzyka						
eBEACOPP						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Koszty podania [zł]						
Stadium IIB z czynnikami ryzyka						
eBEACOPP						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Koszty diagnostyki i monitorowania [zł]						
Stadium IIB z czynnikami ryzyka						
eBEACOPP						
BrECADD						

Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
Koszty radioterapii [zł]	
Stadium IIB z czynnikami ryzyka	
eBEACOPP	
BrECADD	
Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
Koszty kolejnych linii [zł]	
Stadium IIB z czynnikami ryzyka	
eBEACOPP	
BrECADD	
Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
ŁĄCZNE KOSZTY	

Tab. 27 Wyniki scenariusza nr 5 analizy wrażliwości (AW5) - scenariusz podstawowy (wariant z RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty leków [zł]						
Stadium IIB z czynnikami ryzyka						
eBEACOPP						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Koszty podania [zł]						
Stadium IIB z czynnikami ryzyka						
eBEACOPP						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat						
BrAVD						
BrECADD						
Koszty diagnostyki i monitorowania [zł]						
Stadium IIB z czynnikami ryzyka						
eBEACOPP						
BrECADD						

Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
Koszty radioterapii [zł]	
Stadium IIB z czynnikami ryzyka	
eBEACOPP	
BrECADD	
Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
Koszty kolejnych linii [zł]	
Stadium IIB z czynnikami ryzyka	
eBEACOPP	
BrECADD	
Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat	
BrAVD	
BrECADD	
ŁĄCZNE KOSZTY	

Tab. 28 Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego w wariancie z RSS.

	BrECADD	eBEACOPP	Różnica
Koszty leków [zł]			
Koszty podania [zł]			
Koszty związane z chemioterapią [zł]			
Koszty zdarzeń niepożądanych [zł]			
Koszty radioterapii [zł]			
Koszty diagnostyki i monitorowania przed progresją [zł]			
Koszty diagnostyki i monitorowania po progresji [zł]			
Koszty kolejnych linii leczenia [zł]			
Koszt całkowity [zł]			
QALY			
ICUR [zł/QALY]			

Tab. 29 Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego w wariancie bez RSS.

	BrECADD	eBEACOPP	Różnica
Koszty leków [zł]			
Koszty podania [zł]			
Koszty związane z chemioterapią [zł]			
Koszty zdarzeń niepożądanych [zł]			
Koszty radioterapii [zł]			
Koszty diagnostyki i monitorowania przed progresją [zł]			
Koszty diagnostyki i monitorowania po progresji [zł]			
Koszty kolejnych linii leczenia [zł]			
Koszt całkowity [zł]	249 321,61 zł	109 099,93 zł	140 221,68 zł
QALY	17,92	17,45	0,47
ICUR [zł/QALY]	-	-	296 030,03 zł

Tab. 30 Wyniki analizy progowej: scenariusz podstawowy.

Zawartość opakowania	Koszt progowy NFZ za opak. [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena urzędowa [zł]	Cena zbytu netto [zł]
1 fiolka, 50 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.				

Tab. 31 Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant z RSS).

Scenariusz	Koszt całkowity [zł]			QALY			ICUR [zł/QALY]	Zmiana*
	BrECADD	eBEACOPP	Różnica	BrECADD	eBEACOPP	Różnica		
Sc. podstawowy								
Stopa dyskontowa								
Horyzont analizy								
Podejście do modelowania								
Oszacowanie prawdopodobieństwa przejścia do stanu po progresji								
Oszacowanie prawdopodobieństwa przeżycia po progresji (1)								
Oszacowanie prawdopodobieństwa przeżycia po progresji (2)								
Skuteczność leczenia w zakresie przeżycia po progresji choroby								
Zużycie fiolek								
Modelowanie użyteczności								
Użyteczności w populacji generalnej zależne od wieku								
Zdarzenia niepożądane								

Tab. 32 Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant bez RSS).

Scenariusz	Koszt całkowity [zł]			QALY			ICUR [zł/QALY]	Zmiana*
	BrECADD	eBEACOPP	Różnica	BrECADD	eBEACOPP	Różnica		
Sc. podstawowy							296 030,03	nd
Stopa dyskontowa							165 093,31	-44,2%
Horyzont analizy							342 551,30	15,7%
Podejście do modelowania							371 804,00	25,6%
Oszacowanie prawdopodobieństwa przejścia do stanu po progresji							610 694,58	106,3%
Oszacowanie prawdopodobieństwa przeżycia po progresji (1)							242 857,29	-18,0%
Oszacowanie prawdopodobieństwa przeżycia po progresji (2)							349 230,36	18,0%
Skuteczność leczenia w zakresie przeżycia po progresji choroby							253 106,96	-14,5%
Zużycie fiolek							332 213,47	12,2%
Modelowanie użyteczności							522 168,91	76,4%
Użyteczności w populacji generalnej zależne od wieku							324 854,13	9,7%
Zdarzenia niepożądane							308 643,16	4,3%

Tab. 33 Wyniki cen progowych dla sc. analizy wrażliwości.

Scenariusz	Koszt progowy NFZ za opak. [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena urzędowa [zł]	Cena zbytu netto [zł]
Sc. podstawowy				
Stopa dyskontowa				
Horyzont analizy				
Podejście do modelowania				
Oszacowanie prawdopodobieństwa przejścia do stanu po progresji				
Oszacowanie prawdopodobieństwa przeżycia po progresji (1)				
Oszacowanie prawdopodobieństwa przeżycia po progresji (2)				
Skuteczność leczenia w zakresie przeżycia po progresji choroby				
Zużycie fiolek				
Modelowanie użyteczności				
Użyteczności w populacji generalnej zależne od wieku				
Zdarzenia niepożądane				

Bibliografia

- 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. *Leuk Lymphoma*. 2020 Jul;61(7):1555-1564.
- BSH 2025** <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bjh.18083> [dostęp: 18.09.2025]
- CMG 2024** <https://www.nhsscotlandnorth.scot/nca/clinical-management-guidelines> [dostęp: 18.09.2025]
- Dalal 2020** Dalal M, Gupta J, Price K, Zomas A, Miao H, Ashaye A. Efficacy and safety of front-line treatments for advanced Hodgkin lymphoma: a systematic literature review. *Expert Rev Hematol*. 2020;13(8):907-922.
- DGL 2025a** Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2025 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8817.html> [dostęp: 16.09.2025]
- DGL 2025b** Raport refundacyjny o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-czerwiec 2025 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8820.html> [dostęp: 16.09.2025]
Raport refundacyjny o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za rok 2024. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8792.html> [dostęp: 16.09.2025]
Raport refundacyjny o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń - czerwiec 2024 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8668.html> [dostęp: 16.09.2025]
- ESMO 2025** <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2825%2900911-1> [dostęp: 18.09.2025]
- 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. *J Clin Oncol*. 2018 Oct 20;36(30):3015-3022.
- 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. *Haematologica*. 2022 May 1;107(5):1086-1094.
- Ferdinandus 2024** Ferdinandus J, Kaul H, Fossa A et al. PET-Guided Brecadd in Older Patients with Advanced-Stage Classic Hodgkin Lymphoma: Results of the Phase 2 Part of the GHSG HD21 Trial. 624.HODGKIN LYMPHOMAS: CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL. *Blood* 144 (2024) 568-570.
- Gisselbrecht 2013** Gisselbrecht C. Can we improve ABVD in Hodgkin's lymphoma?. *Lancet Oncol*. 2013;14(13):1254-1256.
- Informator o umowach NFZ** <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search> [dostęp: 17.09.2025]

Lin 2024	Lin N, He C, Zhang Q, et al. Efficacy and safety of standard BEACOPP regimen versus ABVD regimen for treatment of advanced Hodgkin's lymphoma. <i>J Cancer Res Ther.</i> 2024;20(4):1258-1264.
NCCN 2025	https://www.nccn.org/global/what-we-do/international-adaptations [dostęp: 18.09.2025]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-wrzesnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2025-r [dostęp: 16.09.2025]
PTOK 2020	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Wróbel T. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Chłoniak Hodgkina. Aktualizacja w dniu 26.05.2020.
Skoetz 2017	Skoetz N, Will A, Monsef I, Brillant C, Engert A, von Tresckow B. Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2017;5(5):CD007941.
Statystyki NFZ	https://statystyki.nfz.gov.pl/ [dostęp: 18.09.2025]
Wróbel 2019	Wróbel T, Biecek P, Rybka J, et al. Hodgkin lymphoma of the elderly patients: a retrospective multicenter analysis from the Polish Lymphoma Research Group. <i>Leuk Lymphoma.</i> 2019;60(2):341-348.
Zarządzenie 28/2025/DGL ujedn.	Zarządzenie Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 stycznia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43527/ [dostęp: 16.09.2025]
Zarządzenie 64/2024/DSOZ ujedn.	Zarządzenie Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 marca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43290/ [dostęp: 16.09.2025]
Zarządzenie 73/2025/DGL ujedn.	Zarządzenie Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 stycznia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43645/ [dostęp: 16.09.2025]
Zarządzenie 76/2025/DSOZ ujedn.	Zarządzenie Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43653/ [dostęp: 16.09.2025]
Zlecenie 203/2024	https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8762-203-2024-zlc?highlight=WzlwMywyMDlwMywxMjAzLDlwMzAsMjAzMSwyMDMyLDlwMzMsMjAzNCwyMDM1LDlwMzZd [dostęp: 18.09.2025]