



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku
Adcetris (brentuksymab vedotin)

w ramach programu lekowego:

**„Leczenie chorych na klasycznego
chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”**

Analiza weryfikacyjna

DRe.423.1.4.2025

Data ukończenia: 9 października 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Takeda Pharma A/S

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

1) podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907)

2) podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907)

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BrAVD	schemat chemioterapii uwzględniający brentuksymab vedotin, doksorubicynę, winblastynę i dakarbazynę
BrECADD	schemat chemioterapii obejmujący brentusymab vedotin, etopozyd, cyklofosfamid, doksorubicynę, dakarbazynę i deksametazon
CD	cena detaliczna
CDA-AMC	Canadian Drug Agency
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
eBEACOPP	schemat chemioterapii uwzględniający bleomycynę, etopozyd (zwiększona dawka), doksorubicynę, cyklofosfamid, winkrystynę, prokarbazynę
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HL	chłoniak Hodgkina (dawniej ziarnica złośliwa)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OS	Przeżycie całkowite
PFS	Przeżycie wolne od progresji
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)

QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TRMB	Zachorowalność związana z leczeniem
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	19
3.1. Technologia wnioskowana	19
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	20
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	24
4. Ocena analizy klinicznej	25
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	25
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.1.2. Ocena badań	31
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	33
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	34
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	35
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	43
5. Ocena analizy ekonomicznej	50
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	50
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	50
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	51
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	52
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	52
5.2.2. Wyniki analizy progowej	53
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	54
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	55
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	56
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	58
6. Ocena analizy wpływu na budżet	59
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	59
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	59
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	59
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	62
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	62
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	63
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	65
6.3.2. Obliczenia własne Agencji	66

7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	67
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	68
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	69
10.	Źródła	70

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 17.07.2025
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1269.2025.13.PRU

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Adcetris (brentuksymab vedotin), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol., GTIN: 05909991004545
- Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego: B.77. „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”:

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Grupa limitowa:

- istniejąca grupa limitowa, 1142.0, Brentuksymab vedotin

Proponowana cena zbytu netto:

– 10 800,00 PLN

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Dania

Wnioskodawca

Takeda Pharma Sp. z o.o.

ul. Prosta 68

00-838 Warszawa

Polska

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin) w ramach programu lekowego B.77. „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”.

Wnioskowane wskazanie dla leku Adcetris jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym i dotyczy nieleczonych wcześniej dorosłych pacjentów z chłoniakiem Hodgkina CD30+ w stadium IIB z czynnikami ryzyka, stadium III lub IV stadium zaawansowania choroby w skojarzeniu z etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dakarbazyną i deksametazonem (BrECADD).

Obecnie produkt Adcetris w ramach schematu BrECADD podlega finansowaniu w PL B.77 u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w wieku od 18 lat do 60 lat w III i IV stadium zaawansowania choroby. W związku z powyższym, przedmiotowa ocena dotyczy rozszerzenia istniejącego programu lekowego B.77. poprzez objęcie refundacją produktu Adcetris w ramach schematu BrECADD u dorosłych pacjentów w stadium IIB choroby z czynnikami ryzyka oraz w populacji 60+ w stadium III i IV zaawansowania choroby.

Zaproponowano mechanizm dzielenia ryzyka polegający na określeniu produktu leczniczego Adcetris

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin)

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Bez RSS		10 800,00	11 448,00	12 363,84	12 363,84	bezpłatnie	-
Z RSS							

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Problem zdrowotny

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

Źródło: OT.423.1.19.2024

Zgodnie z danymi KRN w 2022 r. (data dostępu: 7.10.2025 r.) odnotowano 802 zachorowania oraz 137 zgonów z powodu chłoniaka Hodgkina, klasyfikowanego według rozpoznania ICD-10: C81, niezależnie od wieku, w tym w grupie wiekowej od 60 r. ż odnotowano odpowiednio 146 zachorowań i 84 zgony.

Źródło: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty>

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

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

Liczebność wnioskowanej populacji

Według danych NFZ liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery id) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C81 (wraz z podkodami) wyniosła 8 905 w 2024 r. W oparciu o powyższe dane nie jest możliwe oszacowanie populacji docelowej ze względu na fakt, że proponowany program lekowy dodatkowo zawęży populację kryteriami włączenia/wyłączenia.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów w latach 2020-2025 w oparciu o dane NFZ.

Tabela 2. Liczebność populacji (unikalne numery id) wnioskowanej wg danych NFZ – liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C81 (wraz z podkodami), w rozbiciu na podkody (źródło: Zintegrowany Model Analityczny Centrum e-Zdrowia CeZ)

Rozpoznanie główne i/lub współistniejące wg ICD-10*	Lata					
	2020	2021	2022	2023	2024	2025 (do 10.2025)
Chorobowość (C.81 wraz z podkodami)	8 223	8 548	8 719	8 853	8 905	7 169
C81	4 600	4 658	4 544	4 318	4 160	2 877
C81.0	663	680	740	819	893	648
C81.1	3 327	3 515	3 747	3 918	4 043	3 296
C81.2	472	469	477	493	523	389
C81.3	68	65	64	68	52	37
C81.7	214	260	257	277	287	214
C81.9	1 400	1 389	1 476	1 530	1 561	1 101

* C81 Złoty złośliwy [choroba Hodgkina], C81.0 Przewaga limfocytów, C81.1 Stwardnienie guzkowe, C81.2 Postać mieszanokomórkowa, C81.3 Zanik limfocytów, C 81.7 Inna postać ziarnicy złośliwej, C81.9 Złoty złośliwy, nieokreślony

Poniższa tabela przedstawia liczbę dorosłych pacjentów oraz koszty terapii brentuksymabem wedotyny w programie lekowym B.77. Leczenie chorych na klasyczny chłoniak Hodgkina W 2024 r. brentuksymab wedotyny w leczeniu opornego lub nawrotowego chłoniaka Hodgkina w ramach PL B.77 otrzymało 514 pacjentów.

Tabela 3. Liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery id) oraz koszty terapii brentuksymabem wedotyny w programie B.77 w latach 2018-I poł. 2025 (źródło: Zintegrowany Model Analityczny Centrum e-Zdrowia CeZ)

Rok realizacji	Liczba pacjentów	Wartość rozliczona [PLN]
2018	151	29 773 846
2019	135	21 922 918
2020	168	24 607 391
2021	222	32 180 631
2022	243	32 402 299
2023	236	31 989 922
2024	514	57 652 556
2025*	458	22 894 289

* dane obejmują okres od stycznia do 7 października 2025 r.

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

Liczba pacjentów dorosłych z rozpoznaniem ICD-10: C81 (wraz z podkodami) zgodnie z danymi NFZ w 2022 r. (dane do 10.2022 r.), u których zrefundowano schemat ABVD wyniosła 677 pacjentów, natomiast w 2021 r. 645 pacjentów. Należy jednak podkreślić, że dane NFZ nie uwzględniają winblastyny, gdyż zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r.¹ winblastyna nie podlega refundacji. Biorąc pod uwagę powyższe prawdopodobnym jest, że koszty zakupu winblastyny pokrywane są przez świadczeniodawcę.

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

Tabela 4 Liczebność populacji wg danych NFZ – liczba pacjentów dorosłych z rozpoznaniem ICD-10: C81 wraz z podkodami stosujących poszczególne schematy leczenia, źródło: Raport AOTMiT OT.423.1.26.2023)

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

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

**do 10.2022

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

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory w analizach Wnioskodawcy przyjęto schemat BrAVD (brentuksymab vedotin w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną) w populacji pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w III lub IV stadium zaawansowania) oraz schemat eBEACOPP (BEACOPP eskalowany – bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon) w populacji pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w stadium zaawansowania IIB z czynnikami ryzyka..

Odnalezione rekomendacje kliniczne z 2025 r. wskazują, że BrECADD stanowi jedną z opcji leczenia w stadium IIB do 60 r.ż. obok ABVD lub nivo-AVD (ESMO 2025, NCCN 2025), BrAVD (ESMO 2025) i eBEACOPP (NCCN 2025) oraz w III-IV stadium zaawansowania choroby obok nivo-AVD lub BrAVD (NCCN, ESMO) lub ABVD (NCCN). W populacji powyżej 60 r.ż. wytyczne wskazują na ABVD lub nivo-AVD (NCCN, ESMO) albo eBEACOPP (ESMO) w II stadium oraz nivo-AVD (III i IV stadium). BSH 2025 we wczesnej niekorzystnej choroba zaleca eBEACOPP + 2 cykle ABVD lub ABVD, a w zaawansowanej postaci choroby do 60 r.ż.: ABVD lub eBEACOPP.

Z kolei ankietowany przez Agencję ekspert, prof. dr hab. n. med. Jan Maciej Zaucha w swojej opinii wskazał, że aktualnie w populacji dorosłych pacjentów (18+) z uprzednio nieleczonym chłoniakiem Hodgkina w stadium IIB zaawansowania z czynnikami ryzyka (tj. masa bulky lub zmiany pozawęzłowe stozuje się schematy: ABVD (u 70% pacjentów, jest to technologia najtańsza), BEACOPPesc (u 25%, jest to technologia najskuteczniejsza) oraz BGD. Z kolei w populacji pacjentów w wieku 60+ z uprzednio nieleczonym chłoniakiem Hodgkina w stadium III i IV zaawansowania obecnie wg eksperta stosuje się BrAVD (u 80% pacjentów, technologia najskuteczniejsza), BGD (u 10%, technologia najtańsza) oraz leczenie paliatywne (u 10% pacjentów).

Wybór wnioskodawcy jest zgodny z wytycznymi klinicznymi i opinią eksperta, ale nie uwzględnia wszystkich opcji leczenia dostępnych w Polsce. W stadium IIB choroby obok eBEACOPP w Polsce stosowane i refundowane też są schematy ABVD i BGD, natomiast w stadium III-IV powyżej 60 r.ż.: BGD.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinię otrzymaną od prof. dr hab. n. med. Jana Macieja Zauchy, Prezesa Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków oraz od pana Dominika Romińskiego, Prezesa Stowarzyszenia Kierunek Zdrowie. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

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

Prof. Jan Zaucha wskazał, że w Polsce brakuje dostępności do nowoczesnego leczenia chorych w stopniu IIB z czynnikami ryzyka: zmianami masywnymi (głównie w śródpiersiu) lub obecnością zmian pozawezłowych. Chorzy Ci powinni być leczeni jak chorzy z postacią zaawansowaną – schemat BrECADD wykazuje 96% skuteczność w tej grupie chorych, co przewyższa o 5% toksyczny schemat BEACOPPesca i o 15% schemat ABVD. Większość tych chorych to pacjenci młodzi, gdzie schemat BrECADD będzie możliwy do zastosowania u zdecydowanej większości chorych. Drugą niezaspokojoną potrzebą są chorzy starsi, powyżej 60 roku życia, w której dostępny nowoczesny schemat BV+AVD pozwala na wyleczenie jedynie około 70% chorych. Schemat BrECADD zwiększa odsetek wyleczeń do 90% - jest jednak bardziej toksyczny - szacuje się, że tylko około 60% chorych będzie mogło być leczona tym schematem. Dla chorych w dobrym stanie ogólnym, bez współchorobowości schemat BrECADD będzie stanowił szansę na poprawę wyników leczenia. Nierefundowanym schematem w Polsce, bardzo skutecznym w tej grupie wiekowej jest schemat nivolumab-AVD. (...) Refundacja schematu BrECADD u chorych IIB z czynnikami ryzyka znacząco poprawi wyniki leczenia tej grupy chorych, zmniejszy odsetek chorych wymagających leczenia II linii i autologicznej transplantacji. Poprawę również zauważy się u chorych starszych, pod warunkiem właściwej kwalifikacji chorych do leczenia schematem BrECADD. (...) Potencjalnym problemem w stosowaniu ocenianej technologii u chorych starszych będzie toksyczność hematologiczna i niehematologiczna. Stąd podanie pierwszego cyklu w tej grupie wiekowej, będzie wiązało się z koniecznością hospitalizacji. (...) Największą korzyść odniosą chorzy młodzi w stopniu IIB ze zmianami masywnymi w śródpiersiu. Chorzy starsi ze współchorobowością odniosą mniejszą korzyść, ze względu na toksyczność hematologiczną.

Podobne stanowisko przedstawił pan Dominik Romiński, który zaznaczył, że: Reprezentując największe w Polsce stowarzyszenie pacjentów liczące prawie 4000 członków i przy wnikliwej konsultacji z chorującymi na chłoniaka Hodgkina pragnę zauważyć, że wysoka toksyczność w obecnie stosowanym schemacie jest wysoka i budzi lęk u pacjentów. W obecnej sytuacji, pacjenci poza programem lekowym (stadium IIB) mogą być leczeni chemioterapią w schemacie ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna) lub BEACOPP eskalowany (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon). Schemat BEACOPP eskalowany uważa się za bardziej skuteczny jednak jednocześnie bardziej toksyczny. Pacjenci powyżej 60. roku życia nie mogą skorzystać ze schematu BrECADD w programie lekowym, jeśli ich stan zdrowia pozwala na to a jedyną przesłanką do rezygnacji terapii jest wiek.

Pan Romiński zwrócił też uwagę, że Szczyt zachorowań na chłoniaka Hodgkina występuje w wieku 15-40 roku życia, czyli dotyczy grupy osób, które planują życie rodzinne. Schemat BEACOPP, choć skuteczniejszy niestety negatywnie wpływa na płodność zarówno kobiet jak i mężczyzn. Wyniki badania randomizowanego wskazują, że schemat BrECADD ma znacząco mniejszy negatywny wpływ na płodność pacjentów w porównaniu ze schematem BEACOPP eskalowany.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 1 badanie randomizowane (HD21), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu BrECADD w porównaniu ze schematem eBEACOPP u dorosłych pacjentów w wieku 18-60 lat z chłoniakiem Hodgkina w IIB, III i IV stadium zaawansowania.

W wyniku zmiany protokołu badania HD21² włączono do niego również kohortę pacjentów w wieku 61-75 lat³.

- 1 badanie randomizowane dla komparatora ECHELON-1, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu BrAVD (brentuksymab vedotin, doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) w porównaniu ze schematem ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) w populacji dorosłych pacjentów (18+) z chłoniakiem Hodgkina w III lub IV stadium zaawansowania.

W ramieniu BrAVD populacja pacjentów w wieku 60+ obejmowała 74 osoby.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo schematu BrECADD z BrAVD. Ze względu na brak wspólnego ramienia referencyjnego w badaniach HD21 oraz ECHELON-1 nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy schematami BrECADD i BrAVD. Z tego względu wyniki dla wspólnych punktów końcowych, przedstawionych w obu badaniach RCT, zestawiono w formie tabelarycznej.

² Protokół badania HD21 został zmieniony do wersji 10.0 w dniu 8 grudnia 2023 r., w celu rozszerzenia populacji badanej o pacjentów w wieku 61–75 lat. Zmiana ta wynikała z faktu, że komparator stosowany w głównym badaniu (schemat eBEACOPP) nie jest zalecany u pacjentów powyżej 60. roku życia z uwagi na wysoką toksyczność hematologiczną i narządową. Dodanie tej kohorty umożliwiło ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia BrECADD u starszych pacjentów, dla których intensywna chemioterapia eBEACOPP byłaby niewskazana.

³ wyniki dla kohorty 61-75 lat dostępne są w ramach abstraktu konferencyjnego Ferdinandus 2024.

Nie odnaleziono również badań wtórnych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo schematu BrECADD vs. eBEACOPP / BrAVD w leczeniu chłoniaka Hodgkina.

Analitycy Agencji w wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego włączyli do przeglądu dwie publikacje dot. badania HD21:

- badanie Ferdinandus 2025 dotyczące wyników dla kohorty 61-75 lat, będące pełnotekstową wersją abstraktu konferencyjnego Ferdinandus 2024 włączonego przez wnioskodawcę; do niniejszej analizy włączono jedynie dane raportowane w ramach suplementu do badania (Ferdinandus 2025s)⁴; oraz
- badanie Ferdinandus 2025f oceniające funkcje rozrodcze wśród chorych w wieku 16-60 lat.

W ramach niniejszej AWA przedstawiono również wyniki badań z abstraktu konferencyjnego Visentin 2025⁵, w którym przeprowadzono metaanalizę oraz porównanie bezpośrednie terapii stosowanych w leczeniu zaawansowanego chłoniaka Hodgkina, tj. BrECADD, ABVD, A-AVD (BrAVD), Nivo-AVD, ABVDesc oraz BEACOPPdesc.

Populacja 18-60 lat

BrECADD vs. eBEACOPP (porównanie bezpośrednie)

W badaniu HD21 wykazano, że terapia brentuksymabem vedotin w schemacie BrECADD vs. eBEACOPP w I linii leczenia pacjentów w IIB, III i IV stadium zaawansowania HL wiązała się z IS zmniejszeniem ryzyka PFS (zdef. jako progresja choroby, nawrót choroby lub zgon) w ciągu mediany 4-letniego okresu obserwacji o 34% (HR=0,66; 95%CI: 0,45; 0,97; p=0,035).

W ramieniu BrECADD wykazano IS redukcję progresji, nawrotu lub zgonu względem eBEACOPP dla podgrup pacjentów: w wieku 18-39 lat; płci żeńskiej, z IPS 2-3⁶; otrzymujących 4 cykle leczenia w ciągu mediany 48-miesięcznego okresu obserwacji.

Wykazano brak IS różnic w odniesieniu do redukcji ryzyka, nawrotu lub progresji choroby pomiędzy schematem BrECADD vs. eBEACOPP w podgrupach pacjentów: w wieku 40-49 lat oraz 50-60 lat; płci męskiej, z IPS 0-1 oraz 4-7; niezależnie od stadium zaawansowania choroby (II, III oraz IV), a także pacjentów otrzymujących 6 cykli leczenia w ciągu mediany 48-miesięcznego okresu obserwacji.

Odsetek pacjentów w ramieniu BrECADD osiągających 4-letnie przeżycie wolne od progresji wynosił 96,5%, 95,1% oraz 92,8%, odpowiednio w stadium IIB, III oraz IV zaawansowania choroby.

4-letnie przeżycie całkowite (OS) uzyskano u 98,6% chorych leczonych schematem BrECADD vs 98,2% pacjentów w grupie eBEACOPP w ciągu mediany okresu obserwacji wynoszącej 48 miesięcy (brak informacji o IS). W obu ramionach badania stwierdzono po 12 zgonów (1,6%), z czego 0,4% vs. 0,1% zgonów w ramieniu BrECADD vs. eBEACOPP związanych było z chłoniakiem Hodgkina. Zgony wynikające z toksyczności leczenia wystąpiły wyłącznie w grupie eBEACOPP (0,4%).

Odsetek pacjentów osiągających 4-letnie przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) był numerycznie wyższy w grupie BrECADD vs eBEACOPP (91,4% (95% CI: 89,3; 93,5) vs 88,2% (95% CI: 85,9; 90,7)).

Odsetek pacjentów leczonych schematem BrECADD, którzy osiągnęli 4-letnie przeżycie wolne od progresji (PFS), był istotnie statystycznie wyższy w przypadku uzyskania negatywnego wyniku PET-2 (ocenianego po dwóch cyklach terapii) w porównaniu z pacjentami PET-2-pozytywnymi (96,8% vs 90,3%; HR = 0,41; 95% CI: 0,21–0,77) w ciągu mediany 48-miesięcznego okresu obserwacji.

Odsetek pacjentów leczonych schematem eBEACOPP, którzy osiągnęli 4-letnie przeżycie wolne od progresji (PFS), był numerycznie wyższy w przypadku uzyskania negatywnego wyniku PET-2 w porównaniu z pacjentami PET-2-pozytywnymi (92,9% vs 87,8%; HR = 0,65; 95% CI: 0,39–1,09) w ciągu mediany 48-miesięcznego okresu obserwacji.

U pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-related morbidity (TRMB)), odnotowano IS niższą jakość życia w porównaniu do jakości życia pacjentów u których nie obserwowano TRMB, w domenach obejmujących: ogólny stan zdrowia, funkcjonowanie poznawcze, fizyczne, społeczne oraz wykonywanie ról. Nie odnotowano IS różnic w ocenie jakości życia między pacjentami z TRMB a pacjentami bez TRMB w zakresie funkcjonowania emocjonalnego.

⁴ brak dostępu do pełnotekstowej wersji publikacji;

⁵ Pozycja wskazana przez ankietowanego przez AOTMiT eksperta;

⁶ Międzynarodowy Indeks Prognostyczny mieści się w zakresie od 0 do 7, gdzie wyższe wartości oznaczają wyższe ryzyko niepowodzenia leczenia. Indeks wynoszący 0 lub 1 oznacza niskie ryzyko, 2 lub 3 to ryzyko umiarkowane, a wartości od 4 do 7 to wysokie ryzyko.

Wyniki metaanalizy Visentin 2025 wskazują na IS redukcję ryzyka progresji lub zgonu w ciągu 3-letniego okresu obserwacji dla schematu BrECADD w porównaniu z A-AVD (tzw. BrAVD) o 65% (HR = 0,35; 95% CI: 0,26–0,48; $p < 0,0001$)⁷. Odsetek pacjentów osiągających 3-letnie przeżycie wolne od progresji (PFS) w grupie leczonej schematem BrECADD wyniósł 94,5% i był IS wyższy w porównaniu z grupą otrzymującą schemat ABVD (79%) oraz A-AVD (tzw. BrAVD, 90%).

Odsetek pacjentów osiągających 3-letnie całkowite przeżycie (OS) w grupie leczonej schematem ABVD wyniósł 95% i był IS niższy w porównaniu z pozostałymi strategiami terapeutycznymi, w których 3-letnie OS osiągnęło 97-99% pacjentów ($p < 0,0001$). IS różnic w zakresie OS nie odnotowano u pacjentów otrzymujących schemat A-AVD (tzw. BrAVD) vs. BrECADD (HR=0,63; 95% CI: 0,33; 1,20; $p=0,9943$).

BrECADD vs. BrAVD (porównanie jakościowe)

W wyniku przyjęcia definicji zmodyfikowanego przeżycia wolnego od progresji (mPFS)⁸ z badania ECHELON-1, w badaniu HD21 odsetek pacjentów leczonych schematem BrECADD, u których odnotowano zgon lub progresję wyniósł 1,6% w ciągu 48-miesięcznej mediany okresu obserwacji, w porównaniu z 16,4% i 16,9% dla chorych leczonych w schemacie BrAVD w badaniu ECHELON-1, w ciągu mediany okresu obserwacji wynoszącej odpowiednio 37,1 i 60,9 miesięcy.

4-letnie przeżycie całkowite (OS) uzyskano u 98,6% (95% CI: 97,7; 99,5) chorych leczonych schematem BrECADD w ciągu 4-letniej mediany okresu obserwacji vs OS uzyskane u 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) pacjentów leczonych schematem BrAVD, odpowiednio w 2., 6., 7. i 8. roku obserwacji.

Odsetek zgonów dla 48-miesięcznego okresu obserwacji wśród pacjentów leczonych schematem BrECADD wyniósł 1,6% vs 4,2%, 5,9% i 6,6% wśród chorych leczonych schematem BrAVD odpowiednio dla 2-, 6- i 8-letniego okresu obserwacji.

Populacja 60+

BrECADD (kohorta pacjentów 61-75 lat)

Odsetek pacjentów, u których uzyskano całkowitą remisję (CR) wyniósł około 87% w populacji ITT (N=84/83⁹) oraz 90% w populacji per protocol (N=78) w ciągu mediany okresu obserwacji wynoszącej 23 miesiące. Odsetek pacjentów, u których uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie (mierzoną jako CR), był wyższy wśród pacjentów otrzymujących 4 cykle leczenia vs 6 cykli, chorych z dobrą sprawnością (ECOG ≤ 1) vs chorzy z ECOG > 0 , płci żeńskiej vs męskiej; z niższym wskaźnikiem kruchości (chorzy zakwalifikowani jako „fit”) vs pacjenci zakwalifikowani jako „unfit” lub „frail” oraz chorych z mniejszym obciążeniem chorobami współistniejącymi.

Przeżycie wolne od progresji odnotowano u 95,1% (95% CI: 90; 100) pacjentów po 1 roku oraz u 91,5% chorych po 2 latach (95% CI: 85; 98) leczenia schematem BrECADD.

Całkowite 1- i 2-letnie przeżycie uzyskano u odpowiednio 96,2% i 90,7% pacjentów leczonych schematem BrECADD. Odsetek zgonów w populacji ITT wyniósł 9%, z czego jedynie 2% przypadków dot. zgonu z powodu chłoniaka Hodgkina¹⁰.

Leczenie schematem BrECADD w kohorcie pacjentów w wieku 61–75 lat prowadziło do pogorszenia funkcjonowania poznawczego, fizycznego, społecznego oraz wykonywania ról względem wartości wyjściowych, zarówno w drugim cyklu leczenia, jak i w momencie jego zakończenia (EOT) (brak informacji o IS). Z kolei w zakresie funkcjonowania emocjonalnego oraz ogólnego stanu zdrowia obserwowano poprawę jakości życia względem wartości wyjściowych.

Po zakończeniu leczenia (lata 1–3) nastąpiła ogólna poprawa jakości życia, osiągając poziom zbliżony do wartości wyjściowej dla domeny dot. funkcjonowania poznawczego oraz wyższy w odniesieniu do funkcjonowania emocjonalnego, fizycznego, społecznego, wykonywania ról oraz ogólnego stanu zdrowia, zarówno w pierwszym, jak i drugim roku obserwacji. W trzecim roku po zakończeniu leczenia odnotowano dalszy wzrost jakości życia

⁷ Nie raportowano wyników dla porównania BrECADD vs. ABVD.

⁸ W badaniu ECHELON-1, zmodyfikowane przeżycie wolne od progresji (mPFS) zdefiniowane zostało jako czas od randomizacji do progresji choroby, zgonu lub uzyskania niepełnej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu, po którym wdrożono dalsze leczenie przeciwnowotworowe

⁹ Liczba chorych w populacji ITT podana w abstrakcie konferencyjnym to 84 pacjentów, natomiast w materiałach dodatkowych do publikacji (Ferdinandus 2025s) – 83.

¹⁰ dodane przez analityka Agencji na podstawie Ferdinandus 2025s; brak informacji dot. okresu obserwacji

względem wartości wyjściowych we wszystkich domenach, jednak wartości dla funkcjonowania emocjonalnego oraz ogólnego stanu zdrowia były niższe o odpowiednio 0,3 pkt oraz o 4,6 pkt niż w drugim roku obserwacji.

Pomimo obserwowanej poprawy, jakość życia pacjentów nie osiągnęła poziomu populacji referencyjnej w żadnej z ocenianych domen.

W drugim cyklu leczenia oraz w momencie jego zakończenia (EOT) obserwowano nasilenie objawów w zakresie zmęczenia, nudności/wymiotów, bezsenności, utraty apetytu oraz biegunki względem wartości wyjściowych; jednocześnie odnotowano zmniejszenie nasilenia bólu, duszności oraz zaparć.

Po zakończeniu leczenia (w latach 1–3) nastąpiło ogólne zmniejszenie nasilenia większości objawów względem wartości wyjściowych i wartości po 2. cyklu leczenia oraz EOT. Poprawie uległy objawy dot. zmęczenia, bólu, nudności/wymiotów, bezsenności, utraty apetytu, zaparć, duszności oraz biegunki.

BrECADD vs. BrAVD (porównanie jakościowe)

Dwuletnie PFS uzyskano u 91,5% (95%CI: 85; 98) chorych leczonych schematem BrECADD. 2-letnie mPFS oceniane przez niezależną komisję oceniającą i badacza uzyskano u odpowiednio 70,3% (95%CI: 58,4; 79,4) i 74,4% (95%CI: 62,2; 82,7) pacjentów leczonych schematem BrAVD.

Analiza bezpieczeństwa

Populacja 18-60 lat

BrECADD vs. eBEACOPP (porównanie bezpośrednie)

W badaniu HD21 stosowanie schematu BrECADD w porównaniu z leczeniem eBEACOPP wiązało się z IS niższym ryzykiem wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem (ok. 42% vs 59%) oraz zdarzeń hematologicznych, takich jak anemia, trombocytopenia czy infekcja 4. stopnia wg CTCAE¹¹ (ok. 31% vs 52%), w okresie trwania terapii lub do 30 dni po podaniu ostatniej dawki chemioterapii¹². Z kolei nie obserwowano IS różnic pomiędzy pacjentami leczonymi BrECADD i eBEACOPP w częstości występowania jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem oraz zdarzeń hematologicznych po 12 miesiącach od zakończenia leczenia. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami BrECADD i eBEACOPP w częstości występowania toksyczności narządowej stopnia 3.–4. wg CTCAE, zarówno w trakcie leczenia i w ciągu 30 dni po podaniu ostatniej dawki chemioterapii, jak i po 12 miesiącach od zakończenia leczenia.

Analiza w podgrupach wykazała IS niższe ryzyko występowania jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem w okresie trwania leczenia lub 30 dni po podaniu ostatniej dawki w grupie chorych leczonych schematem BrECADD vs eBEACOPP niezależnie od wieku, płci, IPS, stopnia zaawansowania choroby (II, III lub IV) a także ilości przyjętych cykli leczenia (4 lub 6 cykli).

IS rzadziej w ramieniu BrECADD vs eBEACOPP w okresie leczenia lub 30 dni po podaniu ostatniej dawki chemioterapii¹³ występowały: anemia (dowolnego stopnia oraz ≥ 3 . stopnia), ≥ 1 transfuzja krwinek czerwonych, trombocytopenia (dowolnego stopnia oraz ≥ 3 . stopnia), ≥ 1 transfuzja płytek krwi, leukopenia (dowolnego stopnia oraz ≥ 3 . stopnia), neuropatia obwodowa czuciowa (dowolnego stopnia), zaburzenia układu nerwowego inne niż neuropatia (≥ 3 . stopnia) oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (dowolnego stopnia).

IS częściej w ramieniu BrECADD w porównaniu do eBEACOPP obserwowano: gorączkę neutropeniczną (dowolnego stopnia i ≥ 3 . stopnia), zaburzenia serca (≥ 3 . stopnia) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (dowolnego stopnia i ≥ 3 . stopnia).

W okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy od zakończenia leczenia, IS rzadziej w ramieniu BrECADD vs eBEACOPP odnotowano zdarzenia związane z trombocytopenią dowolnego stopnia (0,7% vs. 3,5%). W przypadku pozostałych AE nie odnotowano IS zmian pomiędzy analizowanymi schematami leczenia.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki należały: trombocytopenia w przypadku schematu BrECADD (23% pacjentów leczonych) oraz leukopenia w przypadku schematu eBEACOPP (34% pacjentów leczonych). IS częściej w ramieniu BrECADD w porównaniu do eBEACOPP utrzymywano pełną dawkę leczenia - w 4. cyklu leczenia (pacjenci z negatywnym wynikiem PET-2) odpowiednio

¹¹ Common Terminology for Adverse Events;

¹² 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)

¹³ okres obserwacji 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)

u 78% vs 59% pacjentów (RR=1,33; 95% CI: 1,23–1,43; p<0,001); wśród pacjentów z dodatnim wynikiem PET-2 w 6. cyklu: u 67% vs 43% pacjentów (RR=1,58; 95% CI: 1,35–1,85; p<0,001).

Nie odnotowano IS różnicy w częstości występowania jakichkolwiek pierwotnych nowotworów wtórnych w grupie pacjentów stosujących schemat BrECADD vs eBEACOPP (2,6% vs 1,8%), spośród których numerycznie częściej w ramieniu BrECADD w porównaniu do eBEACOPP występował chłoniak nieziarniczy (1,1% vs 0,3%) oraz guz lity (1,2% vs 0,7%) oraz numerycznie rzadziej – ostra białaczka szpikowa lub zespół mielodysplastyczny (0,3% vs 0,8%).

Odzyskanie funkcji gonad¹⁴ po 4 latach leczenia numerycznie częściej obserwowano wśród pacjentów płci męskiej i żeńskiej w ramieniu BrECADD vs eBEACOPP (85,6% i 95,3% pacjentów vs 39,7% vs 73,3% pacjentów).

BrECADD vs. BrAVD (porównanie jakościowe)

Zestawienie wyników bezpieczeństwa z badań HD21 oraz ECHELON-1 w grupie chorych leczonych schematem BrECADD wskazuje na numerycznie mniejsze ryzyko występowania jakiegokolwiek zdarzenia związanego z leczeniem (TRMB)¹⁵ w porównaniu do schematu BrAVD, a także neuropatii obwodowej czuciowej i ruchowej jakiegokolwiek stopnia.

W przypadku zdarzeń niepożądanych obejmujących: anemię jakiegokolwiek stopnia (w tym ≥3. stopnia) oraz gorączkę neutropeniczną jakiegokolwiek stopnia (w tym ≥3. stopnia), zestawienie wyników wskazało na numerycznie częstsze ryzyko ich wystąpienia w grupie BrECADD vs. BrAVD.

Wyniki metaanalizy Visentin 2025 wskazują na IS częstsze występowanie neutropenii i cytopenii ≥3. stopnia oraz gorączki neutropenicznej w schemacie BrECADD oraz BEACOPP (deeskalowany) vs pozostałe schematy leczenia. IS częściej w schemacie A-AVD (BrAVD) odnotowywano neuropatię ≥3. Stopnia (8-11%) vs. ABVD i BrECADD (<1%).

Populacja 60+

BrECADD (kohorta pacjentów 61-75 lat)

Częstość występowania co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem, w kohorcie pacjentów w wieku 61-75 lat wyniosła 77% (95% CI: 67-86).

W przypadku kohorty 61-75 lat z badania HD21 gorączka neutropeniczna wystąpiła u 54% pacjentów leczonych schematem BrECADD.

BrECADD vs. BrAVD (porównanie jakościowe)

Wyniki wskazują na numerycznie częstsze ryzyko występowania gorączki neutropenicznej wśród chorych leczonych schematem BrECADD (N=84) vs BrAVD (N=83) (54% vs 37%) w okresie trwania leczenia oraz do 30 dni po jego zakończeniu.

Wśród ograniczeń analizy należy wskazać niepełny charakter danych dla populacji IIB oraz pacjentów w wieku ≥60 lat. W przypadku chorych w stadium IIB zaawansowania choroby z czynnikami ryzyka brak jest szczegółowych wyników skuteczności i bezpieczeństwa, natomiast dane dla pacjentów starszych (61-75 lat) pochodzą głównie z abstraktu konferencyjnego (Ferdinandus 2024a) i suplementu do badania Ferdinandus 2025 (Ferdinandus 2025s), obejmujące jedynie leczenie schematem BrECADD, bez ramienia porównawczego. Dodatkowo, protokół badania HD21 nie zakładał stratyfikacji pacjentów ze względu na stadium zaawansowania choroby, co ogranicza możliwość wiarygodnej interpretacji wyników w poszczególnych podgrupach. Raportowanie wyników w badaniu HD21 było niepełne – brakowało wartości HR z przedziałami ufności, pełnych danych dla drugorzędowych punktów końcowych (m.in. CR) oraz informacji o rzeczywistych okresach obserwacji, które oszacowano jedynie na podstawie liczby cykli leczenia. Dane dotyczące jakości życia (HRQoL) miały charakter ograniczony, ponieważ wyniki przedstawiono jedynie w ramach analizy post-hoc dla części pacjentów (populacja niemiecka), bez prospektywnie zaplanowanej oceny w całej populacji. Ponadto, brak badań umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa schematów BrECADD i BrAVD spowodował, że przeprowadzono jedynie syntezę jakościową opartą na badaniach o odmiennych m.in. definicjach punktów końcowych oraz okresach obserwacji. W analizie nie uwzględniono wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia schematem BrECADD w porównaniu z innymi rekomendowanymi

¹⁴ Odzyskanie funkcji gonad (mierzone za pomocą stężenia hormonu folikulotropowego [FSH]), a także stężenia hormonu antymüllerowskiego (AMH) i inhibiny B analizowano u wszystkich pacjentek poniżej 40. roku życia z wyjściowym stężeniem FSH ≤ 25 U/L oraz u pacjentów płci męskiej poniżej 50. roku życia z wyjściowym stężeniem FSH ≤ 15 U/L, włączonych do populacji ITT badania HD21

¹⁵ Odmienna definicja w badaniu HD21 (patrz **Tabela 9** niniejszej AWA) oraz w badaniu ECHELON-1 (aby dane zdarzenie niepożądane zostało uznane za związane z leczeniem wystarczyło, że lekarz odpowiedział twierdząco na pytanie, czy istnieje uzasadnione prawdopodobieństwo, że dane zdarzenie niepożądane jest związane z przyjmowanym leczeniem).

i refundowanymi w Polsce opcjami terapeutycznymi stosowanymi w leczeniu chłoniaka Hodgkina, które, jak schematy ABVD, BGD (w stadium IIB) czy BGD (w stadium III–IV u pacjentów powyżej 60. r.ż.) mogłyby stanowić dodatkowe komparatory dla ocenianej interwencji.

Analiza ekonomiczna

Wnioskodawca dla porównania BrECADD ze schematem BrAVD przeprowadził analizę minimalizacji kosztów (CMA), natomiast dla porównania BrECADD ze schematem eBEACOPP analizę kosztów użyteczności (CUA).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), wskazując, iż wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy NFZ. Analizę CUA przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym (70 lat), natomiast analizę CMA w rocznym horyzoncie czasowym. W ramach analizy wrażliwości testowano krótszy horyzont czasowy dla CUA równy 30 lat.

Wyniki analizy kosztów użyteczności (CUA) dla porównania BrECADD vs eBEACOPP – pacjenci z chłoniakiem Hodgkina w stadium zaawansowania IIB z czynnikami ryzyka

Populacja ITT – 18 r.ż. - 60 r.ż.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie schematu BrECADD w miejsce schematu eBEACOPP jest [REDAKTOWANE]. Oszacowana wartość parametru ICUR w wariancie z RSS wyniosła [REDAKTOWANE] Y i znajduje się [REDAKTOWANE] progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. Natomiast oszacowana wartość parametru ICUR w wariancie bez RSS wyniosła 296 030,03 PLN/QALY i znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Populacja ITT rozszerzona o osoby starsze 60+

W ramach analizy użyteczności kosztów uwzględniono również populację pacjentów powyżej 60 r.ż. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie schematu BrECADD w miejsce schematu eBEACOPP jest [REDAKTOWANE]. Oszacowana wartość parametru ICUR w wariancie z RSS wyniosła [REDAKTOWANE] przy uwzględnieniu RSS – wartość parametru ICUR znajduje się [REDAKTOWANE] progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. Oszacowana wartość parametru ICUR w wariancie bez RSS wyniosła 284 313,93 PLN/QALY i znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania BrECADD vs BrAVD – populacja pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w III lub IV stadium zaawansowania

Analiza uwzględniająca jedynie koszty leków

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą minimalizacji kosztów, w wariancie uwzględniającym RSS, roczne koszty terapii lekiem Adcetris stosowanym w schemacie BrECADD wyniosły [REDAKTOWANE] i były [REDAKTOWANE] od kosztów terapii lekiem Adcetris stosowanym w schemacie BrAVD. W wariancie bez RSS roczne koszty terapii Adcetris stosowanym w schemacie BrECADD wyniosły 167 964,48 PLN i były niższe o 86 949,71 PLN od kosztów terapii Adcetris w schemacie BrAVD.

Analiza uwzględniająca koszty leków oraz koszty pozostałe (tj. koszt podania i chemioterapeutyków)

Przy uwzględnieniu kosztów dodatkowych tj.: kosztów podania oraz chemioterapeutyków w wariancie uwzględniającym RSS, roczne łącznie koszty terapii lekiem Adcetris stosowanym w schemacie BrECADD wyniosły [REDAKTOWANE] i były [REDAKTOWANE] od kosztów terapii lekiem Adcetris stosowanym w schemacie BrAVD.

Wyniki analizy progowej

Porównanie BrECADD vs BrAVD przeprowadzono z wykorzystaniem analizy CMA. Cenę zbytu netto technologii wnioskowanej (samego kosztu Adcetris), przy której koszty terapii porównywanymi schematami terapeutycznymi są sobie równe oszacowano w wariancie z RSS na [REDAKTOWANE], bez RSS: 16 390,81 PLN (cena o ok. 51% wyższa względem wnioskowanej CZN bez RSS).

Porównanie między schematami BrECADD vs eBEACOPP przeprowadzono z wykorzystaniem analizy użyteczności kosztów (CUA). Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej dla porównania BrECADD vs eBEACOPP wyznaczone przez wnioskodawcę wartości progowych cen zbytu netto leku, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynoszą w wariancie z RSS/ bez RSS: [REDAKTOWANE]. Oszacowana wartość progowa jest [REDAKTOWANE] od wnioskowanej ceny zbytu netto z RSS.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej dla porównania BrECADD vs eBEACOPP przy uwzględnieniu populacji pacjentów powyżej 60 r.ż., wyznaczone przez wnioskodawcę wartości progowych cen zbytu netto leku, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy

wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynoszą w wariancie z RSS/ bez RSS: [REDACTED]. Oszacowana wartość progowa jest [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Analiza wrażliwości

Największy wpływ na wyniki analizy CMA (porównanie BrECADD vs BrAVD) mają parametry zakładające zmianę założeń dotyczących liczby cykli leczenia brentuksymabem vedotin stosowanym w ramach schematu BrECADD i cykli) – różnica kosztów inkrementalnych [REDACTED] względem analizy podstawowej (brak zmiany wnioskowania).

Największy wpływ na wyniki analizy CUA (porównanie BrECADD vs eBEACOPP) mają warianty zakładające: oszacowanie prawdopodobieństwa przejścia do stanu po progresji (na podstawie mixture-cure models: rozkład Weibulla) – wzrost wartości parametru ICUR o 106% i 107% kolejno bez i z RSS [REDACTED]

[REDACTED] modelowanie użyteczności – wzrost wartości parametru ICUR o 76% względem analizy podstawowej niezależnie od przyjęcia RSS [REDACTED]

[REDACTED] i dyskontowanie – spadek wartości parametru ICUR o ok. 45% względem analizy podstawowej niezależnie od przyjęcia RSS [REDACTED]

[REDACTED] Przyjęcie pozostałych parametrów nie wpływa na zmianę wnioskowania [REDACTED]

Jako główne ograniczenie analizy należy wskazać brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowany schemat BrECADD ze schematem BrAVD CD30+, tym samym w celu przeprowadzenia oceny ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Należy również podkreślić brak badań porównawczych schematu BrECADD z obranymi komparatorami w populacji pacjentów 60+. Wyniki dotyczące tej kohorty pacjentów przedstawiono jedynie w formie abstraktu konferencyjnego, tym samym raportowanie jest niepełne i nie zostało poddane ocenie peer review. Ze względu na brak dowodów naukowych porównujących interwencję wnioskowaną z komparatorem w populacji 60+ wnioskowanie w tej grupie pacjentów jest obciążone niepewnością.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet oszacował prognozowane wydatki płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Adcetris (brentuksymab vedotin) w leczeniu skojarzonym z etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dakarbazyną i deksametazonem (BrECADD) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina CD30+ w stadium IIB z czynnikami ryzyka w wieku powyżej 18 r.ż. oraz pacjentów w III i IV stadium zaawansowania (rozszerzenie populacji, w której lek jest obecnie finansowany o pacjentów w wieku powyżej 60 lat) w ramach programu lekowego B.77 „Leczenie chorych na klasyczny chłoniak Hodgkina (ICD-10: C81)”.

W scenariuszu istniejącym założono brak refundacji brentuksymabu vedotin (Adcetris) w schemacie BrECADD, natomiast pacjenci z HL w stadium IIB z czynnikami ryzyka leczenia będą schematem eBEACOPP ([REDACTED]); a chorzy z HL w stadium III lub IV otrzymują leczenie schematem BrAVD ([REDACTED]).

[REDACTED] spowoduje wzrost liczby pacjentów z HL leczonych brentuksymabem vedotin o populację chorych w stadium IIB zaawansowania choroby, [REDACTED]

[REDACTED]. Liczebność populacji stosującej schemat BrECADD w analizie oszacowano na 169 pacjentów. Oszacowania Wnioskodawcy są zbliżone do oszacowań eksperta ankietowanego przez Agencję (150 pacjentów).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją terapii Adcetris w ramach wnioskowanego wskazania nastąpi [REDACTED]

[REDACTED] wzrost o ok. 1,83 mln PLN w I. roku i spadek o ok. 0,47 mln PLN w II. roku refundacji (bez uwzględnienia RSS). [REDACTED]

W wariancie minimalnym pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie z oszczędnościami dla płatnika publicznego [REDACTED]

2,91 mln PLN w I roku i 6,68 mln PLN w II roku refundacji (wariant bez RSS) oraz [REDACTED]

W wariancie maksymalnym pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie z dodatkowymi wydatkami NFZ w wariancie bez RSS: 6,24 mln PLN w I roku i 5,71 mln PLN w II roku refundacji, z kolei [REDACTED]

Przedstawiona przez Wnioskodawcę BIA nie odpowiada sytuacji rzeczywistej w przypadku scenariusza istniejącego. W scenariuszu istniejącym przyjęto, że schemat BrECADD nie jest finansowany ze środków publicznych, natomiast od 1 stycznia 2025 r. podlega finansowaniu w ramach PL B. u pacjentów z nieleczonym uprzednio chłoniakiem Hodgkina w 1. linii leczenia w wieku od 18 lat do 60 lat włącznie w III lub IV stadium zaawansowania. Ponadto Wnioskodawca zaproponował instrument

Ponadto Wnioskodawca nie uwzględnił w BIA wszystkich komparatorów stosowanych we wnioskowanych wskazaniach, w tym schematu ABVD, który został wskazany przez eksperta ankietowanego przez Agencję, prof. Jana Zauchę, jako najczęściej stosowany i najtańszy w populacji pacjentów dorosłych z uprzednio nieleczonym chłoniakiem Hodgkina w stadium IIB zaawansowania z czynnikami ryzyka.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Prof. dr hab. n. med. Jan Maciej Zaucha, Prezes Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków, zaproponował uściślenie zapisu pkt 3 1.2.2. w części *Kryteria kwalifikacji* do PL: poprzez dodanie definicji masy bulky: (tj. *masa bulky* ≥ 10 cm lub $\geq 1/3$ maksymalnego poprzecznego wymiaru klatki piersiowej):

3) rozpoznanie chłoniaka Hodgkina w stadium IIB zaawansowania choroby z czynnikami ryzyka (tj. masa bulky: ≥ 10 cm lub $\geq 1/3$ maksymalnego poprzecznego wymiaru klatki piersiowej lub zmiany pozawęzłowe) albo w III lub IV stadium zaawansowania.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono.

Uwagi dodatkowe

Brak.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 5. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Adcetris, brentuximabum vedotinum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol. proszku, kod GTIN: 05909991004545
Kod ATC	L01FX05
Droga podania	Do podania dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<i>Brentuksymab vedotin stanowi ADC, który transportuje lek przeciwnowotworowy powodujący wybiórczo apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30. Dane niekliniczne sugerują, że aktywność biologiczna brentuksymabu vedotin wynika z procesu wielostopniowego. Wiązanie ADC do CD30 na powierzchni komórek zapoczątkowuje internalizację kompleksu ADC-CD30, który następnie przenika do przestrzeni lizosomalnej. W obrębie komórki poprzez rozkład proteolityczny uwalniana jest pojedyncza substancja czynna MMAE. Wiązanie MMAE z tubuliną rozrywa sieć mikrotubuli w obrębie komórki, indukując zatrzymanie cyklu komórkowego i powoduje apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30.</i> <i>W klasycznym HL, sALCL i podtypach CTCL (w tym MF i pcALCL) ekspresja CD30 stanowi antygen na powierzchni komórek nowotworowych. Ekspresja ta jest niezależna od stadium choroby, rodzaju terapii bądź ewentualnego przeszczepienia. Cechy te czynią CD30 celem interwencji terapeutycznej. Ze względu na mechanizm działania skierowany przeciwko CD30 brentuksymab vedotin może przezwyciężyć chemiooporność, gdyż u pacjentów opornych na wielolekową chemioterapię, niezależnie od ewentualnego wcześniejszego przeszczepienia ekspresja CD30 jest stała. Skierowany przeciwko CD30 mechanizm działania brentuksymabu vedotin, stała ekspresja CD30 w przebiegu klasycznej postaci HL, sALCL i CTCL CD30+ oraz zakresy terapeutyczne i dane kliniczne w CD30+ nowotworach po kilku terapiach stanowią biologiczne uzasadnienie dla zastosowania produktu u pacjentów z nawrotnym lub opornym na leczenie klasycznym HL, sALCL z lub bez wcześniejszego ASCT oraz CTCL CD30+, u których stosowano uprzednio co najmniej 1 leczenie systemowe.</i> <i>Nie wyklucza się, że do mechanizmu działania mogą przyczyniać się inne funkcje związane z przeciwciałem.</i>
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<i>Pacjentom z nieleczonym uprzednio chłoniakiem Hodgkina w 1. linii leczenia (...)</i> 1. Kryteria kwalifikacji <i>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3.) dla poszczególnych terapii.</i> 1.1 Ogólne kryteria kwalifikacji: <i>1) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;</i> <i>2) potwierdzony histologicznie klasyczny chłoniak Hodgkina;</i> <i>3) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</i> <i>4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;</i> <i>5) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego;</i> <i>6) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</i> <i>7) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</i> <i>8) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń.</i> 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w 1. linii leczenia <i>(...)</i> 1.2.2. BrECADD <i>1) wiek 18 lat i powyżej;</i> <i>2) brak wcześniejszego leczenia chłoniaka Hodgkina;</i> <i>3) 3) rozpoznanie chłoniaka Hodgkina w stadium IIB zaawansowania choroby z czynnikami ryzyka (tj. masa bulky lub zmiany pozawęzłowe) albo w III lub IV stadium zaawansowania.</i> <i>(...)</i> 1.4 <i>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili</i>

	rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/12/794/001 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 października 2012 r. - we wnioskowanym wskazaniu: 25.04.2025 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	- Chłoniak ziarniczy (chłoniak Hodgkina) ADCETRIS jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem ziarniczym CD30+ w stadium IIB zaawansowania choroby z czynnikami ryzyka, chłoniakiem ziarniczym w III lub IV stadium zaawansowania choroby w skojarzeniu z etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dakarbazyną, deksametazonem (BrECADD) ADCETRIS jest wskazany do stosowania u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z chłoniakiem ziarniczym (chłoniakiem Hodgkina, ang. Hodgkin's lymphoma) CD30+ w III lub IV stadium zaawansowania choroby w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (AVD). ADCETRIS jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych (ang. autologous stem cell transplant, ASCT). ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarniczym CD30+: 1. po ASCT, lub 2. po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia. - Układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek ADCETRIS w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (CHP) jest wskazany do stosowania u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (ang. systemic anaplastic large cell lymphoma, sALCL). ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym sALCL. - Skórny chłoniak T-komórkowy ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze skórnym chłoniakiem T-komórkowym CD30+ (ang. cutaneous T-cell lymphoma, CTCL), u których stosowano uprzednio co najmniej 1 leczenie systemowe.
Status leku sierocego	EU/3/08/596 Data wydania decyzji: 15 stycznia 2009 r. (chłoniak ziarniczy wcześniej nieleczony)
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania. Plan zarządzania ryzykiem.

Źródło: ChPL Adcetris (data aktualizacji: 1.10.2025 r.); Projekt PL B.77.

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 02.09.2025 r. przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dot. II. linii leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przelyku, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny:

- o Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>);
- o Narodowy Instytut Onkologii (NIO); <https://nio.gov.pl/>;
- o Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>);
- o European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>)
- o European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (<https://www.eortc.org/>);
- o National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>);
- o American Society of Hematology (ASH) (<https://www.hematology.org/>);
- o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>);
- o British Society for Haematology (BSH) (<https://b-s-h.org.uk/>)
- o Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); <https://www.dgho.de/>;

Korzystano również z wyszukiwarki google.

Z uwagi na datę rejestracji ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych w 2025 r.

NCCN 2025 w populacji pacjentów dorosłych do 60 r.ż. w II stadium zaawansowania choroby (objawy B lub masywna choroba śródpiersia lub >10 cml adenopatia) jako preferowane opcje wskazuje 2 cykle ABVD (a potem BrECADD lub eBEACOPP), wśród innych zalecanych wymienia nivo-AVD lub **BrECADD**. Natomiast w przypadku stadium IIB zdef. jako masywna choroba oraz objawy B lub choroba pozawęzłowa jako preferowany schemat wskazuje eBEACOPP. W III i IV stadium zaawansowania jako preferowane opcje są wymienione nivo-AVD lub **BrECADD**, a przydatne w pewnych okolicznościach: BrAVD lub ABVD. W przypadku populacji w wieku >60 lat NCCN dla II stadium zaawansowania zaleca ABVD lub Br (a potem AVD) lub nivo-AVD, natomiast w III-IV stadium Br (a potem AVD) lub nivo-AVD. Z kolei ESMO 2025 w stadium IIB, III i IV zaleca **BrECADD** (do 60 r.ż.) lub nivo-AVD lub BrAVD gdy nivo-AVD niedostępny, a BrECADD jest klinicznie niewskazany. W populacji powyżej 60 ESMO zaleca nivo-AVD. Gdy brentuksymab jest niedostępny to zaleca się stosowanie ABVD lub eBEACOPP. BSH 2025 we wczesnej niekorzystnej choroba zaleca eBEACOPP + 2 cykle ABVD lub ABVD, a w zaawansowanej postaci choroby do 60 r.ż.: ABVD lub eBEACOPP.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN for Poland ver. 2.2025 (polska adaptacja)	Leczenie I rzutu klasycznego HL <i>Populacja 18-60 lat:</i> I-II stopień zaawansowania (niekorzystne, objawy B lub bulky (masywna choroba śródpiersia) lub >10 cml adenopatia): Preferowane: - 2 cykle ABVD, następnie badanie FDG-PET/TK i w zależności od wyników badania: jeśli : 1-3 w skali Deauville: ABVD x 2 cykle + ISRT 30 Gy lub AVD x 4 cykle (gdy niemożliwa radioterapia) jeśli: 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 <i>Inne terapie*</i> - nivo-AVD x 4 cykle +ISRT lub BrAVD+G-CSF x 4 cykle+ISRT lub BrECADD + G-CSF x 2 cykle (wiek 18-61) I-II stopień zaawansowania (masywna choroba oraz objawy B lub choroba pozawęzłowa) 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 III-IV stopień zaawansowania u pacjentów w wieku 18-60 lat 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: - o 1-3 w skali Deauville: AVD x 4 cykle - o 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 <i>Populacja w wieku >60 lat</i> CHL u starszych pacjentów wiąże się z gorszymi wynikami choroby. Standardowe schematy chemioterapii wiążą się ze zmniejszeniem dawki, toksycznością leczenia i śmiertelnością związaną z leczeniem u pacjentów w

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	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. I-II stopień zaawansowania - 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* - Nivolumab-AVD x 4 cykle + ISRT*. III-IV stopień zaawansowania - 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)*, - Nivolumab-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. Kategorie dowodów i konsensusu NCCN: • Kategoria 1 - na podstawie wysokiej jakości dowodów (≥1 randomizowane badanie fazy III lub wysokiej jakości, solidne metaanalizy) istnieje jednolity konsensus NCCN (≥85% poparcia panelu ekspertów), że interwencja jest właściwa. • Kategoria 2A - na podstawie dowodów niższej jakości istnieje jednolity konsensus NCCN (≥85% poparcia panelu ekspertów), że interwencja jest właściwa. • Kategoria 2B - na podstawie dowodów niższej jakości istnieje konsensus NCCN (≥50%, ale <85% poparcia panelu ekspertów), że interwencja jest właściwa. • Kategoria 3 - na podstawie dowodów dowolnego poziomu istnieje znacząca niezgodność w NCCN co do tego, czy interwencja jest właściwa. Kategorie preferencji NCCN: • Preferowana interwencja - interwencje oparte na wyższej skuteczności, bezpieczeństwie i dowodach; oraz, gdy to możliwe, na dostępności cenowej. • Inne rekomendowane interwencje - interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne, oparte na mniej dojrzałych danych lub istotnie mniej opłacalne przy podobnych wynikach. • Przydatne w określonych sytuacjach - inne interwencje, które mogą być stosowane u wybranych grup pacjentów (zdefiniowanych w ramach rekomendacji). Wszystkie rekomendacje są uważane za właściwe.
ESMO 2025 (Europa)	Wszyscy pacjenci powinni być, jeśli to możliwe, rozważani do udziału w badaniach klinicznych [V, B]. Stadium IIB z czynnikami ryzyka (choroba pozawęzłowa i/lub duża masa śródpiersiowa), stadium III i IV: • 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 chemioterapii → ISRT [III, A]. ○ Pacjenci z PET-ujemną chorobą po zakończeniu chemioterapii → 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]. • Jeśli BV i inhibitory PD-1 są niedostępne, standardowymi opcjami leczenia są ABVD [I, A] lub eBEACOPDac [IV, B], w zależności od tolerancji. <u>Poziom dowodów:</u> I – Dowody pochodzące z co najmniej jednego dużego randomizowanego badania kontrolowanego o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	II – Dowody pochodzące z małych randomizowanych badań lub dużych randomizowanych badań z podejrzeniem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością. III – Prospektywne badania kohortowe. IV – Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne. V – Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. <u>Siła zaleceń:</u> A – Silne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane. B – Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, ogólnie zalecane. C – Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem czy wadami (działania niepożądane, koszty itp.), zastosowanie opcjonalne. D – Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub sugerujące niekorzystne wyniki, ogólnie niezalecane. E – Silne dowody przeciwko skuteczności lub sugerujące szkodliwe skutki, nigdy niezalecane. ESMO-MCBS (ang. European Society for Medical Oncology – Magnitude of Clinical Benefit Scale) to narzędzie opracowane przez ESMO, które ocenia jak dużą korzyść kliniczną przynosi dana terapia przeciwnowotworowa.¹⁶
BSH 2025 (Wik. Bryt.)	Niekorzystna wczesna postać choroby • 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). Zaawansowana postać choroby • 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 pozytywne (DS4–5) bez progresji, należy rozważyć intensyfikację leczenia do czterech cykli eBEACOPP (1B). • U pacjentów leczonych ABVD, których iPET jest pozytywne (DS4–5), należy rozważyć radioterapię po zakończeniu leczenia (2B). • U pacjentów leczonych eBEACOPP, jeśli iPET jest negatywne (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 pozytywne (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).

Skróty: ABVD – doksorubicyna/adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna; ACOPP – doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon; BEACOPPesc – bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon; BrECADD – brentuksymab vedotin, etopozyd, cyklofosfamid, doksorubicyna, dakarbazyna, deksametazon; CS – stopień zaawansowania klinicznego (ang. clinical stage); ESMO – European Society for Medical Oncology; FDG-PET/TK – pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową oparta na ocenie wychwytu znacznika [¹⁸F]fluorodeoksyglukozy; Gy – grej (jednostka dawki pochłoniętej); HL – chłoniak Hodgkina; IFRT – zaawansowana radioterapia polowa (ang. involved-field radiation therapy); IPI – międzynarodowy indeks prognozy (ang. international prognostic index); IPS – Międzynarodowy Wskaźnik Prognozy (ang. International Prognostic Score); ISRT – strategią radioterapii zajętej okolicy (ang. involved site radiation treatment); NCCN – National Comprehensive Cancer Network; PET – pozytonowa tomografia emisyjna (ang. positron emission tomography); PFS – przeżycie bez progresji choroby (ang. progression free survival); RT – radioterapia

¹⁶ <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/about-the-esmo-mcbs>;

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
- schemat BrAVD - brentuksymab vedotin w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną, w populacji pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w III lub IV stadium zaawansowania, - schemat eBEACOPP (BEACOPP eskalowany) – bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon, w populacji pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w stadium zaawansowania IIB z czynnikami ryzyka.	TAK	<i>Obecny w programie lekowym B.77 schemat BrAVD stanowi komparator dla ocenianej interwencji w odniesieniu do populacji pacjentów z uprzednio nieleczonym HL w III lub IV stadium zaawansowania. (...) Schemat ABVD stanowi standardową chemioterapię pierwszej linii w leczeniu zaawansowanego chłoniaka Hodgkina, zapewniając długotrwałą odpowiedź u 70–80% pacjentów. U około 30–40% chorych dochodzi jednak do progresji lub nawrotu choroby, a część pacjentów wykazuje ograniczoną skuteczność leczenia w późniejszych stadiach. (...) 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. (...)</i> <i>W związku z powyższym w leczeniu pacjentów w stadium zaawansowanym IIB z czynnikami ryzyka, schemat BEACOPP wydaje się lepszym wyborem, szczególnie w grupach młodszych pacjentów, gdzie ryzyko toksyczności jest bardziej akceptowalne, a korzyści z intensywniejszego leczenia przewyższają potencjalne zagrożenia.</i>	Wybór wnioskodawcy jest zgodny z wytycznymi klinicznymi i opinią eksperta, ale nie uwzględnia wszystkich opcji leczenia dostępnych w Polsce. W stadium IIB choroby obok eBEACOPP w Polsce stosowany i refundowany jest schemat ABVD i BGD, natomiast w stadium III-IV powyżej 60 r.ż. BGD. Niemniej jednak wskazane schematy mogą być traktowane jako komparatory dodatkowe.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca, w oparciu o przegląd systematyczny literatury, przedstawił ocenę skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin (Adcetris) w skojarzeniu z chemioterapią tj. etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dakarbazyną i deksametazonem (schemat BrECADD) w porównaniu do zdefiniowanych komparatorów w I linii leczenia dorosłych pacjentów z chłoniakiem ziarnicznym CD30+ w stadium IIB, III lub IV zaawansowania choroby.

Tabela 8. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci z chłoniakiem ziarnicznym (chłoniakiem Hodgkina) CD30+ w stadium zaawansowanym choroby. Jeżeli nie zostaną odnalezione dane dotyczące populacji wnioskowanej wówczas do analizy zostaną włączone dane dla szerszej populacji.	Niespełnienie kryteriów włączenia	-
Interwencja	Brentuksymab vedotin w leczeniu skojarzonym z chemioterapią (schemat BrECADD: brentuksymab vedotin + etopozyd, cyklofosfamid, doksorubicyna, dakarbazyna, deksametazon)	Niespełnienie kryteriów włączenia	-
Komparatory	Schemat BrAVD: brentuksymab vedotin w leczeniu skojarzonym z chemioterapią: doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna Schemat eBEACOPP: etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, bleomycyna, winkrystyna, prokarbazyna i prednizon	Niespełnienie kryteriów włączenia, np. inny schemat leczenia niż BrAVD czy eBEACOPP	Wnioskodawca jako komparator w leczeniu pacjentów z HL w IIB stadium zaawansowania choroby z czynnikami ryzyka przyjął schemat eBEACOPP; natomiast u pacjentów w stadium III i IV – schemat BrAVD. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi i opinią eksperta w leczeniu IIB stadium zaawansowania choroby dodatkowymi rekomendowanymi opcjami są również schemat ABVD oraz BGD, a w przypadku III i IV stadium zaawansowania w populacji 60+ stosowany może być również schemat BGD. Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 3.3
Punkty końcowe	• przeżycie całkowite (OS), • przeżycie wolne od progresji (PFS), • odsetek negatywnych wyników badania PET na zakończenie 2. cyklu leczenia; • raportowane zdarzenia niepożądane (AEs).	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia.	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	- prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych, - badania kliniczne bez randomizacji, - badania kliniczne jednoramiennie, - badania dotyczące efektywności praktycznej (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów), - przeglądy systematyczne*	- prace przeglądowe i poglądowe, - opisy przypadków, opisy serii przypadków, - przeglądy niesystematyczne	-
Inne kryteria	Badania opublikowane w formie pełnotekstowej; publikacje w języku angielskim i polskim	Raporty badań klinicznych, listy do redakcji doniesienia konferencyjne; publikacje w innych językach niż angielski i polski	-

* do przeglądu badań wtórnych kwalifikowano przeglądy systematyczne spełniające co najmniej 4/5 kryteriów Cook'a; badania które miały zdefiniowane źródła danych oraz strategię wyszukiwania w co najmniej 2 bazach danych

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego przedstawionego przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach Medline (PubMed), EMBASE (Embase.com) i Cochrane Library, a także w rejestrach badań klinicznych: ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register. Przeszukiwano również strony agencji oceny technologii medycznych i organizacji zrzeszonych w INHATA. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 31.03.2025 r.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 1 badanie randomizowane (HD21), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu BrECADD w porównaniu ze schematem eBEACOPP u dorosłych pacjentów w wieku 18-60 lat z chłoniakiem Hodgkina w IIB, III i IV stadium zaawansowania.

W wyniku zmiany protokołu badania HD21¹⁷ włączono do niego również kohortę pacjentów w wieku 61-75 lat¹⁸.

- 1 badanie randomizowane dla komparatora ECHELON-1, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu BrAVD (brentuksymab vedotin, doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) w porównaniu ze schematem ABVD (doksorubicyna, bleomycyna winblastyna, dakarbazyna) w populacji dorosłych pacjentów (18+) z chłoniakiem Hodgkina w III lub IV stadium zaawansowania.

W ramieniu BrAVD populacja pacjentów w wieku 60+ obejmowała 74 osoby.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo schematu BrECADD z BrAVD. Ze względu na brak wspólnego ramienia referencyjnego w badaniach HD21 oraz ECHELON-1 nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy schematami BrECADD i BrAVD. Z tego względu wyniki dla wspólnych punktów końcowych, przedstawionych w obu badaniach RCT, zestawiono w formie tabelarycznej.

Nie odnaleziono również badań wtórnych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo schematu BrECADD vs. eBEACOPP / BrAVD w leczeniu chłoniaka Hodgkina.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizacyjne w bazach MEDLINE (PubMed) i Cochrane oraz na stronie clinicaltrials.gov z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 04.09.2025 r. W wyniku wyszukiwania własnego zidentyfikowano dwie dodatkowe publikacje do badania HD21, spełniające kryteria włączenia do przeglądu:

¹⁷ Protokół badania HD21 został zmieniony do wersji 10.0 w dniu 8 grudnia 2023 r., w celu rozszerzenia populacji badanej o pacjentów w wieku 61–75 lat. Zmiana ta wynikała z faktu, że komparator stosowany w głównym badaniu (schemat eBEACOPP) nie jest zalecany u pacjentów powyżej 60. roku życia z uwagi na wysoką toksyczność hematologiczną i narządową. Dodanie tej kohorty umożliwiło ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia BrECADD u starszych pacjentów, dla których intensywna chemioterapia eBEACOPP byłaby niewskazana.

¹⁸ wyniki dla kohorty 61-75 lat dostępne są w ramach abstraktu konferencyjnego Ferdinandus 2024.

- badanie Ferdinandus 2025 dotyczące wyników dla kohorty 61-75 lat, będące pełnotekstową wersją abstraktu konferencyjnego Ferdinandus 2024 włączonego przez wnioskodawcę; do niniejszej analizy włączono jedynie dane raportowane w ramach suplementu do badania (Ferdinandus 2025s)¹⁹; oraz

- badanie Ferdinandus 2025f oceniające funkcje rozrodcze wśród chorych w wieku 16-60 lat.

Dodatkowo, w ramach niniejszej AWA włączono wyniki badań z abstraktu konferencyjnego Visentin 2025²⁰, w którym przeprowadzono metaanalizę oraz porównanie bezpośrednie terapii stosowanych w leczeniu zaawansowanego chłoniaka Hodgkina, tj. **BrECADD** (badanie HD21); N-AVD (S1826); **ABVD** (ECHELON-1), **A-AVD**²¹ (ECHELON-1 oraz S1826), ABVDesc (S0816 i HD0607) oraz BEACOPPdesc (AHL2011 i HD18).

Ocenianymi punktami końcowymi było ekstrapolowane 3-letnie przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS) u pacjentów w wieku ≤60 lat²². Podgrupę pacjentów IIB stanowiło 16%, 0% oraz <1% odpowiednio dla terapii BrECADD, ABVD oraz A-AVD (inaczej: BrAVD).

W tabeli poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badania HD21.

¹⁹ brak dostępu do pełnotekstowej wersji publikacji;

²⁰ Pozycja wskazana przez ankietowanego przez AOTMiT eksperta;

²¹ Brentuksymab vedotin z chemioterapią AVD

²² Ograniczając analizę do dorosłych w wieku 18–60 lat, odtworzono dane 5199 pacjentów (IPD), którzy zostali pogrupowani następująco: 6% – N-AVD (S1826), 11% – ABVD bez intensyfikacji (ECHELON-1), 14% – BrECADD (HD21), 17% – A-AVD (ECHELON-1 i S1826), 22% – ABVDesc (S0816 i HD0607), 30% – BEACOPPdesc (AHL2011 i HD18).

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka badania HD21 włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (charakterystyka obejmuje populację pacjentów w wieku 18-60 lat oraz 61-75 lat zgodnie ze zmodyfikowanym protokołem badania)

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe																																																
HD21 Borchmann 2024 (populacja 18-60 lat) Ferdinandus 2024 (populacja 61-75 lat) Źródło finansowania: Takeda Oncology	Wieloośrodkowe (prowadzone w 9 krajach), randomizowane, niezaślepione badanie kliniczne fazy III (populacja 18-60 lat). Jednoramienna kohorta fazy II w ramach międzynarodowego badania dotyczyła pacjentów w wieku 61-75 lat. Hipoteza (populacja 18-60 lat)*: - superiority (w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia); - non-inferiority (w odniesieniu do PFS). Mediana okresu obserwacji: <u>- populacja 18-60 lat:</u> skuteczność: 48 miesięcy; bezpieczeństwo: okres leczenia + 30 dni po podaniu ostatniej dawki chemioterapii + obserwacja po 12 miesiącach od zakończenia leczenia. <u>- populacja 61-75 lat:</u> skuteczność/bezpieczeństwo: 23 miesięcy Analiza wyników <u>- populacja 18-60 lat:</u> • Skuteczność: analiza zgodna z intencją leczenia (ITT, intent to treat); • Bezpieczeństwo: analiza per protocol tj. u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali zalecaną liczbę cykli chemioterapii zgodnie z protokołem (dopuszczalny był jeden cykl mniej), chyba że przerwano leczenie z powodu ostrej toksyczności lub postępującej choroby i pacjent miał co najmniej jedną ocenę odpowiedzi po rozpoczęciu badania opartą na badaniu PET lub CT. Wykluczono 12 pacjentów (4 w grupie BrECADD i 8 w grupie eBEACOPP). Randomizację metodą minimalizacji przeprowadzono w stosunku 1:1 ze stratyfikacją ze względu na region zamieszkania (Europa vs. Australia i Nowa Zelandia), wiek (<45 lat i ≥45 lat), Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny IPS (0-2 vs 3-7) i płeć. <u>- populacja 61-75 lat:</u> Wyniki dostępne dla populacji ITT	Populacja w wieku 18-60 lat: Grupa badana (N=751): schemat BrECADD (brentuksymab vedotin, etopozyd, cyklofosfamid, doksorubicyna, dakarbazyna, deksametazon) stosowany 4 lub 6 cykli (w zależności od wyniku badania PET-2 wykonywanego po drugim cyklu leczenia) co 21 dni;Grupa kontrolna (N=749): schemat eBEACOPP (etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon, bleomycyna) stosowany przez 4-6 cykli, co 21 dni; W obu ramionach stosowano G-CSF (pegylowany lub klasyczny). Dawkowanie w schemacie BrECADD (pełna dawka - DL4, ang. dose level 4): <table><tr><th>Substancja</th><th>Droga podania</th><th>Dawka</th><th>Dni cyklu</th></tr><tr><td>Brentuksymab vedotin</td><td>i.v.</td><td>1,8 mg/kg (max 180 mg)</td><td>0</td></tr><tr><td>Etopozyd</td><td>i.v.</td><td>150 mg/m²</td><td>1–3</td></tr><tr><td>Cyklofosfamid</td><td>i.v.</td><td>1250 mg/m²</td><td>1</td></tr><tr><td>Doksorubicyna</td><td>i.v.</td><td>40 mg/m²</td><td>1</td></tr><tr><td>Dakarbazyna</td><td>i.v.</td><td>250 mg/m²</td><td>2–3</td></tr><tr><td>Deksametazon</td><td>p.o.</td><td>40 mg</td><td>1–4</td></tr></table> Dawkowanie w schemacie eBEACOPP (DL4, ang. dose level 4): <table><tr><th>Substancja</th><th>Droga podania</th><th>Dawka</th><th>Dni cyklu</th></tr><tr><td>Etopozyd (eskalowany)</td><td>i.v.</td><td>200 mg/m²</td><td>1–3</td></tr><tr><td>Doksorubicyna</td><td>i.v.</td><td>35 mg/m²</td><td>1</td></tr><tr><td>Cyklofosfamid</td><td>i.v.</td><td>1250 mg/m²</td><td>1</td></tr><tr><td>Bleomycyna</td><td>i.v.</td><td>10 mg/m²</td><td>8</td></tr></table>	Substancja	Droga podania	Dawka	Dni cyklu	Brentuksymab vedotin	i.v.	1,8 mg/kg (max 180 mg)	0	Etopozyd	i.v.	150 mg/m²	1–3	Cyklofosfamid	i.v.	1250 mg/m²	1	Doksorubicyna	i.v.	40 mg/m²	1	Dakarbazyna	i.v.	250 mg/m²	2–3	Deksametazon	p.o.	40 mg	1–4	Substancja	Droga podania	Dawka	Dni cyklu	Etopozyd (eskalowany)	i.v.	200 mg/m²	1–3	Doksorubicyna	i.v.	35 mg/m²	1	Cyklofosfamid	i.v.	1250 mg/m²	1	Bleomycyna	i.v.	10 mg/m²	8	Liczebność populacji 18-60 lat: N=1 500 (ITT: 1 482) Liczebność kohorty 61-75 lat: N=85 (ITT: 84) Mediana wieku pacjentów w populacji 18-60 lat: 31 lat w ramieniu BrECADD i eBEACOP Mediana wieku w kohorcie 61-75 lat: 66,5 lat Stadium zaawansowania w populacji 18-60: - BrECADD: IIA <1%; IIB – 16%; III – 39%, IV – 45%; - eBEACOPP: IIB - 16%; III – 39%; IB – 45% Stadium zaawansowania w populacji 61-75: - BrECADD: IV – 54% Kryteria włączenia (wybrane): - <i>wiek ≥18 lat i ≤60 lat oraz wiek 61-75 lat (modyfikacja protokołu);</i> - <i>histologicznie potwierdzone rozpoznanie klasycznego chłoniaka Hodgkina w stadium III lub IV (zgodnie z 4-stopniową skalą Ann Arbor), a także w stadium II z obecnością objawów systemowych (tzw. objawy B: gorączka >38°C, utrata 10% masy ciała w ciągu 6 miesięcy, nocne poty) oraz z jednym lub dwoma z następujących czynników ryzyka: duża masa śródpiersia (≥1/3 maksymalnego poprzecznego wymiaru klatki piersiowej) lub zmiany pozawęzłowe;</i> - <i>brak wcześniejszego leczenia chłoniaka Hodgkina;</i> - <i>stan sprawności 0-2 według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG);</i> - <i>prawidłowe funkcjonowanie narządów (poza zaburzeniami czynnościowymi związanymi z HL);</i> • <i>stężenie leukocytów >3 000/mm³ i stężenie trombocytów >100 000/mm³, z wyjątkiem sytuacji, w której wiadomo, że choroba obejmuje szpik (np. w przypadku nacieku szpiku kostnego lub splenomegalii);</i> • <i>całkowita bilirubina musi być mniejsza niż 1,5-krotność górnej granicy normy (GGN), z</i>	Definicje punktów końcowych znajdują się w Tabeli 10. Dla populacji 18-60 lat: <u>Pierwszorzędowe:</u> • przeżycie wolne od progresji (PFS); • zachorowalność związana z leczeniem (TRMB) <u>Drugorzędowe:</u> • częstość całkowitej odpowiedzi na leczenie (odsetek CR); • przeżycie całkowite (OS); • występowanie wtórnych nowotworów pierwotnych; • odsetek niepłodności po 1 roku (ocena funkcji gonad); • jakość życia (QoL); • występowanie zdarzeń niepożądanych • adherencja do terapii; • przeżycie wolne od zdarzeń (EFS). Dla populacji 61-75 lat:
Substancja	Droga podania	Dawka	Dni cyklu																																																	
Brentuksymab vedotin	i.v.	1,8 mg/kg (max 180 mg)	0																																																	
Etopozyd	i.v.	150 mg/m²	1–3																																																	
Cyklofosfamid	i.v.	1250 mg/m²	1																																																	
Doksorubicyna	i.v.	40 mg/m²	1																																																	
Dakarbazyna	i.v.	250 mg/m²	2–3																																																	
Deksametazon	p.o.	40 mg	1–4																																																	
Substancja	Droga podania	Dawka	Dni cyklu																																																	
Etopozyd (eskalowany)	i.v.	200 mg/m²	1–3																																																	
Doksorubicyna	i.v.	35 mg/m²	1																																																	
Cyklofosfamid	i.v.	1250 mg/m²	1																																																	
Bleomycyna	i.v.	10 mg/m²	8																																																	

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe																					
	Utrata z badania, n/N (populacja 18-60): <table><tr><th>Powód</th><th>BrECADD</th><th>eBEACOPP</th></tr><tr><td>Wycofanie zgody</td><td>0/742</td><td>1/740</td></tr><tr><td>Brak dostępnej dokumentacji dotyczącej zgody</td><td>4/742</td><td>7/740</td></tr></table>	Powód	BrECADD	eBEACOPP	Wycofanie zgody	0/742	1/740	Brak dostępnej dokumentacji dotyczącej zgody	4/742	7/740	<table><tr><td>Winkrystyna</td><td>i.v.</td><td>1,4 mg/m²</td><td>8</td></tr><tr><td>Prokarbazyna</td><td>p.o.</td><td>100 mg/m²</td><td>1-7</td></tr><tr><td>Prednizon</td><td>p.o.</td><td>40 mg/m²</td><td>1–14</td></tr></table> Przy toksycznościach stosowano deeskalację z dawki DL4 na DL3 → DL2 → DL1 → baseline: • BrECADD: redukcja etopozylu z 150 na 125 → 100 → 100 mg/m²) i cyklofosfamid z 1250 na 1100 → 950 → 800 → 650 mg/m²). • eBEACOPP: redukcja etopozylu z 200 do 175 → 150 → 125 → 100 mg/m²) i cyklofosfamid (1250 → 1100 → 950 → 800 → 650 mg/m²). • Zmieniały się także dawki doksorubicyny przy baseline (25 mg/m² w eBEACOPP vs 35 mg/m² w BrECADD). Radioterapię konsolidacyjną zalecano w przypadku dodatniej w badaniu PET choroby resztkowej po zakończeniu chemioterapii. Populacja w wieku 61-75 lat: Schemat terapeutyczny obejmował początkowe zastosowanie dwóch cykli chemioterapii według schematu BrECADD, po których wykonywano ocenę pośrednią metodą PET. U chorych z wynikiem PET-ujemnym kontynuowano leczenie poprzez podanie kolejnych dwóch cykli BrECADD (łącznie cztery cykle), natomiast u pacjentów z wynikiem PET-dodatnim stosowano intensyfikację terapii poprzez podanie dodatkowych czterech cykli BrECADD (łącznie sześć cykli). Po zakończeniu chemioterapii przeprowadzano ponowną ocenę odpowiedzi. Chorzy, u których stwierdzono częściową remisję (PR) lub stabilizację choroby (NC), byli kwalifikowani do radioterapii, po której następowała ponowna ocena stanu klinicznego. Pacjenci, u których uzyskano całkowitą remisję (CR), kończyli leczenie po zastosowanej chemioterapii, bez konieczności dalszej terapii uzupełniającej.	Winkrystyna	i.v.	1,4 mg/m ²	8	Prokarbazyna	p.o.	100 mg/m ²	1-7	Prednizon	p.o.	40 mg/m ²	1–14	wyjątkiem sytuacji, w której wiadomo, że podwyższenie jest spowodowane zespołem Gilberta; • GPT(ALT) lub GOT(AST) muszą być <3x ULN wyjątek: podwyższone wartości spowodowane zajęciem wątroby przez ziarnicę złośliwą mogą być podwyższone nawet 5 razy powyżej GGN); • klirens kreatyniny lub obliczony kl-rens kreatyniny >60 ml/minutę (moczu dobowy lub obliczenie na podstawie wzoru MDRD/wzoru Cockrofta-Goulta), • poziom hemoglobiny ≥8g/dl; • oczekiwana długość życia >3 miesiące. Kryteria wykluczenia: - wcześniej przebyta lub obecnie istniejąca choroba współistniejąca, która uniemożliwia leczenie zgodnie z protokołem, w szczególności następujące przeciwwskazania: - przewlekła obturacyjna choroba płuc z hiperkapniczną (wentylacyjną) niewydolnością oddechową; - stan po zawale mięśnia sercowego, objawowa choroba wieńcowa, trwałe arytmie > 2.stopnia, stan po zdarzeniach zakrzepowo-zatorowych (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, objawowe zdarzenie mózgowo-naczyniowe), frakcja wyrzutowa lewej komory <50% w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed rozpoczęciem chemioterapii (wyjątek: przewlekłe stabilne migotanie przedsionków w trakcie terapii przeciwzakrzepowej NIE jest kryterium wykluczenia); - niewydolność serca III lub IV wg skali NYHA; - odstęp QTc > 480 ms; - poważne nadciśnienie tętnicze pomimo odpowiedniego leczenia; - jakiegokolwiek aktywne ogólnoustrojowe zakażenie wirusowe, bakteryjne lub grzybicze wymagające ogólnoustrojowego antybiotyku w momencie podania pierwszej dawki badanego leku; - zakażenie wirusem HIV; -przewlekłe aktywne lub uporczywe (pozytywny wynik PCR) zapalenie wątroby typu B i/lub C;	<u>Pierwszorzędowe:</u> • odsetek całkowitych remisji (CR) po chemioterapii; <u>Drugorzędowe:</u> • TRMB; • PFS; • OS; • czas do progresji (PFS_HL); • przeżycie swoiste dla HL (OS_HL).
Powód	BrECADD	eBEACOPP																							
Wycofanie zgody	0/742	1/740																							
Brak dostępnej dokumentacji dotyczącej zgody	4/742	7/740																							
Winkrystyna	i.v.	1,4 mg/m ²	8																						
Prokarbazyna	p.o.	100 mg/m ²	1-7																						
Prednizon	p.o.	40 mg/m ²	1–14																						

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			- znana choroba mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych (HL lub o innej etiologii), w tym objawy lub symptomy PML; - chłoniak Hodgkina z przewagą limfocytów guzkowych (NLPHL) lub chłoniak złożony; - stosowanie uprzednio chemioterapii lub radioterapii; - choroba nowotworowa w ciągu ostatnich 5 lat (wyjątki: rak podstawnkomórkowy, rak in situ np. szyjki macicy, całkowicie wycięty czerniak TNMpT1); - ciąża; - długotrwałe stosowanie (>6 miesięcy) kortykosteroidów (np. w przypadku przewlekłego zapalenia wielostawowego) lub leków przeciwnowotworowych (np. metotreksatu); - neuropatia obwodowa >CTCAE stopień 1.	

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdz. 4.2.1 AKL Wnioskodawcy. Charakterystyka badania dla komparatora BrAVD (ECHELON-1) znajduje się w rozdz. 8.11 AKL Wnioskodawcy.

W tabeli poniżej przedstawiono opis punktów końcowych użytych we włączonych do przeglądu systematycznego badaniach RCT.

Tabela 10. Charakterystyka wybranych punktów końcowych stosowanych w badaniach RCT (źródło: AKL Wnioskodawcy).

Kwestionariusz	Definicja
Badanie HD21	
Przeżycie wolne od progresji (PFS)**	Czas od randomizacji do momentu pierwszego wystąpienia progresji choroby, nawrotu choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny. W przypadku, gdy żadne z nich nie wystąpiło czas ten jest cenzurowany w dacie ostatniej dostępnej informacji o stanie nowotworu.
Zachorowalność związana z leczeniem (TRMB)	<i>Wystąpienie któregośkolwiek z następujących zdarzeń od rozpoczęcia terapii do 30 dni po zakończeniu chemioterapii;</i> - ostra toksyczność narządowa niehematologiczna stopnia 3 lub 4 według kryteriów CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) z układów i narządów obejmujących: schorzenia serca, układu pokarmowego (z wyłączeniem wymiotów, nudności i zapalenia błon śluzowych), układu wątrobowo-żółciowego, układu nerwowego, układu nerkowo-moczowego, układu oddechowego, układu klatki piersiowej i śródpiersia; - ostra toksyczność hematologiczna stopnia 4, w tym niedokrwistość, trombocytopenia i zakażenia (jako klinicznie istotny wynik neutropenii);
Przeżycie całkowite (OS)	Czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny lub ocenzone na podstawie daty ostatniej informacji o życiu pacjenta.
Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)	Zdefiniowane jako czas od randomizacji do przedwczesnego przerwania leczenia z dowolnej przyczyny, progresji, nawrotu lub zgonu z dowolnej przyczyny, lub ocenzone w dniu zebrania ostatniej informacji o stanie choroby.
Jakość życia (EORTC-QLQ-C30)	EORTC-QLQ-C30 składa się z trzydziestu pytań powiązanych z jednym globalnym stanem zdrowia/QoL, pięcioma skalami funkcjonalnymi, trzema skalami objawów i sześcioma pojedynczymi objawami (duszność, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia, biegunka i trudności finansowe). Wysoki wynik dla skali funkcjonalnej reprezentuje właściwy poziom funkcjonowania, wysoki wynik dla globalnego stanu zdrowia/QoL oznacza wysoką QoL, natomiast wysoki wynik dla skali/pozycji objawów reprezentuje wysoki poziom symptomatologii.
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	Odsetek całkowitych remisji (CR) ocenianych podczas restagingu po zakończeniu pierwotnego leczenia w ramach badania, obejmującego również radioterapię, jeśli była stosowana.
ECHELON-1*	
Zmodyfikowany czas przeżycia wolnego od progresji (mPFS)	<i>Zmodyfikowany czas przeżycia wolny od progresji (mPFS) według niezależnego ośrodka kontrolnego (NKO), definiowany jako czas od randomizacji do progresji choroby, zgonu lub uzyskania niepełnej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu według NKO, po którym wdrożono dalsze leczenie przeciwnowotworowe. Czasem wystąpienia zmodyfikowanego zdarzenia była data wykonania pierwszego badania PET po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu, które wykazało brak całkowitej odpowiedzi klinicznej, definiowany jako stopień 3 i wyższy według kryteriów z Deauville.</i>
Przeżycie całkowite (OS)	<i>Przeżycie całkowite zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.</i>

* na podstawie AWA Adcetris: OT.423.1.19.2024'

** na podstawie protokołu do badania HD21

4.1.1.2. Ocena badań

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań randomizowanych za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration (RoB 1.0), służącego do oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego. Badanie HD21 było poprawnie zaprojektowanym, randomizowanym badaniem kontrolowanym. W ocenie ryzyka błędu systematycznego uznano je za obarczone pewnymi wątpliwościami w kilku domenach. Ograniczenia dotyczyły m.in. niewystarczających informacji o procedurze randomizacji, otwartego charakteru badania (brak zaślepienia pacjentów i badaczy),

a także niepełnych danych na temat zaślepienia oceny części punktów końcowych. Dodatkowo odnotowano selektywne raportowanie – nie wszystkie wyniki, zwłaszcza drugorzędowe punkty końcowe, zostały przedstawione w pełni (np. brak przedziałów ufności czy wartości HR/p dla części analiz). Warto jednak zaznaczyć, że kluczowy punkt końcowy, czyli PFS, był oceniany centralnie przez niezależny ośrodek kontrolny (NKO), co ogranicza ryzyko błędu w tej analizie. Ogólna synteza wyników wskazała na nieznane ryzyko błędu systematycznego badania.

Komentarz analityków przedstawiono poniżej.

Ograniczenia jakości badań wskazane przez Wnioskodawcę (rozdz. 5 AKL):

- „Włączone do przeglądu randomizowane badanie kliniczne HD21 charakteryzuje się nieznanim ryzykiem błędu systematycznego. Głównymi ograniczeniami były: brak informacji o sposobie randomizacji, brak zaślepienia badaczy i pacjentów, brak informacji o zaślepieniu oceny efektów oraz selektywne raportowanie.”

Komentarz analityków Agencji: Należy podkreślić, że RoB 1.0 jest obecnie narzędziem nieaktualnym, a zgodnie z wytycznymi Cochrane rekomendowane jest stosowanie zrewidowanego narzędzia RoB 2. W naszej ocenie przeprowadzonej zgodnie z RoB 2 potwierdzono te same ograniczenia, klasyfikując badanie jako obciążone pewnymi wątpliwościami („some concerns”).

- „Dane dotyczące wyników skuteczności w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby oceniane były przez niezależną komisję oceniającą (NKO, ang. independent review committee), jednak w protokole badania, czy w publikacji, nie odnaleziono informacji o zaślepieniu zespołu sponsora, lekarzy, czy pacjentów na wyniki skuteczności w czasie trwania badania.”
- „Do badania HD21 kwalifikowano pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w III lub IV stadium zaawansowania zgodnie z 4-stopniową skalą Ann Arbour, a także w stadium II z obecnością objawów systemowych (tzw. objawy B (...)). W momencie rozpoznania HL 39% i 45% pacjentów była odpowiednio w III i IV stadium zaawansowania, a pozostała część (16%) stanowi pacjenci w stadium IIB.”
- „Dane dotyczące jakości życia pacjentów z badania HD21 są ograniczone. Wyniki zgłaszane przez pacjenta (...) stanowiły drugorzędowy punkt końcowy (...), jednak autorzy publikacji wskazali, że wyniki te będą przedstawione w oddzielnej publikacji.”

Komentarz analityków Agencji: W odniesieniu do oceny jakości życia pacjentów w badaniu HD21, wnioskodawca wskazał, że wyniki zgłaszane przez pacjentów stanowiły drugorzędowy punkt końcowy, jednak informacje o jakości życia nie zostały zaprezentowane w publikacji głównej. W suplemencie zamieszczono jedynie analizę post-hoc, ograniczoną do pacjentów z Niemiec, w której oceniano wpływ TRMB (treatment-related morbidity) na wyniki jakości życia mierzone kwestionariuszem EORTC QLQ-C30. Brak pełnych, prospektywnie zaplanowanych danych HRQoL dla całej populacji badania istotnie ogranicza możliwość kompleksowej oceny tego punktu końcowego.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków AOTMiT:

- Wyniki dotyczące kohorty pacjentów w wieku 61–75 lat zostały przedstawione wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego, a nie w recenzowanej publikacji. Ogranicza to dostępność szczegółowych informacji dotyczących punktów końcowych oraz analiz statystycznych i może wiązać się z ryzykiem ich zmiany w publikacji pełnotekstowej.

Warto zaznaczyć, że odnaleziono pełnotekstową wersję publikacji wyników kohorty pacjentów w wieku 61–75 lat (PMID: [40674676](#)), jednak brak dostępu do pełnej treści uniemożliwia jej szczegółową analizę. W niniejszej ocenie wykorzystano więc wyłącznie wyniki pochodzące z publicznie dostępnego suplementu do ww. badania, z których część odczytana była z wykresu (np. odpowiedź na leczenie), co należy traktować jako dodatkowe ograniczenie jakości dostępnych danych. Brak danych dotyczących stopnia zaawansowania choroby według skali ECOG w podgrupie pacjentów w stadium IIB zaawansowania choroby. Co więcej, w ramach kohorty 61-75 lat pacjenci leczeni byli wyłącznie schematem BrECADD (brak komparatora).

- Wśród ograniczeń jakości badania HD21 należy wskazać niejednoznaczność w zakresie raportowania okresów obserwacji dla analizowanych punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa.

Wnioskodawca oszacował czas obserwacji na podstawie liczby zaplanowanych cykli leczenia i okresu obserwacji po ich zakończeniu, a nie na podstawie rzeczywistego czasu obserwacji pacjentów. Zgodnie z opisem w dokumentacji (tab. 17 analizy klinicznej), zachorowalność związaną z leczeniem (TRMB) obserwowano podczas przyjmowania terapii oraz w okresie 30 dni po podaniu ostatniej dawki, przy czym

pacjenci otrzymywali łącznie 4 lub 6 cykli leczenia (w zależności od wyniku badania PET-2), a każdy cykl trwał 21 dni. Oznacza to, że okres obserwacji dla TRMB mógł wahać się od około 51 dni (cztery cykle leczenia plus 30 dni obserwacji) do około 156 dni (sześć cykli leczenia plus 30 dni obserwacji).

Podobnie, w przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki (tab. 19 analizy klinicznej) okres obserwacji oszacowano na podstawie liczby cykli, tj. od 84 dni (cztery cykle) do 126 dni (sześć cykli). Taki sposób prezentacji danych ogranicza możliwość dokładnego określenia długości obserwacji pacjentów oraz porównania wyników z innymi badaniami klinicznymi.

- Raportowanie wyników w badaniu HD21 było niepełne w zakresie punktów końcowych dot. skuteczności. Wartości HR oszacowane dla PFS w ramach wyodrębnionych podgrup ze względu na wiek, płeć, stadium zaawansowania choroby, IPS oraz ilości otrzymanych cykli leczenia nie zawierały przedziałów ufności, a wyniki przedstawiono wyłącznie graficznie (wykres typu forest plot) w suplemencie do publikacji, utrudniając jednoznaczną interpretację istotności statystycznej. W przypadku OS nie zaprezentowano wartości HR ani wartości p dla porównania schematu leczenia BrECADD vs eBEACOPP, a część drugorzędowych punktów końcowych, w tym odsetek całkowitych remisji (CR), nie została w ogóle opublikowana, mimo że była zaplanowana w protokole badania. Braki te istotnie ograniczają możliwość niezależnej oceny i weryfikacji wiarygodności wyników.
- W ramach porównania skuteczności oraz bezpieczeństwa schematu BrECADD vs. BrAVD wnioskodawca przedstawił zestawienie tabelaryczne (jakościowe) wyników dla ww. schematu odpowiednio z badania HD21 oraz ECHELON-1. W badaniu HD21 kohorta pacjentów w wieku 61–75 lat (N=83 (populacja ITT)) obejmowała wyłącznie osoby powyżej 60. roku życia otrzymujące schemat BrECADD, natomiast w badaniu ECHELON-1 w ramieniu BrAVD jedynie 74 pacjentów miało ≥60 lat, a większość (N=580) stanowili pacjenci młodszy.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia wskazane przez Wnioskodawcę (rozdz. 5 AKL):

- „Nie zidentyfikowano badań umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie (...) porównanie danych dla schematu BrECADD i schematu BrAVD (...). Ze względu na brak badań dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa (...) nie wykonano syntezy ilościowej, a porównania dokonano na sposób jakościowy.”
- „Zidentyfikowane różnice między badaniami HD21 a ECHELON-1 obejmowały także kryteria kwalifikacji, definicje punktów końcowych oraz okresy obserwacji.”
- „Z racji różnych definicji PFS w badaniach HD21 i ECHELON-1 o wynikach porównania terapii BrECADD i BrAVD dla tego punktu końcowego można wnioskować wyłącznie w oparciu o odsetki pacjentów, u których odnotowano zgon lub progresję choroby.”
- „W zakresie porównania bezpieczeństwa punkty końcowe (...) także miały różne definicje (...). W związku z powyższym porównywanie odsetków pacjentów leczonych BrECADD i BrAVD, którzy doświadczyli zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem było nieuzasadnione.”

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków AOTMiT:

- Nie przedstawiono wyników dot. skuteczności i bezpieczeństwa leczenia schematem BrECADD w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w porównaniu do innych rekomendowanych i refundowanych w Polsce opcji terapeutycznych leczenia chłoniaka Hodgkina. W stadium IIB choroby obok eBEACOPP w Polsce stosowany i refundowany jest schemat ABVD i BGD, natomiast w stadium III-IV powyżej 60 r.ż. BGD. Niemniej jednak wskazane schematy mogą być traktowane jako komparatory dodatkowe.

Dodatkowo, w przypadku stadium IIB zaawansowania choroby wnioskodawca nie przedstawił porównania z żadnym z komparatorów w populacji pacjentów 60+ (wyniki przedstawione zostały na podstawie abstraktu do badania HD21 dla kohorty 61-75 lat oraz w ramach suplementu do badania Ferdinandus 2025, odnalezionego przez analityków Agencji, które dot. jedynie pacjentów leczonych schematem BrECADD).

Co więcej, w odnalezionych przez analityków Agencji publikacjach jak i w AKL Wnioskodawcy w populacji 18-60 lat nie raportowano pełnych wyników skuteczności i bezpieczeństwa w podgrupie pacjentów objętych niniejszym wnioskiem, tj. m.in. ze stadium IIB zaawansowania choroby. Raportowane wyniki dot. populacji ogólnej badania HD21 (w stadium IIB, III oraz IV zaawansowania choroby).

W publikacjach/AKL Wnioskodawcy podano jedynie, że wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych (TRMB i PFS) były zbieżne z obserwacjami w populacji ogólnej, jednak brak szczegółowych danych dla pozostałych punktów końcowych nie pozwala na pełną ocenę efektów leczenia w tej podgrupie.

Warto zaznaczyć, że w przypadku badania HD21 pacjenci stratyfikowani byli jedynie ze względu na region zamieszkania (Europa vs. Australia i Nowa Zelandia), wiek (<45 lat i ≥45 lat), Międzynarodowy Wskaźnik Progностyczny IPS (0-2 vs 3-7) oraz płeć.

- Wnioskodawca „zastosował filtr ograniczający wyszukiwanie publikacji od 2013 r. czyli daty opublikowania badania I fazy dla brentuksymabu vedotin. Dla bazy Embase zastosowano również filtr ograniczający wyszukiwanie publikacji z pominięciem doniesień konferencyjnych, które zgodnie z kryteriami wyłączenia do przeglądu nie byłyby kwalifikowane”.

Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo ws niespełnienia wymagań minimalnych wskazał, że takie ograniczenie nie spowodowało pominięcia istotnych badań — zarówno ECHELON-1 (BrAVD), jak i HD21 (BrECADD vs eBEACOPP) mieszczą się w przyjętym zakresie czasowym, a zatem filtr nie wpływa na kompletność danych dotyczących komparatorów.

Ocena heterogeniczności badań randomizowanych dla BrECADD i BrAVD (według AKL Wnioskodawcy):

Do analizy włączono dwa badania III fazy: HD21 (porównanie BrECADD z eBEACOPP) oraz ECHELON-1 (porównanie BrAVD z ABVD). Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących BrECADD i BrAVD oraz brak możliwości wykonania analizy pośredniej metodą Buchera, przeprowadzono wyłącznie syntezę jakościową.

Oba badania miały zbliżoną konstrukcję (randomizowane, wielośrodkowe, otwarte RCT w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem Hodgkina), jednak różniły się kryteriami kwalifikacji, pierwszorzędowymi punktami końcowymi oraz długością okresu obserwacji (HD21: mediana 48 miesięcy; ECHELON-1: do 8 lat). W badaniu HD21 początkowo kwalifikowano wyłącznie pacjentów ≤60 lat, dodatkowo dopuszczano stadium IIB z objawami B i określonymi czynnikami ryzyka, podczas gdy w ECHELON-1 rekrutowano także pacjentów >60 lat, w stadium III i IV zaawansowania choroby.

Różnice dotyczyły także definicji punktów końcowych: w HD21 pierwszorzędowymi punktami końcowymi były PFS oraz TRMB, natomiast w ECHELON-1 – zmodyfikowany PFS (mPFS). Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w Tabeli 10 niniejszej AWA.

Syntezę jakościową przeprowadzono w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS).

W zakresie bezpieczeństwa badania HD21 i ECHELON-1 różniły się definicjami punktów końcowych. W HD21 stosowano złożony wskaźnik TRMB, obejmujący ciężkie toksyczności hematologiczne i narządowe, którego odpowiednika nie było w ECHELON-1. W obu badaniach raportowano natomiast częstość poszczególnych działań niepożądanych, co pozwalało na jakościowe porównanie w zakresie powikłań hematologicznych, infekcji, neuropatii i innych nowotworów.

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 4.3 AKL Wnioskodawcy.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków AOTMiT:

Brak.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach niniejszej AWA przedstawiono wyniki dot. skuteczności oraz bezpieczeństwa uzyskane w ramach badania HD21 oceniającego schemat BrECADD vs eBEACOPP dla populacji 18-60 lat oraz dla kohorty pacjentów 61-75 lat leczonych schematem BrECADD.

W przypadku porównania BrECADD vs BrAVD posłużono się wynikami z badania HD21 oraz ECHELON-1. Wyniki dla zbliżonych punktów końcowych, tj. przeżycia wolnego od progresji, przeżycia całkowitego, a także w ramach analizy bezpieczeństwa, przedstawione zostały w postaci tabelarycznej (synteza jakościowa wyników).

Dodatkowe informacje dot. bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA oraz URPL przedstawione zostały w rozdz. 4.6 AKL Wnioskodawcy.

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Porównanie BrECADD vs. eBEACOPP (badanie HD21)

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Populacja 18-60 lat

Terapia brentuksymabem vedotin w schemacie BrECADD w porównaniu ze schematem eBEACOPP w I linii leczenia pacjentów w IIB, III i IV stadium zaawansowania HL wiązała się z IS zmniejszeniem ryzyka PFS (zdef. jako progresja choroby, nawrót choroby lub zgon) w ciągu mediany 4-letniego okresu obserwacji o 34% (HR=0,66; 95%CI: 0,45; 0,97; p=0,035). Odsetek pacjentów osiągających 4-letnie przeżycie wolne od progresji w ramieniu BrECADD był IS wyższy w porównaniu do odsetka osób otrzymujących eBEACOPP (94,3% vs 90,9%).

Odsetek pacjentów ze zdarzeniami PFS ogółem w ciągu mediany 4-letniego okresu obserwacji był numerycznie niższy²³ w ramieniu BrECADD vs. eBEACOPP (5,9% vs. 8,8%). Progresję w trakcie leczenia rzadziej obserwowano w grupie BrECADD w porównaniu do eBEACOPP (0,7% vs 2,0%), podobnie jak wczesny nawrót w ciągu pierwszego roku (1,5% vs 3,1%). Częstość późnych nawrotów (>1 rok) była podobna w obu ramionach (2,8% vs 2,7%), a odsetek zgonów bez wcześniejszych zdarzeń był identyczny (0,9%).

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 11 Wyniki analizy skuteczności, przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji ITT w badaniu HD21 – populacja 18-60 lat dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 48 miesiące.

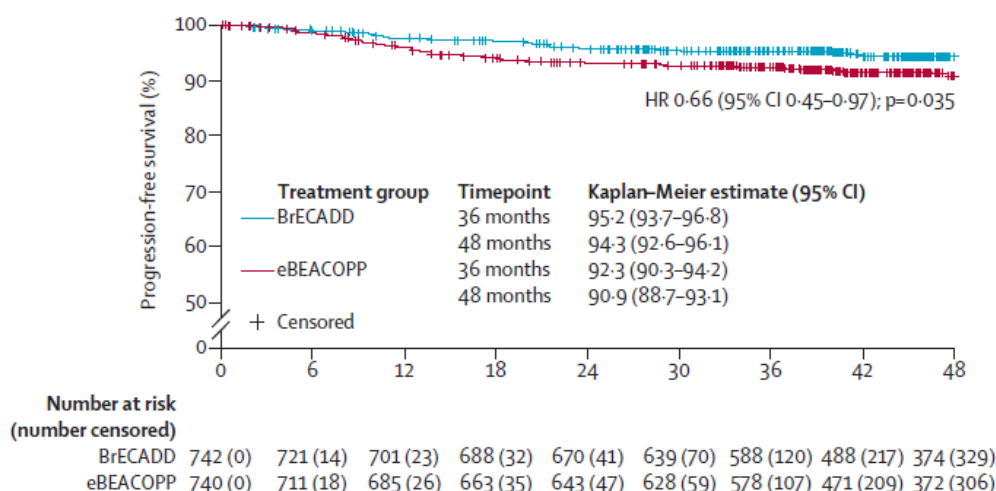
Punkt końcowy	BrECADD	eBEACOPP	HR (95% CI)	Wartość p
	n (%); N=742	n (%); N=740		
PFS* (48 miesięcy) w % (95% CI)	94,3 (92,6; 96,1)**	90,9 (88,7; 93,1)**	0,66 (0,45; 0,97)	0,035
Zdarzenia PFS ogółem (zgon, progresja lub nawrót), w tym:	44 (5,9)	65 (8,8)	bd	bd
progresja	5 (0,7)	15 (2,0)	bd	bd
wczesny nawrót (≤1 rok)	11 (1,5)	23 (3,1)	bd	bd
późny nawrót (>1 rok)	21 (2,8)	20 (2,7)	bd	bd
zgon bez wcześniejszych zdarzeń	7 (0,9)	7 (0,9)	bd	bd

* definiowane jako zgon, progresja choroby lub nawrót;

** mediana PFS nie została osiągnięta;

Skróty: PFS – przeżycie wolne od progresji; BrECADD – schemat chemioterapii uwzględniający brentusymab vedotin, etopozyd, cyklofosfamid, doksorubicynę, dakarbazynę i deksametazon; eBEACOPP – schemat chemioterapii uwzględniający bleomycynę, etopozyd (zwiększona dawka), doksorubicynę, cyklofosfamid, winkrystynę, prokarbazynę, prednizon; HR – iloraz ryzyka

²³ nie podano wartości p;



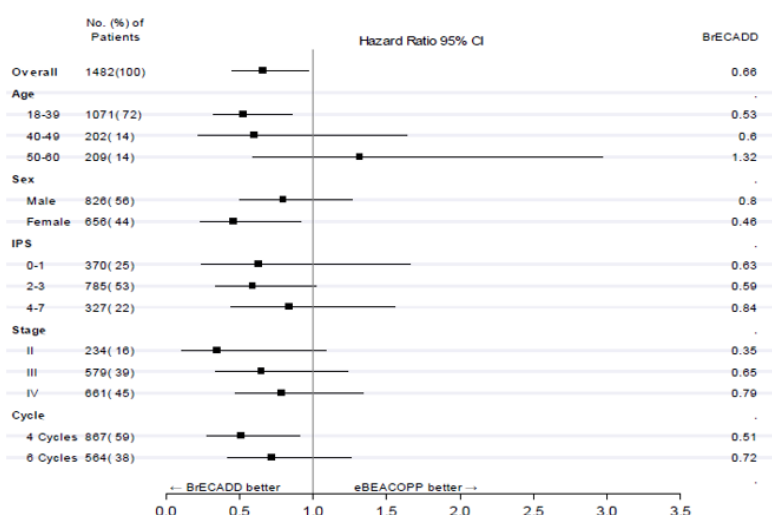
Rysunek 1 Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji 18-60 lat w badaniu HD21 dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 48 miesięcy.

W badaniu przeprowadzono także analizę w podgrupach. W ramieniu BrECADD wykazano IS redukcję progresji, nawrotu lub zgonu względem eBEACOPP dla podgrup pacjentów: w wieku 18-39 lat; płci żeńskiej, z IPS 2-3²⁴; otrzymujących 4 cykle leczenia dla 48-miesięcznego okresu obserwacji.

Wykazano brak IS różnic w odniesieniu do redukcji ryzyka, nawrotu lub progresji choroby pomiędzy schematem BrECADD vs. eBEACOPP w podgrupach pacjentów: w wieku 40-49 lat oraz 50-60 lat; płci męskiej, z IPS 0-1 oraz 4-7; niezależnie od stadium zaawansowania choroby (II, III oraz IV), a także pacjentów otrzymujących 6 cykli leczenia dla 48-miesięcznego okresu obserwacji.

Czteroletnie PFS w grupie BrECADD wystąpiło u 96,5% pacjentów w stadium II zaawansowania vs 90,3% w grupie chorych leczonych eBEACOPP (brak informacji o IS) w ciągu mediany 4-letniego okresu obserwacji. Odsetek pacjentów w ramieniu BrECADD osiągających 4-letnie przeżycie wolne od progresji wynosił 95,1% oraz 92,8%, odpowiednio w stadium III oraz IV zaawansowania. Nie odnotowano IS ryzyka redukcji progresji, nawrotu lub zgonu pomiędzy pacjentami w stadium II vs w stadium III zaawansowania choroby oraz w stadium II vs w IV zaawansowania chłoniaka Hodgkina²⁵.

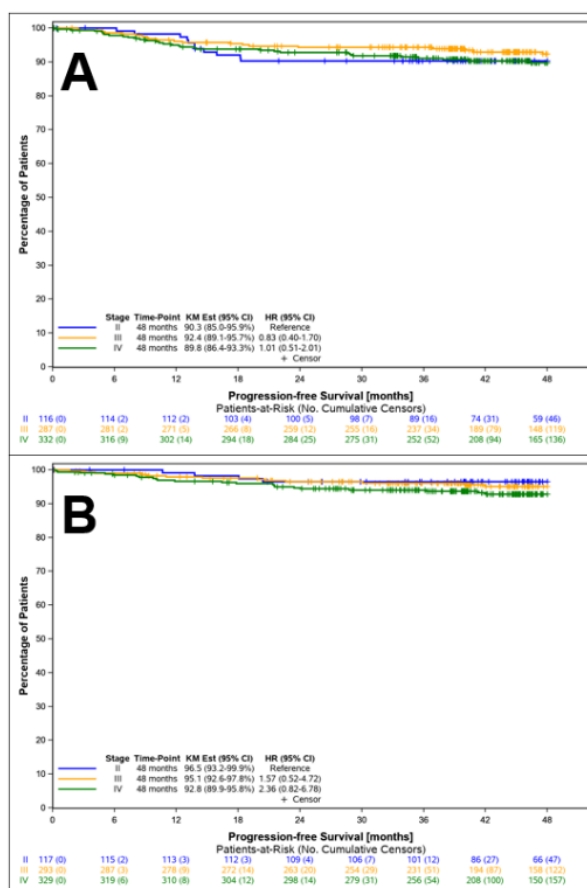
Szczegóły przedstawiono na rysunkach poniżej.



Rysunek 2 Wyniki skuteczności, przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji ITT w badaniu HD21 – analiza dla podgrup; mediana okresu obserwacji wynosząca 48 miesiące

²⁴ Międzynarodowy Indeks Prognostyczny mieści się w zakresie od 0 do 7, gdzie wyższe wartości oznaczają wyższe ryzyko niepowodzenia leczenia. Indeks wynoszący 0 lub 1 oznacza niskie ryzyko, 2 lub 3 to ryzyko umiarkowane, a wartości od 4 do 7 to wysokie ryzyko.

²⁵ fragment dodany przez analityka Agencji na podstawie suplementu do publikacji Borchmann 2024 (Borchmann 2024s)



Rysunek 3 Przeżycie wolne od progresji (PFS) w zależności od stadium zaawansowania choroby u pacjentów leczonych schematem (A) eBEACOPP oraz (B) BrECADD - badanie HD21; okres obserwacji 48 miesięcy – dodane przez analityka Agencji na podstawie suplementu do publikacji Bochmann 2024.

Populacja 61-74 lat²⁶

Przeżycie wolne od progresji odnotowano u 95,1% (95% CI: 90; 100) pacjentów po 1 roku oraz u 91,5% chorych po 2 latach (95% CI: 85; 98) leczenia schematem BrECADD.

Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek (60–65, 66–70 oraz >70 lat) wykazała, że po 12 miesiącach leczenia/obserwacji odsetek pacjentów bez progresji choroby leczonych schematem BrECADD wyniósł odpowiednio 100%, 92,6% i 89,7%, natomiast po 24 miesiącach - 96,0%, 92,6% i 82,2% pacjentów leczonych schematem BrECADD.²⁷

Odsetek pacjentów ze zdarzeniami PFS ogółem stanowił 10,8%, w tym u 2,4%, 1,2% i 1,2% oraz 6,0% pacjentów obserwowano odpowiednio progresję choroby, wczesny i późny nawrót oraz zgon bez wcześniejszych zdarzeń nowotworowych.

Tabela 12 Wyniki analizy skuteczności, przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji ITT – kohorta 61-75 lat; źródło: Ferdinandus 2025s

Punkt końcowy**	BrECADD
	n (%)*; N=83
Zdarzenia PFS ogółem (zgon, progresja lub nawrót), w tym:	9 (10,8)
progresja	2 (2,4)
wczesny nawrót (≤1 rok)	1 (1,2)
późny nawrót (>1 rok)	1 (1,2)
zgon bez wcześniejszych zdarzeń nowotworowych	5 (6,0)

²⁶ Dla kohorty 61-75 lat, przeżycie wolne od progresji stanowiło II-rzędowy punkt końcowy;

²⁷ Akapit dodany przez analityka Agencji na podstawie Ferdinandus 2025s (Rysunek S4);

* odsetki obliczone przez analityka Agencji;

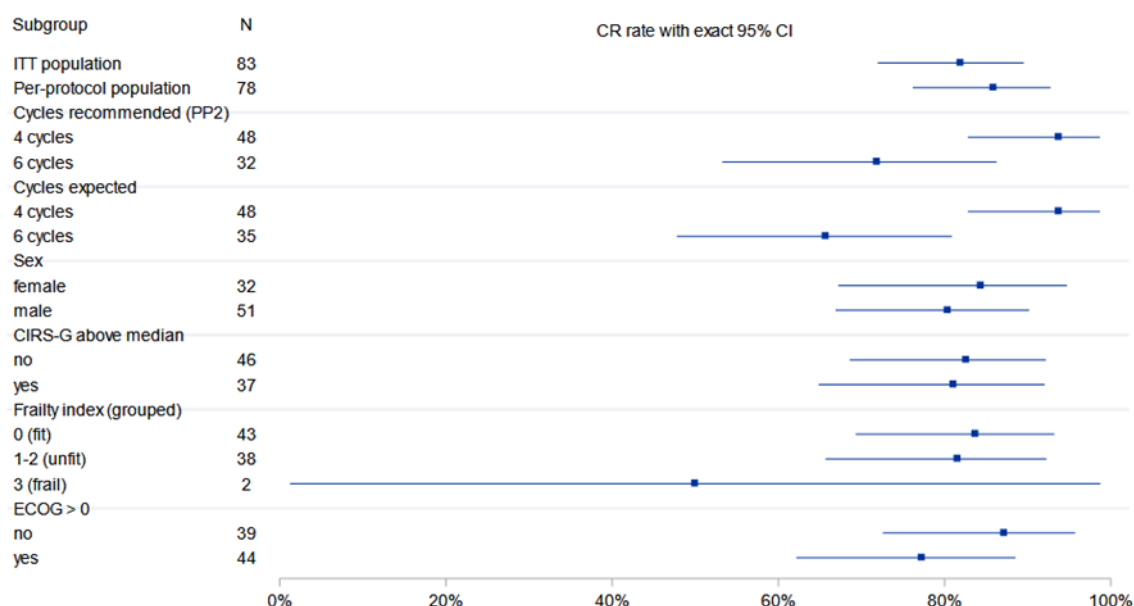
** brak informacji dot. okresu obserwacji;

Skróty: BrECADD - schemat chemioterapii obejmujący brentuksymab vedotin, etopozyd, cyklofosfamid, doksorubicynę, dakarbazyne i deksametazon

Całkowita odpowiedź (CR)²⁸ na leczenie

Populacja 61-75 lat

Odsetek pacjentów, u których uzyskano całkowitą remisję (CR) wyniósł około 87% w populacji ITT (N=84/83²⁹) oraz 90% w populacji per protocol (N=78) w ciągu mediany okresu obserwacji wynoszącej 23 miesiące. Odsetek pacjentów, u których uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie (CR), był wyższy wśród osób otrzymujących 4 cykle leczenia vs 6 cykli, z dobrą sprawnością (ECOG ≤ 1) vs pacjenci z ECOG > 0, płci żeńskiej vs męskiej; z niższym wskaźnikiem kruchości (chorzy zakwalifikowani jako „fit”) vs pacjenci zakwalifikowani jako „unfit” lub „frail” oraz mniejszym obciążeniem chorobami współistniejącymi. Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 4 Wyniki skuteczności; całkowita odpowiedź na leczenie (CR) – analiza w podgrupach; źródło: Ferdinandus 2025s.

Przeżycie całkowite (OS)

Populacja 18-60 lat

4-letnie przeżycie całkowite (OS) uzyskano u 98,6% chorych leczonych schematem BrECADD vs 98,2% pacjentów w grupie eBEACOPP w ciągu mediany okresu obserwacji wynoszącej 48 miesięcy. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13 Wyniki analizy skuteczności, przeżycie całkowite (OS) w populacji ITT w badaniu HD21 – populacja 18-60 lat; okres obserwacji 48 miesiące.

Punkt końcowy	BrECADD	eBEACOPP	HR (95% CI)	Wartość p
	n (%); N=742	n (%); N=740		
OS (48 miesięcy) w % (95% CI)	98,6 (97,7; 99,5)*	98,2 (97,2; 99,3)*	bd	bd
Zgony	12 (1,6)	12 (1,6)	bd	bd

²⁸ Opracowane przez analityka Agencji na podstawie Ferdinandus 2025s;

²⁹ Liczba chorych w populacji ITT podana w abstrakcie konferencyjnym to 84 pacjentów, natomiast w materiałach dodatkowych do publikacji (Ferdinandus 2025s) – 83.

Skróty: OS – przeżycie całkowite; BrECADD – schemat chemioterapii uwzględniający brentuksymab vedotin, etopozyd, cyklofosfamid, doksorubicynę, dakarbazynę i deksametazon; eBEACOPP – schemat chemioterapii uwzględniający bleomycynę, etopozyd (zwiększona dawka), doksorubicynę, cyklofosfamid, winkrystynę, prokarbazynę, prednizon; HR – iloraz ryzyka

* mediana OS nie do osiągnięcia;

W obu ramionach badania odnotowano po 12 zgonów (1,6%), z czego 0,4% vs. 0,1% zgonów w ramieniu BrECADD vs. eBEACOPP związanych było z chłoniakiem Hodgkina. Zgony wynikające z toksyczności leczenia wystąpiły wyłącznie w grupie eBEACOPP (0,4%). Szczegóły przedstawiono w Tabeli 15 w AKL Wnioskodawcy.

Populacja 61-75 lat

Całkowite 1- i 2-letnie przeżycie uzyskano u odpowiednio 96,2% i 90,7% pacjentów leczonych schematem BrECADD. Odsetek zgonów w populacji ITT wyniósł 9%, z czego jedynie 2% przypadków dot. zgonu z powodu chłoniaka Hodgkina³⁰.

Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)

Populacja 18-60 lat

Odsetek pacjentów osiągających 4-letnie przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) był numerycznie wyższy w grupie BrECADD vs eBEACOPP (91,4% (95% CI: 89,3; 93,5) vs 88,2% (95% CI: 85,9; 90,7)).

Negatywny wynik PET-2 po dwóch cyklach leczenia (odpowiedź metaboliczna)

Populacja 18-60 lat

Odsetek pacjentów leczonych schematem BrECADD, którzy osiągnęli 4-letnie przeżycie wolne od progresji (PFS), był istotnie statystycznie wyższy w przypadku uzyskania negatywnego wyniku PET-2 (ocenianego po dwóch cyklach terapii) w porównaniu z pacjentami PET-2–pozytywnymi (96,8% vs 90,3%; HR = 0,41; 95% CI: 0,21–0,77).

Odsetek pacjentów leczonych schematem eBEACOPP, którzy osiągnęli 4-letnie przeżycie wolne od progresji (PFS), był numerycznie wyższy w przypadku uzyskania negatywnego wyniku PET-2 w porównaniu z pacjentami PET-2–pozytywnymi (92,9% vs 87,8%; HR = 0,65; 95% CI: 0,39–1,09).

Jakość życia

Populacja 18-60 lat³¹

Jakość życia w populacji 18-60 lat została oceniona po zakończeniu leczenia w zależności od występowania wśród chorych zachorowalności związanej z leczeniem (ang. treatment-related morbidity (TRMB)).

U pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, odnotowano IS niższą jakość życia w porównaniu do jakości życia pacjentów u których nie obserwowano TRMB, w domenach obejmujących: ogólny stan zdrowia, funkcjonowanie poznawcze, fizyczne, społeczne oraz wykonywanie ról. Nie odnotowano IS różnic w ocenie jakości życia między pacjentami z TRMB a pacjentami bez TRMB w zakresie funkcjonowania emocjonalnego.

³⁰ dodane przez analityka Agencji na podstawie Ferdinandus 2025s; brak informacji dot. okresu obserwacji

³¹ Fragment dodany przez analityka Agencji na podstawie Borchmann 2024s (Tabela S4);

EORTC-QLQ-C30 scale	N	b	β	P
Global health status	619	-4.5	-0.11	0.0053
Cognitive functioning	630	-4.8	-0.09	0.0097
Emotional functioning	631	-3.1	-0.06	0.084
Physical functioning	631	-3.6	-0.08	0.024
Role functioning	630	-8.0	-0.13	0.0005
Social Functioning	630	-6.5	-0.11	0.0030

Effects of treatment-related morbidity (1=present, 0=absent) were estimated by separate multiple regressions adjusted for age, sex and respective baseline score. b=regression coefficient. β =standardised regression coefficient.

Supplementary Table S4: Effects of treatment-related morbidity on global health status and functioning after end of treatment.

Rysunek 5 Wpływ zachorowalności związanej z leczeniem (TRMB) na jakość życia pacjentów w wieku 18-60 lat po zakończeniu terapii; źródło: Borchmann 2024s.

Populacja 61-75 lat³²

Funkcjonowanie i ogólny stan zdrowia (różnice względem populacji referencyjnej)

Leczenie schematem BrECADD w kohorcie pacjentów w wieku 61–75 lat prowadziło do pogorszenia funkcjonowania poznawczego, fizycznego, społecznego oraz wykonywania ról względem wartości wyjściowych, zarówno w drugim cyklu leczenia, jak i w momencie jego zakończenia (EOT) (brak informacji o IS). Z kolei w zakresie funkcjonowania emocjonalnego oraz ogólnego stanu zdrowia obserwowano poprawę jakości życia względem wartości wyjściowych.

Po zakończeniu leczenia (lata 1–3) nastąpiła ogólna poprawa jakości życia, osiągając poziom zbliżony do wartości wyjściowej dla domeny dot. funkcjonowania poznawczego oraz wyższy w odniesieniu do funkcjonowania emocjonalnego, fizycznego, społecznego, wykonywania ról oraz ogólnego stanu zdrowia, zarówno w pierwszym, jak i drugim roku obserwacji. W trzecim roku po zakończeniu leczenia odnotowano dalszy wzrost jakości życia względem wartości wyjściowych we wszystkich domenach, jednak wartości dla funkcjonowania emocjonalnego oraz ogólnego stanu zdrowia były niższe o odpowiednio 0,3 pkt oraz o 4,6 pkt niż w drugim roku obserwacji.

Pomimo obserwowanej poprawy, jakość życia pacjentów nie osiągnęła poziomu populacji referencyjnej w żadnej z ocenianych domen.

Szczegóły przedstawia rysunek poniżej.

	cognitive functioning		emotional functioning		physical functioning		role functioning		social functioning		general health status	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Baseline	-10.5	25.5	-24.7	26.9	-16.1	24.8	-29.3	33.9	-32.5	33.7	-23.3	25.5
Cycle 2	-17.4	24.5	-18.4	23.2	-24.0	24.3	-38.5	34.8	-33.2	27.8	-22.8	25.0
EOT	-12.9	25.7	-16.9	26.6	-26.4	25.2	-36.6	33.1	-36.1	33.5	-18.2	22.5
year 1	-10.4	21.7	-8.6	20.4	-9.4	22.1	-12.7	27.0	-12.9	24.3	-3.0	17.6
year 2	-5.7	20.4	-4.3	18.6	-8.5	20.3	-10.7	25.1	-11.5	24.3	-1.9	20.1
year 3	-4.9	23.5	-4.6	21.7	-0.5	21.4	-7.8	30.5	-9.4	24.0	-6.5	25.9

Rysunek 6 Wyniki oceny jakości życia (EORTC QLQ-C30) w kohorcie 61-75 lat – różnice względem populacji referencyjnej; źródło Ferdinandus 2025s.

Nasilenie objawów

W drugim cyklu leczenia oraz w momencie jego zakończenia (EOT) obserwowano nasilenie objawów w zakresie zmęczenia, nudności/wymiotów, bezsenności, utraty apetytu oraz biegunki względem wartości wyjściowych; jednocześnie odnotowano zmniejszenie nasilenia bólu, duszności oraz zaparć.

³² Fragment dodany przez analityka Agencji na podstawie Ferdinandus 2025s (Tabela S4 oraz S5)

Po zakończeniu leczenia (w latach 1–3) nastąpiło ogólne zmniejszenie nasilenia większości objawów względem wartości wyjściowych i wartości po 2. cyklu leczenia oraz EOT. Poprawie uległy objawy dot. zmęczenia, bólu, nudności/wymiotów, bezsenności, utraty apetytu, zaparc, duszności oraz biegunki.

Szczegóły przedstawia rysunek poniżej.

	Fatigue		Pain		Nausea / Vomiting		Dyspnea		Insomnia		Appetite loss		Constipation		Diarrhea		Financial impact	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Baseline	28.7	32.1	7.9	35.9	10.7	23.1	16.6	35.2	11.2	38.1	35.3	41.0	16.6	35.2	11.2	31.1	7.7	26.6
Cycle 2	33.1	28.8	5.4	30.4	17.0	29.7	7.9	30.0	30.0	34.7	37.9	36.8	7.9	30.0	30.0	42.1	4.8	20.8
EOT	30.2	28.1	1.1	30.3	9.7	22.4	10.0	32.3	16.9	29.8	25.3	35.9	10.0	32.3	16.9	32.6	14.0	30.4
year 1	13.7	24.1	-5.0	24.4	2.7	14.7	-3.0	9.6	3.9	28.4	10.9	23.3	-3.0	9.6	3.9	13.6	8.4	27.1
year 2	9.0	22.8	1.6	30.1	1.0	10.9	7.3	30.8	4.1	36.7	5.5	19.0	7.3	30.8	4.1	20.2	5.2	16.0
year 3	2.4	22.0	-3.1	25.6	5.3	23.3	1.7	14.3	0.6	26.0	3.6	20.1	1.7	14.3	0.6	12.5	9.2	17.3

Rysunek 7 Wyniki skal objawów EORTC QLQ-C30 względem populacji referencyjnej w kohorcie pacjentów w wieku 61-75 lat – wyższe wartości oznaczają większe nasilenie objawów na; źródło: Ferdinandus 2025s.

Porównanie BrECADD vs. BrAVD (badanie HD21 vs ECHELON-1, zestawienie tabelaryczne wyników)

Przeżycie wolne od progresji (PFS) vs. zmodyfikowane PFS (mPFS)³³

Populacja 18-60 lat

W wyniku przyjęcia definicji mPFS z badania ECHELON-1, w badaniu HD21 odsetek pacjentów leczonych schematem BrECADD, u których odnotowano zgon lub progresję wyniósł 1,6% dla 48-miesięcznej mediany okresu obserwacji, w porównaniu z 16,4% i 16,9% dla chorych leczonych w schemacie BrAVD w badaniu ECHELON-1, dla mediany okresu obserwacji wynoszącej odpowiednio 37,1 i 60,9 miesięcy.

Tabela 14 Zestawienie wyników skuteczności BrECADD vs BrAVD z badania HD21 vs ECHELON-1; przeżycie wolne od progresji

Punkt końcowy	BrECADD	BrAVD				
	HD21	ECHELON-1				
	4 lata (mediana 48 mies.)	2 lata (mediana 24,6 mies.)	3 lata (mediana 37,1 mies.)	5 lat (mediana 60,9 mies.)	6 lat (mediana 72,6 mies.)	7 lat (mediana 89,3 mies.)
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg NKO						
Zgon, progresja choroby lub nawrót, n/N (%) [*]	44/742 (5,9)	-	-	-	-	-
Zgon lub progresja choroby, n/N (%) ^{**}	12/742 (1,6)	b.d./664 [^]	109/664 (16,4)	112/664 (16,9)	112/425 (16,9)	-
Mediana PFS, m-ce (95%CI) ^{***}	NR	NR	NR	NR	NR	-
PFS, % (95% CI) ^{***}	94,3 (92,6; 96,1)	84,2 (81,1; 86,9)	83,1 (79,9; 85,9)	82,2 (79,0; 85,0)	82,3 (b.d.)	82,3 (79,1; 85,0)

Skróty: PFS – przeżycie wolne od progresji; BrECADD – schemat chemioterapii uwzględniający brentuksymab vedotin, etopozyd, cyklofosfamid, doksorubicynę, dakarbazynę i deksametazon; BrAVD – schemat chemioterapii uwzględniający brentuksymab vedotin, doksorubicynę, winblastynę i dakarbazynę; NKO – niezależna komisja oceniająca, NR – nie osiągnięto;

^{*} definicja I-rzędowego PK w badaniu HD21;

^{**} definicja PFS w badaniu ECHELON-1 (pomocniczy II-rzędowy punkt końcowy wg oceny lekarza);

³³ oceniane w badaniu ECHELON-1; zdefiniowane zostało jako czas od randomizacji do progresji choroby, zgonu lub uzyskania niepełnej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu, po którym wdrożono dalsze leczenie przeciwnowotworowe

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

^ w obu grupach łącznie odnotowano 241 zgonów lub progresję choroby

Populacja ≥ 60lat

Dwuletnie PFS uzyskano u 91,5% (95%CI: 85; 98) chorych leczonych schematem BrECADD. 2-letnie mPFS oceniane przez niezależną komisję oceniającą i badacza uzyskano u odpowiednio 70,3% (95%CI: 58,4; 79,4) i 74,4% (95%CI: 62,2; 82,7) pacjentów leczonych schematem BrAVD.

Przeżycie całkowite (OS)³⁴

Populacja 18-60 lat

4-letnie OS uzyskano u 98,6% (95% CI: 97,7; 99,5) chorych leczonych schematem BrECADD w ciągu 48-miesięcznego okresu obserwacji vs OS uzyskane u 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) pacjentów leczonych schematem BrAVD, odpowiednio w 2., 6., 7. i 8. roku obserwacji.

Odsetek zgonów dla 48-miesięcznego okresu obserwacji wśród pacjentów leczonych schematem BrECADD wyniósł 1,6% vs 4,2%, 5,9% i 6,6% wśród chorych leczonych schematem BrAVD odpowiednio dla 2-, 6- i 8-letniego okresu obserwacji.

Tabela 15 Zestawienie wyników skuteczności BrECADD vs BrAVD z badania HD21 vs ECHELON-1; przeżycie całkowite

Punkt końcowy	BrECADD	BrAVD					
	HD21	ECHELON-1					
	Mediana 48 mies.	2 lata (mediana 24,6 mies.)	3 lata (mediana 37,1 mies.)	5 lat (mediana 60,9 mies.)	6 lat (mediana 72,0 mies.)	7 lat (mediana 89,3 mies.)	8 lat (mediana ≈96 mies.)
Przeżycie całkowite (OS)							
OS, % (95% CI)*	98,6 (97,7; 99,5)	96,6 (94,8; 97,7)	-	-	93,9 (91,6; 95,5)	93,5 (91,1; 95,2)	92,6 (90,0; 94,5)
Zgony, n/N (%)	12/742 (1,6)	28/664 (4,2)	-	-	39/664 (5,9)	-	44/664 (6,6)

Skróty: OS – przeżycie całkowite; BrECADD – schemat chemioterapii uwzględniający brentuksymab vedotin, etopozyd, cyklofosfamid, doksorubicynę, dakarbazynę i deksametazon; BrAVD – schemat chemioterapii uwzględniający brentuksymab vedotin, doksorubicynę, winblastynę i dakarbazynę; NKO – niezależna komisja oceniająca, NR – nie osiągnięto;

* mediana OS nie osiągnięta;

Wyniki metaanalizy Visentin 2025 (BrECADD vs. ABVD vs. BrAVD)³⁵

PFS

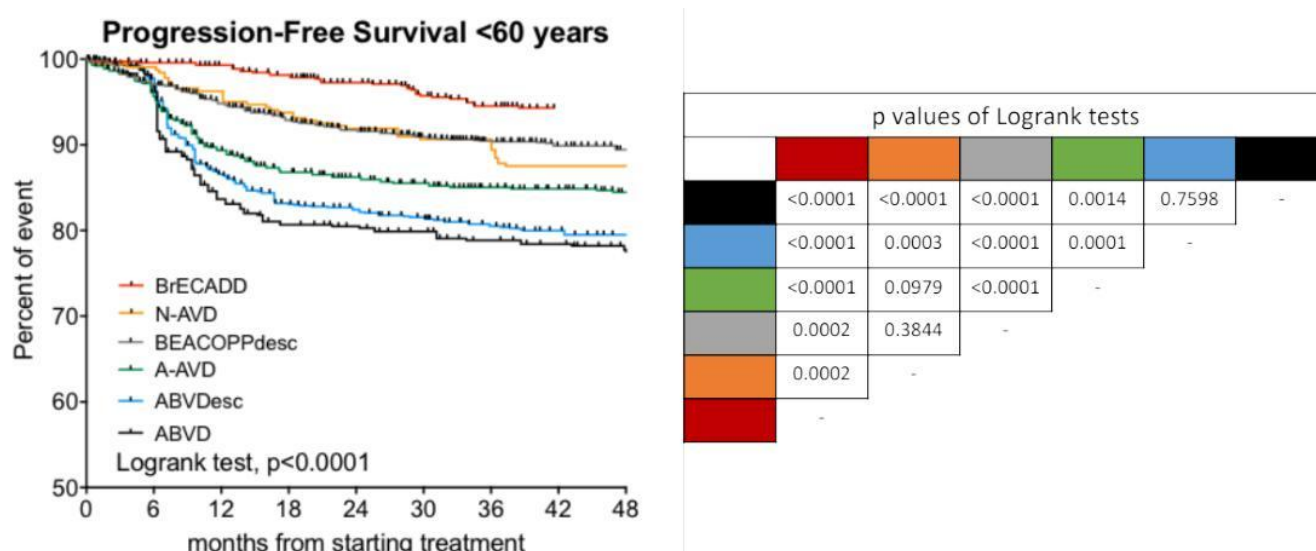
Odsetek pacjentów osiągających 3-letnie przeżycie wolne od progresji (PFS) w grupie leczonej schematem BrECADD wyniósł 94,5% i był IS wyższy w porównaniu z grupą otrzymującą schemat ABVD (79%) oraz A-AVD (tzw. BrAVD, 90%). Szczegółowe dane przedstawiono na rysunku poniżej.

Odnotowano IS redukcję ryzyka progresji lub zgonu w ciągu 3-letniego okresu obserwacji dla schematu BrECADD w porównaniu z A-AVD (tzw. BrAVD) (HR = 0,35; 95% CI: 0,26–0,48; p < 0,0001)³⁶.

³⁴ zbieżne definicje punktu końcowego w badaniu HD21 oraz ECHELON-1 (patrz Tabela 10); definicja w badaniu ECHELON-1: czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny

³⁵ Akapit dodany przez analityka Agencji na podstawie abstraktu konferencyjnego;

³⁶ Nie raportowano wyników dla porównania BrECADD vs. ABVD.



Rysunek 8 Wyniki metaanalizy Visentin 2025; 3-letnie przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji chorych z zaawansowanym chłoniakiem Hodgkina poniżej 60 r.ż.; źródło: Visentin 2025

OS

Odsetek pacjentów osiągających 3-letnie całkowite przeżycie (OS) w grupie leczonej schematem ABVD bez intensyfikacji wyniósł 95% i był IS niższy w porównaniu z pozostałymi strategiami terapeutycznymi, w których 3-letnie OS osiągnęło 97-99% pacjentów ($p < 0.0001$).

IS różnic w zakresie OS nie odnotowano u pacjentów otrzymujących schemat A-AVD (tzw. BrAVD) vs. BrECADD (HR=0,63; 95% CI: 0,33; 1,20; $p=0,9943$).

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie BrECADD vs. eBEACOPP (badanie HD21)

Zachorowalność związana z leczeniem (TRMB)

Populacja 18-60 lat

Stosowanie schematu BrECADD w porównaniu z leczeniem eBEACOPP wiązało się z IS niższym ryzykiem wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem (ok. 42% vs 59%) oraz zdarzeń hematologicznych, takich jak anemia, trombocytopenia czy infekcja 4. stopnia wg CTCAE³⁷ (ok. 31% vs 52%), w okresie trwania terapii lub do 30 dni po podaniu ostatniej dawki chemioterapii³⁸. Z kolei nie obserwowano IS różnic pomiędzy pacjentami leczonymi BrECADD i eBEACOPP w częstości występowania jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem oraz zdarzeń hematologicznych po 12 miesiącach od zakończenia leczenia. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami BrECADD i eBEACOPP w częstości występowania toksyczności narządowej stopnia 3.–4. wg CTCAE, zarówno w trakcie leczenia i w ciągu 30 dni po podaniu ostatniej dawki chemioterapii, jak i po 12 miesiącach od zakończenia leczenia.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 16 Wyniki analizy bezpieczeństwa; AE związane z leczeniem (TRMB) w populacji 18-60 lat (badanie HD21).

Zdarzenie niepożądane	BrECADD	eBEACOPP	RR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	NNH (95% CI)
	n (%)	n(%)					
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (podczas przyjmowania terapii + 30 dni po podaniu ostatniej dawki)							
Jakiegokolwiek AE związane z leczeniem (TRMB)	312/738 (42,3)	430/732 (58,7)	0,72 (0,65; 0,80)	<0,001	-0,16 (-0,22; -0,11)	<0,001	6,07 (4,65; 8,75)

³⁷ Common Terminology for Adverse Events;

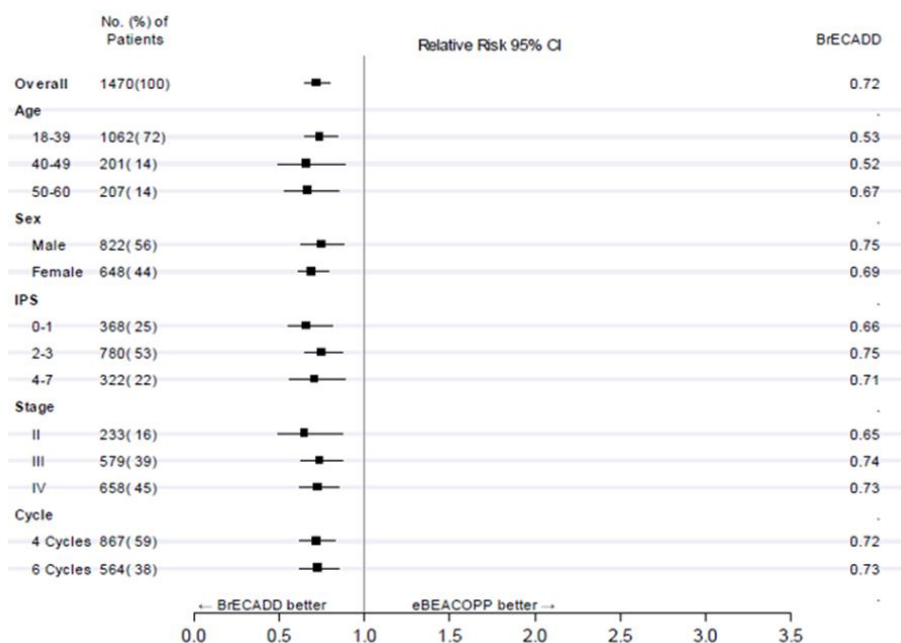
³⁸ okres obserwacji w zakresie TRMB był zróżnicowany i mógł wahać się od 51 dni (21-dniowy cykl terapii + 30 dni po podaniu ostatniej dawki) do ponad 5 miesięcy tj. 156 dni (sześć 21-dniowych cykli + 30 dni po podaniu ostatniej dawki)

Zdarzenie niepożądane	BrECADD	eBEACOPP	RR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	NNH (95% CI)
	n (%)	n(%)					
Toksyczność narządów 3.-4. stopnia wg CTCAE	139/738 (18,8)	126 (17,2)	1,09 (0,88; 1,36)	0,419	0,02 (-0,02; 0,06)	0,419	-
Anemia, trombocytopenia lub infekcja 4. stopnia wg CTCAE	231/738 (31,3)	382 (52,2)	0,60 (0,53; 0,68)	<0,001	-0,21 (-0,26; -0,16)	<0,001	4,79 (3,87; 6,27)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (po 12 miesiącach po zakończeniu leczenia)							
Jakiegokolwiek AE związane z leczeniem (TRMB)	2/677 (1,0)	7/656 (1,1)	0,28 (0,06; 1,33)	0,108	-0,01 (-0,02; 0,00)	0,088	-
Toksyczność narządów 3.-4. stopnia wg CTCAE	2/677 (0,3)	6/656 (0,9)	0,32 (0,07; 1,59)	0,165	-0,01 (-0,01; 0,00)	0,146	-
Anemia, trombocytopenia lub infekcja 4. stopnia wg CTCAE	0/677 (0,0)	1/657 (0,2)	0,32 (0,01; 7,93)	0,489	0,00 (-0,01; 0,00)	0,475	-

Skróty: AE – zdarzenie niepożądane; TRMB – zachorowalność związana z leczeniem; BrECADD – schemat chemioterapii uwzględniający brentuksymab vedotin, etopozyd, cyklofosfamid, doksorubicynę, dakarbazynę i deksametazon; eBEACOPP – schemat chemioterapii uwzględniający bleomycynę, etopozyd (zwiększona dawka), doksorubicynę, cyklofosfamid, winkrystynę, prokarbazynę, prednizon; RR – ryzyko względne; RD - różnica ryzyka; NNH - Liczba pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy; CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events

Analiza w podgrupach wykazała IS niższe ryzyko występowania jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem w okresie trwania leczenia lub 30 dni po podaniu ostatniej dawki w grupie chorych leczonych schematem BrECADD vs eBEACOPP niezależnie od wieku, płci, IPS, stopnia zaawansowania choroby (II, III lub IV) a także ilości przyjętych cykli leczenia (4 lub 6 cykli).

Szczegóły przedstawia rysunek poniżej.



Rysunek 9 Wynik analizy bezpieczeństwa, AE związane z leczeniem (TRMB) oceniane w trakcie trwania leczenia oraz 30 dni po podaniu ostatniej dawki chemioterapii - analiza w podgrupach, populacja 18-60 lat badania HD21

Populacja 61-75 lat

Częstość występowania co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem wyniosła w tej grupie pacjentów 77% (95% CI: 67-86).

Zdarzenia niepożądane (AEs)

Populacja 18-60 lat

IS rzadziej w ramieniu BrECADD vs eBEACOPP w okresie leczenia lub 30 dni po podaniu ostatniej dawki chemioterapii³⁹ występowały: anemia (dowolnego stopnia oraz ≥ 3 . stopnia), ≥ 1 transfuzja krwinek czerwonych, trombocytopenia (dowolnego stopnia oraz ≥ 3 . stopnia), ≥ 1 transfuzja płytek krwi, leukopenia (dowolnego stopnia oraz ≥ 3 . stopnia), neuropatia obwodowa czuciowa (dowolnego stopnia), zaburzenia układu nerwowego inne niż neuropatia (≥ 3 . stopnia) oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (dowolnego stopnia).

IS częściej w ramieniu BrECADD w porównaniu do eBEACOPP obserwowano: gorączkę neutropeniczną (dowolnego stopnia i ≥ 3 . stopnia), zaburzenia serca (≥ 3 . stopnia) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (dowolnego stopnia i ≥ 3 . stopnia).

Nie stwierdzono IS różnic pomiędzy schematem BrECADD vs eBEACOPP w odniesieniu do: infekcji (dowolnego stopnia i ≥ 3 . stopnia), zaburzeń serca (dowolnego stopnia), zaburzeń wątroby i dróg żółciowych (dowolnego i ≥ 3 . stopnia), neuropatii obwodowej czuciowej (≥ 3 . stopnia), neuropatii obwodowej ruchowej (dowolnego i ≥ 3 . stopnia), zaburzeń układu nerwowego innych niż neuropatia (dowolnego stopnia), zaburzeń nerek i dróg moczowych (dowolnego i ≥ 3 . stopnia), zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (≥ 3 . stopnia), zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (dowolnego i ≥ 3 . stopnia), gorączki polekowej (dowolnego i ≥ 3 . stopnia), reakcji alergicznych (dowolnego i ≥ 3 . stopnia) oraz martwicy jąłowej (dowolnego i ≥ 3 . stopnia).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 17 Wyniki analizy bezpieczeństwa; zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniu HD21 w okresie leczenia + 30 dni po podaniu ostatniej dawki chemioterapii

Zdarzenie niepożądane	BrECADD			eBEACOPP			RR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%					
Anemia jakiegokolwiek stopnia	705	738	95,5	718	732	98,1	0,97 (0,96; 0,99)	0,005	-0,03 (-0,04; -0,01)	0,005	39,08 (22,99; 130,23)
Anemia ≥ 3 . stopnia	220	738	29,8	432	732	59,0	0,51 (0,45; 0,57)	<0,001	-0,29 (-0,34; -0,24)	<0,001	3,42 (2,94; 4,11)
≥ 1 transfuzja krwinek czerwonych	178	738	24,1	384	732	52,5	0,46 (0,40; 0,53)	<0,001	-0,28 (-0,33; -0,24)	<0,001	3,53 (3,02; 4,24)
Trombocytopenia jakiegokolwiek stopnia	638	738	86,4	682	732	93,2	0,93 (0,90; 0,96)	<0,001	-0,07 (-0,10; -0,04)	<0,001	14,88 (10,21; 27,42)
Trombocytopenia ≥ 3 . stopnia	407	738	55,1	530	732	72,4	0,76 (0,70; 0,82)	<0,001	-0,17 (-0,22; -0,12)	<0,001	5,80 (4,53; 8,05)
≥ 1 transfuzja płytek krwi	125	738	16,9	248	732	33,9	0,50 (0,41; 0,60)	<0,001	-0,17 (-0,21; -0,13)	<0,001	5,90 (4,69; 7,95)
Leukopenia jakiegokolwiek stopnia	690	738	93,5	717	732	98,0	0,95 (0,93; 0,98)	<0,001	-0,04 (-0,07; -0,02) p	<0,001	22,45 (15,36; 41,65)
Leukopenia ≥ 3 . stopnia	641	738	86,9	691	732	94,4	0,92 (0,89; 0,95)	<0,001	-0,08 (-0,10; -0,05)	<0,001	13,26 (9,53; 21,79)
Gorączka neutropeniczna	194	681	28,5	144	677	21,3	1,34 (1,11; 1,62)	0,002	0,07 (0,03; 0,12)	0,002	13,86 (8,48; 37,95)

³⁹ okres obserwacji 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)

Zdarzenie niepożądane	BrECADD			eBEACOPP			RR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%					
jakiegokolwiek stopnia											
Gorączka neutropeniczna ≥ 3 . stopnia	193	681	28,3	141	677	20,8	1,36 (1,13; 1,64)	0,001	0,08 (0,03; 0,12)	0,001	13,31 (8,28; 33,88)
Infekcja jakiegokolwiek stopnia	358	737	48,6	335	732	45,8	1,06 (0,95; 1,18)	0,281	0,03 (-0,02; 0,08)	0,280	-
Infekcja ≥ 3 . stopnia	150	737	20,4	138	732	18,9	1,08 (0,88; 1,33)	0,469	0,02 (-0,03; 0,06)	0,469	-
Zaburzenia serca jakiegokolwiek stopnia	153	737	20,8	135	732	18,4	1,13 (0,91; 1,39)	0,264	0,02 (-0,02; 0,06)	0,263	-
Zaburzenia serca ≥ 3 . stopnia	21	737	2,8	9	732	1,2	2,32 (1,07; 5,03)	0,033	0,02 (0,00; 0,03)	0,028	61,73 (32,66; 563,14) (NNT)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe jakiegokolwiek stopnia	395	737	53,6	328	732	44,8	1,20 (1,08; 1,33)	0,001	0,09 (0,04; 0,14)	0,001	11,38 (7,20; 27,07) (NNT)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe ≥ 3 . stopnia	58	737	7,9	32	732	4,4	1,80 (1,18; 2,74)	0,006	0,03 (0,01; 0,06)	0,005	28,59 (16,83; 94,86)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych jakiegokolwiek stopnia	172	737	23,3	148	732	20,2	1,15 (0,95; 1,40)	0,148	0,03 (-0,01; 0,07)	0,147	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ≥ 3 . stopnia	37	737	5,0	22	732	3,0	1,67 (1,00; 2,80)	0,052	0,02 (0,00; 0,04)	0,049	49,63 (24,88; 9049,03) (NNT)
Neuropatia obwodowa czuciowa jakiegokolwiek stopnia	287	737	38,9	360	732	49,2	0,79 (0,70; 0,89)	<0,001	-0,10 (-0,15; -0,05)	<0,001	9,77 (6,54; 19,28)
Neuropatia obwodowa czuciowa ≥ 3 . stopnia	10	737	1,4	17	732	2,3	0,58 (0,27; 1,27)	0,174	-0,01 (-0,02; 0,00)	0,168	-
Neuropatia obwodowa ruchowa jakiegokolwiek stopnia	28	737	3,8	31	732	4,2	0,90 (0,54; 1,48)	0,671	0,00 (-0,02; 0,02)	0,671	-
Neuropatia obwodowa ruchowa ≥ 3 . stopnia	3	737	0,4	1	732	0,1	2,98 (0,31; 28,58)	0,344	0,00 (0,00; 0,01)	0,319	-
Zaburzenia układu nerwowego (inne niż neuropatia) jakiegokolwiek stopnia	192	737	26,1	205	732	28,0	0,93 (0,79; 1,10)	0,399	-0,02 (-0,06; 0,03)	0,399	-

Zdarzenie niepożądane	BrECADD			eBEACOPP			RR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%					
Zaburzenia układu nerwowego (inne niż neuropatia) ≥ 3 . stopnia	12	737	1,6	24	732	3,3	0,50 (0,25; 0,99)	0,045	-0,02 (-0,03; 0,00)	0,041	60,59 (30,95; 1436,92)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych jakiegokolwiek stopnia	71	737	9,6	90	732	12,3	0,78 (0,58; 1,05) p	0,104	-0,03 (-0,06; 0,01)	p=0,102	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych ≥ 3 . stopnia	7	737	0,9	10	732	1,4	0,70 (0,27; 1,82)	0,458	0,00 (-0,02; 0,01)	p=0,456	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia jakiegokolwiek stopnia	282	737	38,3	347	732	47,4	0,81 (0,72; 0,91)	<0,001	-0,09 (-0,14; -0,04)	<0,001	10,94 (7,05; 24,38)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ≥ 3 . stopnia	24	737	3,3	34	732	4,6	0,70 (0,42; 1,17)	0,174	-0,01 (-0,03; 0,01)	0,172	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej jakiegokolwiek stopnia	285	737	38,7	312	732	42,6	0,91 (0,80; 1,03)	0,123	-0,04 (-0,09; 0,01)	0,123	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ≥ 3 . stopnia	10	737	1,4	13	732	1,8	0,76 (0,34; 1,73)	0,519	0,00 (-0,02; 0,01)	0,518	-
Gorączka polekowa jakiegokolwiek stopnia	42	737	5,7	57	732	7,8	0,73 (0,50; 1,08)	0,112	-0,02 (-0,05; 0,00)	0,110	-
Gorączka polekowa ≥ 3 . stopnia	7	737	0,9	10	732	1,4	0,70 (0,27; 1,82)	0,458	0,00 (-0,02; 0,01)	0,456	-
Alergia jakiegokolwiek stopnia	31	737	4,2	37	732	5,1	0,83 (0,52; 1,33)	0,440	-0,01 (-0,03; 0,01)	0,439	-
Alergia ≥ 3 . stopnia	3	737	0,4	7	732	1,0	0,43 (0,11; 1,64)	0,215	-0,01 (-0,01; 0,00)	0,201	-
Martwica jałowa jakiegokolwiek stopnia	0	737	0,0	4	732	0,5	0,11 (0,01; 2,05)	0,139	-0,01 (-0,01; 0,00)	0,072	-
Martwica jałowa ≥ 3 . stopnia	0	737	0,0	1	732	0,1	0,33 (0,01; 8,11)	0,498	0,00 (-0,01; 0,00)	0,478	-

Skróty: BrECADD – schemat chemioterapii uwzględniający brentuksymab vedotin, etopozyd, cyklofosfamid, doksorubicynę, dakarbazynę i deksametazon; eBEACOPP – schemat chemioterapii uwzględniający bleomycynę, etopozyd (zwiększona dawka), doksorubicynę, cyklofosfamid, winkrystynę, prokarbazynę, prednizon; RR – ryzyko względne; RD - różnica ryzyka; NNH - Liczba pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy;

W okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy od zakończenia leczenia nie odnotowano IS różnic między grupą BrECADD vs. eBEACOPP w przypadku większości analizowanych zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem trombocytopenii dowolnego stopnia, występującej IS rzadziej w ramieniu BrECADD vs eBEACOPP (0,7% vs 3,5%). Szczegóły przedstawiono w rozdz. 4.5.1.1.1 AKL Wnioskodawcy.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki należały: trombocytopenia w przypadku schematu BrECADD (23% pacjentów leczonych) oraz leukopenia w przypadku schematu eBEACOPP (34% pacjentów leczonych). IS częściej w ramieniu BrECADD w porównaniu do eBEACOPP utrzymywano pełną dawkę leczenia - w 4. cyklu leczenia (pacjenci z negatywnym wynikiem PET-2) odpowiednio u 78% vs 59% pacjentów (RR=1,33; 95% CI: 1,23–1,43; p<0,001); wśród pacjentów z dodatnim wynikiem PET-2 w 6. cyklu: u 67% vs 43% pacjentów (RR=1,58; 95% CI: 1,35–1,85; p<0,001). Szczegóły przedstawiono w rozdz. 4.5.1.2 AKL Wnioskodawcy.

Populacja 61-75 lat

W przypadku kohorty 61-75 lat z badania HD21 gorączka neutropeniczna wystąpiła u 54% pacjentów leczonych schematem BrECADD.

Redukcja dawki⁴⁰

W pierwszym cyklu leczenia pełną dawkę (dose level 4) otrzymało odpowiednio 100%, 96,4% oraz 100% pacjentów w grupach wiekowych 60–65, 66–70 oraz >70 lat. W drugim cyklu odsetek ten spadł niemal o połowę w grupach 60–65 i 66–70 lat, osiągając odpowiednio wartości 48,5% i 51,8%, natomiast w grupie najstarszej (>70 lat) pełną dawkę utrzymano jedynie u 35% pacjentów.

W trzecim cyklu kontynuacja leczenia w pełnej dawce była możliwa jedynie u 27,3%, 18% i 15% pacjentów odpowiednio w grupach 60–65, 66–70 oraz >70 lat. W kolejnych cyklach (czwartym–szóstym) odsetek pacjentów otrzymujących pełną dawkę utrzymywał się na stabilnym poziomie — około 31% w grupie 60–65 lat oraz 20% w grupie 66–70 lat.

W przypadku pacjentów w wieku powyżej 70 lat, po czwartym cyklu obserwowano wyraźną modyfikację dawkowania — w piątym i szóstym cyklu pacjenci otrzymywali pełną dawkę (dose level 3; odpowiednio ok. 17% i 20%) lub pozostawali na poziomie wyjściowym (baseline; odpowiednio ok. 83% i 80%), bez stosowania pośrednich redukcji dawek.

Informacje dot. modyfikacji dawek przedstawiono w charakterystyce badania HD21, tj. w Tabeli 9 niniejszej AWA.

Pierwotne nowotwory wtórne

Populacja 18-60 lat

Nie odnotowano IS różnicy w częstości występowania jakichkolwiek pierwotnych nowotworów wtórnych w grupie pacjentów stosujących schemat BrECADD vs eBEACOPP (2,6% vs 1,8%), spośród których numerycznie częściej w ramieniu BrECADD w porównaniu do eBEACOPP występował chłoniak nieziarniczy (1,1% vs 0,3%) oraz guz lity (1,2% vs 0,7%) oraz numerycznie rzadziej – ostra białaczka szpikowa lub zespół mielodysplastyczny (0,3% vs 0,8%). Szczegóły przedstawiono w tabeli 20, rozdz. 4.5.1.2 AKL Wnioskodawcy.

Populacja 61-75 lat⁴¹

Pierwotne nowotwory wtórne wystąpiły u 13% pacjentów. Rozpoznawane nowotwory obejmowały chłoniaka grudkowego (4%), raka prostaty (2%), chłoniaka z dużych komórek B (1%), raka urotelialnego (1%) oraz nowotwory wywodzące się z komórek dendrytycznych plazmacytoidalnych z podejrzeniem ostrej białaczki szpikowej (1%), chłoniaki z komórek B strefy brzeżnej (1%) oraz z komórek T typu angioimmunoblastycznego (1%), a także nowotwory o bardzo zróżnicowanym obrazie komórkowym (1%).

Odzyskanie funkcji gonad⁴²

Populacja 18-60 lat

Odzyskanie funkcji gonad⁴³ po 4 latach leczenia numerycznie częściej obserwowano wśród pacjentów płci męskiej i żeńskiej w ramieniu BrECADD vs eBEACOPP (85,6% i 95,3% pacjentów vs 39,7% vs 73,3% pacjentów).

⁴⁰ Akapit dodany przez analityka Agencji na podstawie Ferdinandus 2025s;

⁴¹ Dodane przez analityka Agencji, na podstawie Ferdinandus 2025s;

⁴² Fragment dodany przez analityka Agencji na podstawie publikacji Ferdinandus 2025f;

⁴³ Odzyskanie funkcji gonad (mierzone za pomocą stężenia hormonu folikulotropowego [FSH]), a także stężenia hormonu antymüllerowskiego (AMH) i inhibiny B analizowano u wszystkich pacjentek poniżej 40. roku życia z wyjściowym stężeniem FSH ≤ 25 U/L oraz u pacjentów płci męskiej poniżej 50. roku życia z wyjściowym stężeniem FSH ≤ 15 U/L, włączonych do populacji ITT badania HD21

Porównanie BrECADD vs. BrAVD (badanie HD21 vs. ECHELON-1)**Populacja 18-60 lat**

Zestawienie wyników bezpieczeństwa z badań HD21 oraz ECHELON-1 w grupie chorych leczonych schematem BrECADD wskazuje na numerycznie mniejsze ryzyko występowania jakiegokolwiek zdarzenia związanego z leczeniem (TRMB)⁴⁴ w porównaniu do schematu BrAVD, a także neuropatii obwodowej czuciowej i ruchowej jakiegokolwiek stopnia.

W przypadku zdarzeń niepożądanych obejmujących: anemię jakiegokolwiek stopnia (w tym ≥ 3 . stopnia) oraz gorączkę neutropeniczną jakiegokolwiek stopnia (w tym ≥ 3 . stopnia), zestawienie wyników wskazało na numerycznie częstsze ryzyko ich wystąpienia w grupie BrECADD vs. BrAVD.

Tabela 18 Zestawienie wyników bezpieczeństwa BrECADD vs BrAVD z badania HD21 vs ECHELON-1

Punkt końcowy	HD21	ECHELON-1
	BrECADD [^]	BrAVD ^{^^}
	Leczenie + 30 dni po zakończeniu leczenia	Leczenie + 30 dni po zakończeniu leczenia
AE związane z leczeniem ogółem ^{**}	312/738 (42,3)	641/662 (96,8)
Anemia jakiegokolwiek stopnia	705/738 (95,5)	140/662 (21,1)
Anemia ≥ 3 . stopnia	220/738 (29,8)	54/662 (8,2)
Gorączka neutropeniczna jakiegokolwiek stopnia	194/681 (28,5)	128/662 (19,3)*
Gorączka neutropeniczna ≥ 3 . stopnia	193/681 (28,3)	128/662 (19,3)
Neuropatia obwodowa czuciowa jakiegokolwiek stopnia	287/737 (38,9)	429/662 (64,8)
Neuropatia obwodowa ruchowa jakiegokolwiek stopnia	28/737 (3,8)	74/662 (11,2)

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

** różne definicje AE związanych z leczeniem w badaniu HD21 i ECHELON-1;

[^] okres obserwacji wahał 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);

^{^^} mediana czasu leczenia wynosiła od 24,21 do 24,57 miesięcy (odpowiednio dla brentuksymabu vedotin oraz doksorubicyny i dakarbazyny);

Populacja ≥ 60 lat⁴⁵

Wyniki wskazują na numerycznie częstsze ryzyko występowania gorączki neutropenicznej wśród chorych leczonych schematem BrECADD (N=84) vs BrAVD (N=83) (54% vs 37%) w okresie trwania leczenia oraz do 30 dni po jego zakończeniu.

Wyniki metaanalizy Visentin 2025 (BrECADD vs. ABVD vs. BrAVD)⁴⁶

IS częściej w schemacie BrECADD oraz BEACOPP (deeskalowany) vs pozostałe schematy leczenia obserwowano neutropenie i cytopenie ≥ 3 . stopnia oraz gorączkę neutropeniczną (87% i 28%) oraz (87-90% i 27-35%).

IS częściej w schemacie A-AVD (BrAVD) odnotowywano neuropatię ≥ 3 . Stopnia (8-11%) vs. ABVD i BrECADD (<1%).

⁴⁴ Odmienne definicje w badaniu HD21 (patrz **Tabela 9** niniejszej AWA) oraz w badaniu ECHELON-1 (aby dane zdarzenie niepożądane zostało uznane za związane z leczeniem wystarczyło, że lekarz odpowiedział twierdząco na pytanie, czy istnieje uzasadnione prawdopodobieństwo, że dane zdarzenie niepożądane jest związane z przyjmowanym leczeniem).

⁴⁵ Na podstawie abstraktu konferencyjnego dot. badania HD21 (Ferdinandus 2024) oraz publikacji dot. badania ECHELON-1 (Evans 2022).

⁴⁶ Akapit dodany przez analityka Agencji na podstawie abstraktu konferencyjnego;

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Zastosowaną techniką analityczną była analiza minimalizacji kosztów (CMA) – dla porównania ze schematem BrAVD oraz analiza kosztów użyteczności (CUA) – dla porównania ze schematem eBEACOPP.

Porównywane interwencje

Jako komparatory dla ocenianej interwencji, tj. brentuksymabu vedotin w skojarzeniu z etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dakarbazyną i deksametazonem (BrECADD) przyjęto:

- schemat BrAVD - brentuksymab vedotin w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną,
- schemat eBEACOPP (BEACOPP eskalowany) – bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon

Populacja docelowa

Populację docelową stanowią *wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci z chłoniakiem ziarniczym (chłoniakiem Hodgkina, ang. Hodgkin's lymphoma) CD30+ w stadium IIB z czynnikami ryzyka, stadium III lub IV stadium zaawansowania.*

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

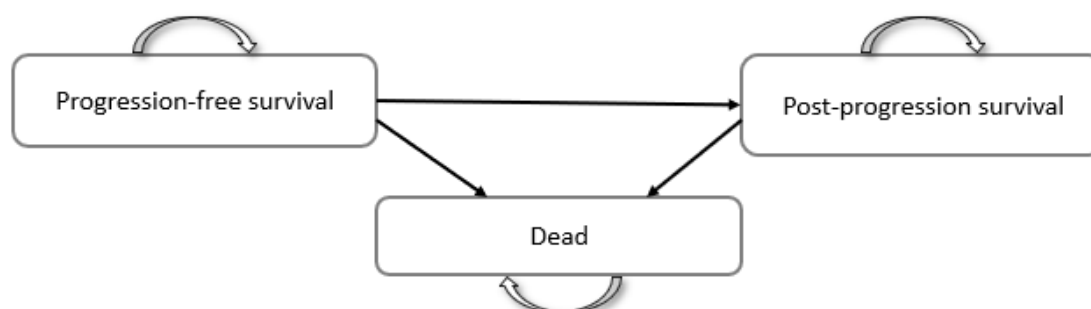
Analizę CMA przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym, a CUA w dożywotnim, 70-letnim horyzoncie czasowym.

Model

W analizie wykorzystano model globalny zaimplementowany w programie MS Excel, w którym zastosowano kohortowy, trójstanowy model Markowa, zaadaptowany do warunków polskich. Struktura modelu składa się z 3 stanów zdrowia: brak progresji choroby (ang. progression-free, PF), progresja choroby (ang. progressive disease, PD) i zgon (ang. death). Przynależność do danego stanu obliczona została jako obszar pod lub pomiędzy odpowiednimi, ekstrapolowanymi krzywymi przeżycia OS i PF.

W analizie przyjęto cykl o długości jednego tygodnia. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

Struktura modelu została przedstawiona na poniższym rysunku.



Rysunek 10 Schemat modelu – źródło: AE Wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji

Charakterystykę pacjentów (wiek, odsetek mężczyzn, średnią powierzchnię i masę ciała) przyjęto na podstawie danych dot. populacji pacjentów z badania HD21. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19 Charakterystyka wejściowa pacjentów (ITT) w modelu (wg AE Wnioskodawcy)

Parametr	Wartość	Źródło
Wiek początkowy	33,5 lat	Badanie HD21
Proporcja mężczyzn	56%	
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	1,91 m ²	
Średnia masa ciała (kg)	76,15 kg	

ITT – analiza zgodna z intencją leczenia (ang. intent to treat)

Skuteczność kliniczna

Model analizy CUA oparto na wynikach badania klinicznego HD21 dot. skuteczności (czas do progresji, czas do zgonu, czas przeżycia po progresji) i bezpieczeństwa⁴⁷ (data odcięcia: 31.10.2023 r. dla populacji pacjentów młodych oraz data odcięcia: 31.12.2023 r. dla populacji pacjentów starszych). Do oszacowania prawdopodobieństwa przejścia między stanami w modelu wykorzystano krzywe czasu do progresji, czasu do zgonu (bez progresji) oraz czasu przeżycia po progresji. na podstawie badania HD21. W modelu zaimplementowano również populacyjne ryzyko zgonu w oparciu o dane GUS z tablic trwania życia (2023 r.), a także współczynnik zwiększający ryzyko śmiertelności po leczeniu chemioterapią⁴⁸.

Uwzględnione koszty

W analizie CUA uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty zakupu leków (rozdz. 2.8.1 AE Wnioskodawcy);
- koszty podania leków (rozdz. 2.8.2 AE Wnioskodawcy);
- koszty monitorowania leczenia (rozdz. 2.8.3 AE Wnioskodawcy);
- koszty związane z chemioterapią (rozdz. 2.8.4 AE Wnioskodawcy);
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (rozdz. 2.8.5 AE Wnioskodawcy),
- koszty radioterapii (rozdz. 2.8.6 AE Wnioskodawcy),
- kolejnych linii leczenia (rozdz. 2.8.7 AE Wnioskodawcy).

W ramach analizy CMA porównano ze sobą koszty leków, koszty podania i chemioterapeutyków (rozdz. 2.6 AE Wnioskodawcy oraz uzupełnienia do wymagań minimalnych).

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie uwzględniono użyteczności dla stanów zdrowia przed progresją (w trakcie i po leczeniu) i po progresji osobno dla interwencji (BrECADD) i komparatora (eBEACOPP). Źródłem danych dla użyteczności stanów zdrowia były wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30 Questionnaire), zebrane w badaniu HD21 (data odcięcia danych: 31 grudnia 2022 r.). Wyniki te zostały przekształcone na wartości EQ-5D-3L, a następnie przeliczone w modelu na użyteczności zgodnie z brytyjskimi normami tzw. value set (Dolan 1997). Wartości użyteczności uzyskane na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L zostały dostosowane do warunków polskich zgodnie z normami użyteczności zawartymi w publikacji Golicki 2021. *Zaimplementowano również założenie o możliwości wyleczenia pacjentów ustalając czas odcięcia równy 60 mies. Po określonym momencie wyleczenia (60 miesięcy) model szacuje użyteczności według danych z populacji generalnej (zależne od wieku).*

W analizie uwzględniono również występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia ≥ 3 , występujące u $\geq 5\%$ pacjentów otrzymujących schematy BrECADD i eBEACOPP w badaniu HD21.

⁴⁷ W analizie ekonomicznej zostały uwzględnione zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 , występujące u $\geq 5\%$ pacjentów otrzymujących schematy BrECADD i eBEACOPP w badaniu HD21.

⁴⁸ Współczynnik uwzględniający zwiększone ryzyko zgonu został oparty na opinii brytyjskich klinicystów (na etapie budowy modelu) oraz na dowodach klinicznych, według których pacjenci z HL w wyniku leczenia chemioterapią mogą mieć większe ryzyko zgonu z powodu zwiększonego ryzyka zawału mięśnia sercowego (Swerdlow 2007).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki analizy kosztów użyteczności (CUA) dla porównania BrECADD vs eBEACOPP – pacjenci z chłoniakiem Hodgkina w stadium zaawansowania IIB z czynnikami ryzyka

Populacja ITT – 18 r.ż. - 60 r.ż.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie schematu BrECADD w miejsce schematu eBEACOPP jest [redacted] Oszacowana wartość parametru ICUR w wariancie z RSS wyniosła [redacted] i znajduje się [redacted] progu opłacalności⁴⁹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. Natomiast oszacowana wartość parametru ICUR w wariancie bez RSS wyniosła 296 030,03 PLN/QALY i znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20 Wyniki CUA z perspektywy NFZ dla porównania BrECADD vs eBEACOPP

Parametr	Wyniki z RSS		Wyniki bez RSS	
	BrECADD	eBEACOPP	BrECADD	eBEACOPP
Całkowity koszt leczenia [PLN]	[redacted]	[redacted]	249 321,61	109 099,93
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]		140 221,68	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]		[redacted]	
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]		296 030,03	

BrECADD – terapia brentuksymabem vedotin w skojarzeniu etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dakarbazyną i deksametazonem; eBEACOPP – BEACOPP eskalowany; bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. incremental cost-utility ratio), QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years), RSS – instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme)

Populacja ITT rozszerzona o osoby starsze 60+

W ramach analizy użyteczności kosztów uwzględniono również populację pacjentów powyżej 60 r.ż. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie schematu BrECADD w miejsce schematu eBEACOPP jest [redacted] Oszacowana wartość parametru ICUR w wariancie z RSS wyniosła [redacted] przy uwzględnieniu RSS – wartość parametru ICUR znajduje się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. Oszacowana wartość parametru ICUR w wariancie bez RSS wyniosła 284 313,93 PLN/QALY i znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowania wnioskodawcy dla populacji ITT rozszerzonej o osoby starsze.

Tabela 21 Wyniki CUA z perspektywy NFZ dla porównania BrECADD vs eBEACOPP – populacja z uwzględnieniem pacjentów 60+

Parametr	Wyniki z RSS		Wyniki bez RSS	
	BrECADD	eBEACOPP	BrECADD	eBEACOPP
Całkowity koszt leczenia [PLN]	[redacted]	[redacted]	249 340,49	108 153,96
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]		141 186,54	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]		[redacted]	
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]		284 313,93	

BrECADD – terapia brentuksymabem vedotin w skojarzeniu etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dakarbazyną i deksametazonem; eBEACOPP – BEACOPP eskalowany; bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon ICUR –

⁴⁹ 217 641 zł/QALY

inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. incremental cost-utility ratio), QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years), RSS – instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme)

Wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania BrECADD vs BrAVD – populacja pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w III lub IV stadium zaawansowania

Analiza uwzględniająca jedynie koszty leków

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą minimalizacji kosztów, w wariancie uwzględniającym RSS, roczne koszty terapii lekiem Adcetris stosowanym w schemacie BrECADD wyniosły [redacted] i były [redacted] od kosztów terapii lekiem Adcetris stosowanym w schemacie BrAVD. W wariancie bez RSS roczne koszty terapii Adcetris stosowanym w schemacie BrECADD wyniosły 167 964,48 PLN i były niższe o 86 949,71 PLN od kosztów terapii Adcetris w schemacie BrAVD. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22 Wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania BrECADD vs BrAVD

Koszty	Z RSS		Bez RSS	
	BrECADD	BrAVD	BrECADD	BrAVD
Koszt leków [PLN]	[redacted]	[redacted]	167 964,48	254 914,19
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]		-86 949,71	

BrECADD – terapia brentuksymabem vedotin w skojarzeniu etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dakarbazyną i deksametazonem; BrAVD – schemat chemioterapii uwzględniający brentuksymab vedotin, doksorubicynę, winblastynę i dakarbazynę;; RSS – instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme)

Analiza uwzględniająca koszty leków oraz koszty pozostałe (tj. koszt podania i chemioterapeutyków)

Przy uwzględnieniu kosztów dodatkowych tj.: kosztów podania oraz chemioterapeutyków w wariancie uwzględniającym RSS, roczne łącznie koszty terapii lekiem Adcetris stosowanym w schemacie BrECADD wyniosły [redacted] i były [redacted] od kosztów terapii lekiem Adcetris stosowanym w schemacie BrAVD. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23 Wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania BrECADD vs BrAVD z uwzględnieniem pozostałych kosztów różniących, źródło: odpowiedź na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych

Koszty	Z RSS		Bez RSS	
	BrECADD	BrAVD	BrECADD	BrAVD
Koszt całkowity [PLN]	[redacted]	[redacted]	188 656,63	271 914,19
Koszt leków [PLN]	[redacted]	[redacted]	167 964,48	254 914,19
Koszty podania [PLN]	17 736,08	14 932,85	17 736,08	14 932,85
Koszty chemioterapeutyków [PLN]	2 956,08	1 956,06	2 956,08	1 956,06
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]		-83 146,46	

BrECADD – terapia brentuksymabem vedotin w skojarzeniu etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dakarbazyną i deksametazonem; BrAVD – schemat chemioterapii uwzględniający brentuksymab vedotin, doksorubicynę, winblastynę i dakarbazynę; RSS – instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme)

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Porównanie BrECADD vs BrAVD (CMA)

Porównanie BrECADD vs BrAVD przeprowadzono z wykorzystaniem analizy CMA.

Cenę zbytu netto technologii wnioskowanej (samego kosztu Adcetris), przy której koszty terapii porównywanymi schematami terapeutycznymi są sobie równe oszacowano w wariancie z RSS na [redacted], bez RSS: 16 390,81 PLN (cena o ok. 51% wyższa względem wnioskowanej CZN bez RSS).

Porównanie BrECADD vs eBEACOPP (CUA)

Porównanie między schematami BrECADD vs eBEACOPP przeprowadzono z wykorzystaniem analizy użyteczności kosztów (CUA).

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej dla porównania BrECADD vs eBEACOPP wyznaczone przez wnioskodawcę wartości progowych cen zbytu netto leku, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynoszą w wariancie z RSS/ bez RSS: [REDACTED]. Oszacowana wartość progowa jest [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto z RSS.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej dla porównania BrECADD vs eBEACOPP przy uwzględnieniu populacji pacjentów powyżej 60 r.ż., wyznaczone przez wnioskodawcę wartości progowych cen zbytu netto leku, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynoszą w wariancie z RSS/ bez RSS: [REDACTED]. Oszacowana wartość progowa jest [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Cena wynikająca z art. 13 ustawy o refundacji

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna zawiera badanie randomizowane dowodzące wyższości interwencji nad komparatorem w populacji pacjentów 18-60 w stadium IIB choroby z czynnikami ryzyka, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Jednakże w przypadku populacji w wieku 60+ w stadium III i IV zaawansowania choroby, nie przedstawiono badania RCT dowodzącego wyższości interwencji nad komparatorem, w związku z czym w tej populacji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Wnioskodawca przedstawił oszacowania ceny zgodnie z art. 13, zgodnie z którymi cena ta wynosi [REDACTED]

W przypadku porównania BrECADD vs BrAVD, cena wynikająca z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji odpowiada cenie zbytu netto, przy której koszty porównywanych terapii są równe.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

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

a) dla porównania BrECADD vs BrAVD (CMA):

- liczba cykli leczenia schematem BrECADD: 6 / 4;
- wartość użyteczności: 0,803 dla stanu zdrowia progresja choroby, przyjętego za badaniem ECHELON-1 dla schematu BrAVD;
- dla populacji >60 roku życia przyjęto wartość użyteczności z badania ECHELON-1: 0,747.

b) dla porównania BrECADD vs eBEACOPP (CUA):

- stopa dyskontowa – 0% dla efektów zdrowotnych i kosztów;
- horyzont analizy – 30 lat;
- podejście do modelowania – modelowanie techniką partitioned survival model;
- oszacowanie prawdopodobieństwa przejścia do stanu po progresji – na podstawie mixture-cure models i rozkładu Weibulla;
- oszacowanie prawdopodobieństwa przeżycia po progresji – fixed pay-off approach / prawdopodobieństwo przejścia oparte na modelu log-normalnym;
- skuteczność leczenia w zakresie przeżycia po progresji choroby – założenie takiej samej skuteczności obu schematów;
- zużycie fiolek – rozliczenie kosztu leku Adcetris za zużyte fiołki;
- modelowanie użyteczności – surowe wyniki oceny HRQoL z badania HD21;
- użyteczności w populacji generalnej zależne od wieku – użyteczności na podstawie brytyjskiego algorytmu (Ara 2012);
- zdarzenia niepożądane – uwzględnienie wyłącznie zachorowalności związanej z leczeniem (TRMB).

Największy wpływ na wyniki analizy CMA (porównanie BrECADD vs BrAVD) mają parametry zakładające:

- zmiana założeń dotyczących liczby cykli leczenia brentuksymabem vedotin stosowanym w ramach schematu BrECADD – różnica kosztów inkrementalnych [REDACTED] względem analizy podstawowej (brak zmiany wnioskowania);

Największy wpływ na wyniki analizy CUA (porównanie BrECADD vs eBEACOPP) mają warianty zakładające:

- oszacowanie prawdopodobieństwa przejścia do stanu po progresji (na podstawie mixture-cure models: rozkład Weibulla) – wzrost wartości parametru ICUR o 106% i 107% kolejno bez i z RSS

- modelowanie użyteczności – wzrost wartości parametru ICUR o 76% względem analizy podstawowej niezależnie od przyjęcia RSS
- dyskontowanie – spadek wartości parametru ICUR o ok. 45% względem analizy podstawowej niezależnie od przyjęcia RSS

Przyjęcie pozostałych parametrów nie wpływa na zmianę wnioskowania

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości zaprezentowano w rozdz. 3.2 AE Wnioskodawcy oraz w modelu farmakoeconomicznym oraz uzupełnieniach wymagań minimalnych.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono wyników analizy probabilistycznej (PSA), odniesiono się jedynie do uwzględnionych parametrów i ilości literacji (1 000). Model dołączony do analizy nie pozwala na odczytanie wyników PSA.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK/?	Populacja w analizie ekonomicznej została określona zgodnie z wnioskiem. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w modelu farmakoeconomicznym oparta została głównie na danych dot. populacji chorych z badania HD21. Ze względu na oparcie modelu o wyniki analizy klinicznej, wszystkie ograniczenia AKL dotyczą również analizy ekonomicznej.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	Wnioskodawca jako komparator dla wnioskowanego schematu BrECADD obrał schemat BrAVD oraz eBEACOPP. Szczegółowy komentarz dot. wyboru komparatora przedstawiono w rozdz. 3.3 niniejszej AWA.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?	TAK/NIE	Zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów użyteczności (CUA) – dla porównania ze schematem eBEACOPP oraz analiza minimalizacji kosztów (CMA) – dla porównania ze schematem BrAVD. Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 5.3.1.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizach przedstawiono oszacowania z perspektywy płatnika publicznego. Biorąc pod uwagę, iż wnioskowany produkt miałby być dostępny w ramach programu lekowego, wyniki w perspektywie wspólnej są tożsame z wynikami uzyskanymi w perspektywie płatnika publicznego.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK/?	Wnioskodawca dla analizy minimalizacji kosztów (CMA) przyjął roczny, natomiast dla analizy użyteczności kosztów (CUA) dożywni (70-letni) horyzont czasowy. W ramach analizy wrażliwości testowano krótszy, 30-letni, horyzont czasowy CUA – zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy przyjęcie krótszego horyzontu czasowego wiąże się ze wzrostem wartości parametru ICUR o ok. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 5.3.1.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	NIE	Przegląd użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony w 1 bazie informacji medycznej Medline (Pubmed). Wnioskodawca nie odnalazł publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK/?	Wykorzystane wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu w analizie podstawowej pochodziły z danych raportowanych w badaniu HD21 dostosowanych do warunków polskich zgodnie z normami użyteczności z publikacji Golicki 2021. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywny sposób modelowania użyteczności stanów zdrowia – surowe wyniki oceny HRQoL z badania HD21. [REDACTED]
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy (CUA):

- Ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących leczenie brentuksymabem vedotin stosowanym w ramach schematu BrECADD z brentuksymabem vedotin stosowanym w schemacie BrAVD w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina CD30+. W raporcie opracowanym przez AOTMiT w listopadzie 2024 r., dotyczącym leczenia brentuksymabem vedotin w schemacie BrECADD w I linii dorosłych pacjentów w wieku do 60 lat włącznie z uprzednio nieleczonym chłoniakiem Hodgkina w III lub IV stadium zaawansowania (off-label), również nie odnaleziono dowodów zawierających porównanie schematu BrECADD ze schematem BrAVD (Raport 2024).

Komentarz analityków Agencji: Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowany schemat BrECADD ze schematem BrAVD CD30+, tym samym w celu przeprowadzenia oceny ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy roczne koszty terapii lekiem Adcetris stosowanym w schemacie BrECADD są o [REDACTED] od kosztów terapii lekiem Adcetris stosowanym w schemacie BrAVD.

Należy również podkreślić brak badań porównawczych schematu BrECADD z obranymi komparatorami w populacji pacjentów 60+. Wyniki dotyczące tej kohorty pacjentów przedstawiono jedynie w formie abstraktu konferencyjnego, tym samym raportowanie jest niepełne i nie zostało poddane ocenie peer review.

W ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych przez analizy, wnioskodawca przedstawił wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA) w tej populacji pacjentów jako scenariusz analizy wrażliwości. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy różnica w kosztach inkrementalnych pomiędzy kosztem leczenia preparatem Adcetris w schemacie BrECADD a w schemacie BrAVD wynosi [REDACTED] oraz -86 949,71 PLN (bez RSS). Różnica w wydatkach inkrementalnych pomiędzy łącznym kosztami porównywalnych schematów wynosi [REDACTED] i -83 146,46 PLN (bez RSS).

Ze względu na brak dowodów naukowych porównujących interwencję wnioskowaną z komparatorem w populacji 60+ wnioskowanie w tej grupie pacjentów jest obarczone niepewnością, stąd zasadna w tym przypadku jest analiza kosztów-konsekwencji.

- Jednym z ograniczeń przeprowadzonej analizy jest 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 uwzględniono alternatywne rozkłady dopasowane do krzywych, aby lepiej oddać niepewność związaną z dopasowaniem modeli.

Komentarz analityków Agencji: Wnioskodawca dla analizy minimalizacji kosztów (CMA) przyjął roczny, natomiast dla analizy użyteczności kosztów (CUA) dożywotni 70-letni horyzont czasowy. Jako wiek wejściowy do modelu CUA przyjęto 33,5 lat, a charakterystykę pacjentów i parametry kliniczne pacjentów określono na podstawie badania HD21 (dla populacji pacjentów młodych – średni wiek 33,4 lata w ramieniu BrECADD i 33,6 lat w ramieniu eBEACOPP) oraz dla populacji pacjentów starszych (średni wiek 66,9 lat)."

W ramach analizy wrażliwości testowano krótszy, 30-letni, horyzont czasowy CUA – zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy przyjęcie krótszego horyzontu czasowego wiąże się ze [REDACTED]

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy (CMA):

- Zgodnie z ChPL Adcetris, maksymalna liczba cykli schematu BrECADD, którą pacjent może przyjąć, wynosi 6. Jeśli chory po 2 cyklach BrECADD uzyskuje negatywny wynik badania PET-TK, można zastanowić łącznie tylko 4 cykle BrECADD. W ramach scenariusza podstawowego niniejszej analizy przyjęto założenie o średniej liczbie cykli leczenia, tj. 5 cykli zgodnie z badaniem HD21. Powyższe założenie oddaje przeciętny koszt terapii schematem BrECADD. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusze dotyczące skrajnych sytuacji, tj. sytuacji, w której pacjenci przyjmują 6 cykli lub 4 cykle leczenia.

Komentarz analityków Agencji: Przyjęcie 4 lub 6 cykli leczenia brentuksymabem vedotin stosowanym w ramach schematu BrECADD wiąże się z różnicą kosztów inkrementalnych [REDACTED] względem analizy podstawowej. Przyjęcie zmiany dotyczących liczby cykli [REDACTED]

- Ze względu na brak danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia w populacji pacjentów z HL, którzy nie byli wcześniej leczeni, w ramach analizy przyjęto wartości użyteczności za badaniem ECHELON-1, w którym schemat BrAVD stanowił ramię interwencji. Dane zostały oparte na analizie wyników kwestionariusza EQ-5D-3L dla populacji ogólnej badania. Wartości użyteczności zostały otrzymane w wyniku oceny przeprowadzonej przez badacza, jak i w wyniku oceny niezależnego ośrodka.
- W niniejszej analizie nie uwzględniono kosztów związanych z podaniem leków ani kosztów leczenia w programie lekowym (koszty diagnostyki i monitorowania, porad ambulatoryjnych) z uwagi na fakt, że w przypadku refundacji brentuksymabu vedotin w schemacie BrECADD i dołączenia go do istniejącego PL B.77, w ramach którego brentuksymab vedotin stosowany jest w schemacie BrAVD, nie będą to koszty różnicujące.

Komentarz analityków Agencji: W ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych przez analizy Wnioskodawca przedstawił oszacowania CMA z uwzględnieniem kosztów dodatkowych, tj.: kosztów podania i chemioterapeutyków. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy przy uwzględnieniu kosztów dodatkowych tj.: kosztów podania oraz chemioterapeutyków w wariancie uwzględniającym RSS, roczne łącznie koszty terapii lekiem Adcetris stosowanym w schemacie BrECADD wyniosły [REDACTED] i były [REDACTED] od kosztów terapii lekiem Adcetris stosowanym w schemacie BrAVD. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 5.2.1 niniejszej AWA.

Ograniczenia analizy zidentyfikowane przez analityków

- Zarówno w analizie podstawowej jak i w analizie wrażliwości nie odniesiono się do kwestii konieczności redukcji dawki schematu BrECADD w populacji pacjentów starszych 60+. Zgodnie z suplementem do publikacji Ferdinandus 2025 odsetki pacjentów starszych tj.: >60 r.ż., u których było możliwe utrzymanie dawki systematycznie malały już od drugiego cyklu (odsetek spadł o ok. połowę w grupach 60–65 i 66–70 lat, osiągając odpowiednio wartości 48,5% i 51,8%, natomiast w grupie najstarszej (>70 lat) pełną dawkę utrzymano jedynie u 35% pacjentów (szczegółowe wyniki dot. konieczności redukcji dawki przedstawiono w rozdz. 4.2.2 AKL niniejszej AWA. Na podstawie wyników przedstawionych w pracy Ferdinandus 2025 można przypuszczać, że w praktyce klinicznej również będzie dochodzić do konieczności redukcji dawki u starszych pacjentów.

[REDACTED] W ramach analizy podstawowej założono rozliczenie kosztu leku Adcetris za zużyte mg, w ramach analizy wrażliwości testowano natomiast założenie rozliczenia kosztu leku Adcetris za zużyte fiołki. Przyjęcie takiego scenariusza wiąże się ze [REDACTED]

- Ryzyko zgonu wynikające z długoterminowego wpływu leczenia raka oparto na opinii brytyjskich klinicystów na etapie budowy modelu.

Walidacja modeli

Tabela 25 Walidacja modeli farmakoekonomicznych CUA i CMA

Walidacja	Model CUA	Model CMA
Walidacja wewnętrzna	Walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu. Walidację przeprowadzono poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe.	Walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu. Walidację przeprowadzono poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe.
Walidacja konwergencji	W wyniku przeglądu systematycznego Wnioskodawca nie odnalazł analiz ekonomicznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.	W wyniku przeglądu systematycznego Wnioskodawca nie odnalazł analiz ekonomicznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.
Walidacja zewnętrzna	<i>Walidacja zewnętrzna była przeprowadzana przez autorów modelu na etapie jego budowania i implementacji.</i>	<i>Nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej z uwagi na zastosowaną technikę minimalizacji kosztów.</i>

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji ocena analizy ekonomicznej wnioskodawcy nie wykazała konieczności przeprowadzenia oszacowań własnych.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Adcetris (brentuksymab vedotin) w leczeniu skojarzonym z etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dakarbazyną i deksametazonem (BrECADD) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina CD30+ w stadium IIB z czynnikami ryzyka w wieku powyżej 18 r.ż. oraz pacjentów w III i IV stadium zaawansowania (rozszerzenie populacji, w której lek jest obecnie finansowany o pacjentów w wieku powyżej 60 lat) w ramach programu lekowego B.77 „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Założono, że wyniki z perspektywy wspólnej będą tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli chorzy z chłoniakiem Hodgkina w stadium zaawansowania IIB z czynnikami ryzyka oraz w III lub IV stadium zaawansowania (I linia leczenia) bez górnego limitu wieku, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego. Obecnie w PL B.77 schemat BrECADD finansowany jest u dorosłych pacjentów w I linii leczenia w wieku do 60 lat włącznie z uprzednio nieleczonym chłoniakiem Hodgkina w III lub IV stadium zaawansowania.

Populację pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w stadium zaawansowania IIB z czynnikami ryzyka przyjęto na podstawie opinii ekspertów, z uwagi na brak polskich danych epidemiologicznych.

Z kolei prognozowaną liczbę pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w III lub IV stadium zaawansowania określono w oparciu o dane zaprezentowane odpowiednio w BIA z AWA Adcetris 2024 (OT.423.1.19.2024⁵⁰) oraz BIA z AWA Adcetris 2023 (OT.423.1.26.2023⁵¹), dotyczące chorych kwalifikujących się do leczenia schematem BrAVD w I linii leczenia.

Na podstawie danych z KRN ustalono, że chorzy w wieku powyżej 60 lat stanowią 18% populacji pacjentów z chłoniakiem Hodgkina.

Udziały w rynku określono w oparciu o dane dotyczące udziału schematu BrAVD finansowanego w ramach programu lekowego B.77 „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)” oraz udział w rynku schematu eBEACOPP oraz opinie ekspertów klinicznych.

Założono, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy.

W scenariuszu istniejącym założono brak refundacji brentuksymabu vedotin (Adcetris) w schemacie BrECADD, natomiast pacjenci z HL w stadium IIB z czynnikami ryzyka leczeni są schematem eBEACOPP (); a chorzy z HL w stadium III lub IV otrzymują leczenie schematem BrAVD (),

⁵⁰ <https://bip.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8392-37-2024-zlc>

⁵¹ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8106-59-2023-zlc>

założono, że w scenariuszu nowym,

Tabela 26 Udziały poszczególnych schematów leczenia stosowanych w terapii pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w zależności od stopnia zaawansowania choroby i wieku pacjenta (dane Wnioskodawcy)

Populacja/schemat	Sc. Istniejący	Sc. Nowy
Chłoniak Hodgkina CD30+ w stadium IIB z czynnikami ryzyka		
BEACOPP		
BrECADD		
Chłoniak Hodgkina CD30+ w stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat		
BrAVD		
BrECADD		
Chłoniak Hodgkina CD30+ w stadium III lub IV w wieku > 60 lat		
BrAVD		
BrECADD		

spowoduje wzrost liczby pacjentów z HL leczonych brentuksymabem vedotin o populację chorych w stadium IIB zaawansowania choroby

Podsumowanie oszacowań wnioskodawcy populacji, w której Adcetris w schemacie BRECADD będzie stosowany przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27 Liczebność populacji docelowej– podsumowanie oszacowań (źródło: BIA wnioskodawcy)

L.p.	Parametr	Liczebność	Źródło
A	Pacjenci z chłoniakiem Hodgkina w stadium zaawansowania IIB z czynnikami ryzyka		Eksperti kliniczni ankietowani przez Wnioskodawcę
B	Nieleczony wcześniej chłoniak Hodgkina CD30+ w III stadium zaawansowania choroby		AWA Adcetris 2024
C	Nieleczony wcześniej chłoniak Hodgkina CD30+ w IV stadium zaawansowania choroby		AWA Adcetris 2023
D	Populacja chorych z HL w stadium zaawansowania III lub IV, w wieku powyżej 60 roku życia.		KRN 2022 (B+C)*18%
E	Populacja docelowa, w której wnioskowana technologia może być stosowana.		A+B+C
F	Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją		Udziały, tabela 30

* w BIA Wnioskodawcy omyłkowo podano

Tabela 28 Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi schematami w BIA Wnioskodawcy

Populacja	Schemat leczenia	Sc. istniejący	Sc. nowy
Chłoniak Hodgkina CD30+ w stadium IIB z czynnikami ryzyka	BEACOPP		
	BrECADD		
Chłoniak Hodgkina CD30+ w stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat	BrAVD		
	BrECADD		
Chłoniak Hodgkina CD30+ w stadium III lub IV w wieku > 60 lat	BrAVD		
	BrECADD		

Scenariusz minimalny i maksymalny analizy wpływu na budżet oparto o założenie dotyczące zmienności liczby cykli leczenia schematem BrECADD i eBEACOPP., z uwagi na większą niepewność związaną z liczbą cykli leczenia, którą pacjent będzie mógł przyjąć, niż na niepewność związaną z wielkością populacji docelowej.

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono następujące koszty:

- leków,
- koszty podania,
- koszty monitorowania leczenia.

Wnioskowana cena zbytu netto opakowania preparatu Adcetris wynosi 10 800,00 zł. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme, RSS). W obliczeniach uwzględniono dawkowanie substancji czynnych wchodzących w skład poszczególnych schematów leczenia (BrECADD, BrAVD, eBEACOPP), charakterystykę pacjentów (masa ciała, powierzchnia ciała) zgodnie z danymi pochodzącymi z badania HD21 oraz średnią intensywność dawki substancji czynnych stosowanych w ramach każdego ze schematów (HD21, ECHELON-1).

Informacje dotyczące danych kosztowych uwzględnionych w analizie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29 Koszty uwzględnione w BIA Wnioskodawcy

Kategoria	Nazwa świadczenia	Koszt	Źródło
Koszty schematu BrECADD	Pojedynczy cykl leczenia		Dane Wnioskodawcy Obwieszczenie MZ, DGL 2025a, marzec 2025, DGL 2025b, dane przetargowe
Koszty schematu BrAVD*			Dane Wnioskodawcy Obwieszczenie MZ, DGL 2025a, marzec 2025, dane przetargowe
Koszty schematu eBEACOPP**		506,17	DGL 2025a, marzec 2025, DGL 2025b, dane przetargowe
Koszty podania schematów BrECADD i BrAVD	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	861,49	Zarządzenie nr 29/2025/DGL.
Koszty podania schematu eBEACOPP	Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych	686,00	Zarządzenie nr 10/2024/DGL ujedn.
Koszty monitorowania leczenia	Diagnostyka w programie leczenia chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina brentuksymabem	7 927,56	Zarządzenie nr 29/2025/DGL
	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	482,93	Zarządzenie nr 28/2025/DGL
	Średni koszt badania pozytonowej tomografii emisyjnej	5 972,76	Zarządzenie nr 64/2024/DSOZ ujedn.

* winblastyna nie jest obecnie finansowana, w związku z czym koszty z perspektywy NFZ nie zostały naliczone
** prokarbazyna nie jest finansowana, w związku z czym koszty z perspektywy NFZ nie zostały naliczone

Szczegółowe dane przedstawiono w rozdz. 2.4 BIA wnioskodawcy.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	Liczebność
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	596
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	

* w BIA Wnioskodawcy podano

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją terapii Adcetris w ramach wnioskowanego wskazania nastąpi wzrost o ok. 1,83 mln PLN w I. roku i spadek o ok. 0,47 mln PLN w II. roku refundacji (bez uwzględnienia RSS).

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów		Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący					
Stadium IIB z czynnikami ryzyka	BrECADD [^]				
	BEACOPP*				
3hh2Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat	BrECADD [^]				
	BrAVD**				
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat	BrECADD [^]				
	BrAVD**				
Koszty sumaryczne					
Scenariusz nowy					
Stadium IIB z czynnikami ryzyka	BrECADD [^]				
	BEACOPP*				
Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat	BrECADD [^]				
	BrAVD**				
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat	BrECADD [^]				
	BrAVD**				
Koszty sumaryczne					
Koszty inkrementalne					
Stadium IIB z czynnikami ryzyka	BrECADD [^]				
	Koszty pozostałe*				
	BrECADD [^]				

Kategoria kosztów		Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Stadium III lub IV w wieku 18 - 60 lat	Koszty pozostałe**				
Stadium III lub IV w wieku > 60 lat	BrECADD^				
	Koszty pozostałe**				
Koszty sumaryczne				1 826 160	-474 210

* koszty BEACOPP obejmują koszty BEACOPP, oraz koszty podania, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty radioterapii i kolejnych linii leczenia

** koszty BrAVD obejmują koszty BrAVD, oraz koszty podania, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty radioterapii i kolejnych linii leczenia

^ koszty schematu BrECADD wraz z kosztami podania, diagnostyki i monitorowania, radioterapii i kosztami kolejnych linii leczenia

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości przyjmując alternatywne wartości dla liczby cykli leczenia schematem BrECADD i eBEACOPP (wariant minimalny i maksymalny), oraz jednokierunkową analizę wrażliwości dla alternatywnych wartości poniższych parametrów:

- zmiana wielkości populacji docelowej
- udziału w rynku schematu BrECADD w populacji pacjentów w wieku 18 – 60 lat z HL w III lub IV stadium zaawansowania wyniesie - AW4,
- zmiana udziału schematu BrECADD w populacji pacjentów z HL w stadium IIB z czynnikami ryzyka - AW5).

W wariantcie minimalnym pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie z oszczędnościami dla płatnika publicznego

2,91 mln PLN w I roku i 6,68 mln PLN w II roku refundacji (wariant bez RSS) oraz

W wariantcie maksymalnym pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie z dodatkowymi wydatkami NFZ w wariantcie bez RSS: 6,24 mln PLN w I roku i 5,71 mln PLN w II roku refundacji, z kolei

Z perspektywy NFZ największy wpływ na wzrost wydatków płatnika w wariantcie z/bez RSS ma wariant AW3 uwzględniający maksymalną liczbę pacjentów leczonych schematem BrECADD i skutkuje wzrostem wydatków w I roku refundacji do 2,73 mln PLN, w drugim roku dodatkowe wydatki wynoszą ok. 0,45 mln PLN (wariant bez RSS),

Z kolei największy wpływ na spadek wydatków płatnika ma wariant zakładający mniejszy udział w rynku schematu BrECADD w populacji pacjentów w wieku 18 – 60 lat z HL w III lub IV stadium zaawansowania: przyjęcie tego założenia generuje oszczędności wynoszące 2,57 mln PLN w I roku i 6,64 mln PLN w II roku refundacji (wariant bez RSS),

Tabela 32. Warianty analizy wrażliwości (wydatki inkrementalne w PLN) – perspektywa NFZ

Wariant	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	1. rok refundacji	2. rok refundacji	1. rok refundacji	2. rok refundacji
Podstawowy	1 826 160	-474 210		
Minimalny	-2 909 947	-6 681 848		
Maksymalny	6 243 314	5 714 664		
AW1	1 622 625	-421 358		
AW2	2 029 695	-527 064		
AW3	2 730 812	452 115		

Wariant	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	1. rok refundacji	2. rok refundacji	1. rok refundacji	2. rok refundacji
AW4	-2 574 441	-6 640 416		
AW5	2 367 276	79 869		

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca w analizie podstawowej przedstawił oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzone na podstawie danych w poprzednich wniosków refundacyjnych oraz opinii eksperckich. Prognozowana przez wnioskodawcę łączna liczba chorych stosujących lek Adcetris w wariantcie prawdopodobnym scenariusza nowego wynosi [REDACTED] Natomiast ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję – prof. Jan Zaucha wskazał, że do PL B.77 w proponowanym rozszerzeniu wskazania (a więc bez pacjentów leczonych obecnie) leczonych schematem BrECADD będzie 110 pacjentów. Komentarz w rozdz. 6.3.1.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały przyjęte na podstawie danych dotyczących udziału schematu BrAVD finansowanego w ramach programu lekowego B.77 oraz udział w rynku schematu eBEACOPP a także opinii ekspertów klinicznych. Szczegóły przedstawiono w Tabeli 26. Przedstawiona przez Wnioskodawcę BIA nie odpowiada sytuacji rzeczywistej w przypadku scenariusza istniejącego. W scenariuszu istniejącym przyjęto, że schemat BrECADD nie jest finansowany u pacjentów z nieleczonym uprzednio chłoniakiem Hodgkina w 1. linii leczenia w wieku od 18 lat do 60 lat włącznie w schemacie BrECADD, podczas gdy schemat ten we wspomnianym wskazaniu podlega refundacji od 1 stycznia 2025 r. Należy też zauważyć, że Wnioskodawca nie uwzględnił w BIA wszystkich komparatorów stosowanych we wnioskowanych wskazaniach, w tym schematu ABVD, który został wskazany przez eksperta ankietowanego przez Agencję, prof. Jana Zauchę, jako najczęściej stosowanego i najtańszego. Komentarz w rozdz. 6.3.1.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/?	Wybór wnioskodawcy jest zgodny z wytycznymi klinicznymi i opinią eksperta, ale nie uwzględnia wszystkich opcji leczenia dostępnych w Polsce. W stadium IIB choroby obok eBEACOPP w Polsce stosowany i refundowany jest schemat ABVD i BGD, natomiast w stadium III-IV powyżej 60 r.ż. BGD. Niemniej jednak wskazane schematy mogą być traktowane jako komparatory dodatkowe.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK	Zgodnie z danymi NFZ, w 2024 r. Adcetris w ramach PL B.77 otrzymało 514 pacjentów, zgodnie z danymi przekazanymi przez Wnioskodawcę było to 516 pacjentów.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości uwzględniającą przyjęcie alternatywnych założeń dla wielkości populacji docelowej i udziałów w rynku

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy

- niepewność dotycząca wielkości populacji pacjentów z HL w stadium zaawansowania IIB z czynnikami ryzyka. Obecnie w ramach PL B.77, brentuksymab vedotin finansowany jest w schemacie BrAVD oraz BrECADD (off-label w momencie ujęcia go w programie lekowym) w populacji chorych z HL w III i IV stadium zaawansowania. Wymienione w PL B.77 schematy leczenia nie obejmują populacji pacjentów w stopniu zaawansowania IIB z czynnikami ryzyka. Finansowana na przestrzeni lat terapia schematem BrAVD wpłynęła na ustabilizowanie się wielkości populacji pacjentów z HL w III i IV stadium zaawansowania. Utrzymanie dostępności terapii brentuksymabem vedotin (Adcetris) wraz z dostosowaniem wskazania refundacyjnego do rejestracyjnego, tj. w skojarzeniu z etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dakarbazyną i deksametazonem (BrECADD) pozwoli na udostępnienie leczenia nowej populacji pacjentów – chorym z HL w stadium IIB z czynnikami ryzyka, którzy często zaliczani są do grupy z zaawansowanym chłoniakiem Hodgkina z uwagi na podobne rokowanie. Ze względu na fakt, że jest to nowa populacja pacjentów, w której możliwe będzie leczenie brentuksymabem vedotin, w ramach analizy wrażliwości testowano niepewność dotyczącą wielkości tej populacji.

Komentarz analityków Agencji: Wnioskodawca w analizie podstawowej przedstawił oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzone na podstawie danych w poprzednich wnioskach refundacyjnych oraz opinii eksperckich. Prognozowana przez wnioskodawcę łączna liczba chorych stosujących lek Adcetris w wariancie prawdopodobnym scenariusza nowego wynosi

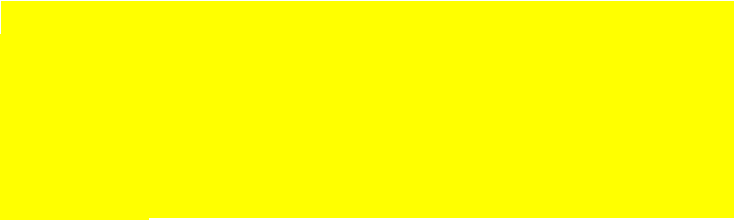
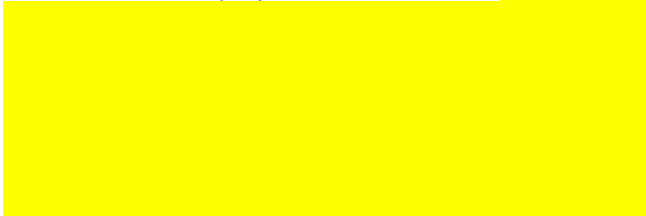
). Dane pochodzące z poprzednich wniosków nie zostały zaktualizowane. Natomiast ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję – prof. Jan Zaucha wskazał, że do PL B.77 w proponowanym rozszerzeniu wskazania (a więc bez pacjentów leczonych obecnie) leczonych schematem BrECADD będzie 110 pacjentów. Dodatkowo prof. Zaucha wskazał że: *Dokładnymi danymi jaka liczba chorych w III i IV stopniu zaawansowania została włączona do programu leczenia schematem BrECADD nie dysponuję. Dane, które zebraliśmy z 10 ośrodków wynika, że od początku roku takie leczenie podano około 50 chorym- do końca roku będzie to pewnie około 80 – liczba ta jednak powinna urosnąć w kolejnym roku do 150 w miarę zapoznawania się ośrodków z przebiegiem leczenia schematem BrECADD osób kosztem schematu BV+AVD. Powyższe oszacowania są* oszacowań Wnioskodawcy.

Analitycy Agencji w celu weryfikacji oszacowań wnioskodawcy poddali analizie także dane NFZ Według danych NFZ liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery id) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C81 (wraz z podkodami) wyniosła 8 905 w 2024 r. Należy jednak zaznaczyć, że w ramach analizy danych NFZ nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów w zależności od linii leczenia i zaawansowania choroby.

- W ramach scenariusza istniejącego analizy wpływu na budżet przyjęto założenie, że schemat BrECADD nie jest finansowany. W styczniu 2025 r. rozszerzono możliwości leczenia brentuksymabem vedotin w nowym schemacie skojarzonym w I linii leczenia, tj.: leczenie brentuksymabem vedotin w skojarzeniu z etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dakarbazyną i deksametazonem (schemat BrECADD) w I linii leczenia dorosłych pacjentów. Obowiązujące w PL B.77 kryteria kwalifikacji obejmują pacjentów w wieku do 60 lat włącznie z uprzednio nieleczonym chłoniakiem Hodgkina w III lub IV stadium zaawansowania. W momencie wystąpienia powyższej zmiany dotyczyła ona wskazania nieujętego w Charakterystyce Produktu Leczniczego (off-label). Zgodnie obowiązującymi zapisami ChPL, brentuksymab vedotin zarejestrowany jest w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z chłoniakiem ziarniczym CD30+ w stadium IIB zaawansowania choroby z czynnikami ryzyka, chłoniakiem ziarniczym w III lub IV stadium zaawansowania choroby w skojarzeniu z etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dakarbazyną, deksametazonem (BrECADD).

Komentarz analityków Agencji: Przedstawiona przez Wnioskodawcę BIA nie odpowiada sytuacji rzeczywistej w przypadku scenariusza istniejącego. W scenariuszu istniejącym przyjęto, że schemat BrECADD nie jest finansowany ze środków publicznych, natomiast od 1 stycznia 2025 r. podlega finansowaniu w ramach PL B. u pacjentów z nieleczonym uprzednio chłoniakiem Hodgkina w 1. linii leczenia w wieku od 18 lat do 60 lat włącznie w III lub IV stadium zaawansowania.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Wnioskodawca zaproponował instrument 

- Wnioskodawca nie uwzględnił w BIA wszystkich komparatorów stosowanych we wnioskowanych wskazaniach, w tym schematu ABVD, który został wskazany przez eksperta ankietowanego przez Agencję, prof. Jana Zauchę, jako najczęściej stosowany i najtańszy w populacji pacjentów dorosłych z uprzednio nieleczonym chłoniakiem Hodgkina w stadium IIB zaawansowania z czynnikami ryzyka.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

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

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Prof. dr hab. n. med. Jan Maciej Zaucha, Prezes Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków, zaproponował uściślenie zapisu pkt 3 1.2.2. w części *Kryteria kwalifikacji* do PL: poprzez dodanie definicji masy bulky: (tj. *masa bulky* ≥ 10 cm lub $\geq 1/3$ maksymalnego poprzecznego wymiaru klatki piersiowej):

Część programu	Uwagi
Kryteria kwalifikacji	Proponuje uściślenie pkt 3 1.2.2. poprzez dodanie definicji masy bulky: (tj. <i>masa bulky</i> ≥ 10 cm lub $\geq 1/3$ maksymalnego poprzecznego wymiaru klatki piersiowej) 3) rozpoznanie chłoniaka Hodgkina w stadium IIB zaawansowania choroby z czynnikami ryzyka (tj. masa bulky: ≥ 10 cm lub $\geq 1/3$ maksymalnego poprzecznego wymiaru klatki piersiowej lub zmiany pozawęzłowe) albo w III lub IV stadium zaawansowania.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Adcetris (brentuksymab vedotin) w skojarzeniu etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dakarbazyną i deksametazonem (schemat BrECADD) w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem Hodgkina w stadium zaawansowania IIB z czynnikami ryzyka oraz w III lub IV stadium zaawansowania (I linia leczenia) bez górnego limitu wieku przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cda-amc.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <https://awttc.nhs.wales/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 06.10.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Adcetris, brentuximab vedotin.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla skojarzenia Adcetris (brentuksymab vedotin) z etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dakarbazyną i deksametazonem (schemat BrECADD) w populacji wnioskowanej.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 34. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Tak			
Belgia	Tak	Tak			
Bułgaria	Tak	Tak			
Chorwacja	Tak	Tak			
Cypr	Tak	Tak			
Czechy	Tak	Tak			
Dania	Tak	Tak			
Estonia	Tak	Tak			
Finlandia	Tak	Tak			
Francja	Tak	Tak			
Grecja	Tak	Tak			
Hiszpania	Tak	Tak			
Holandia	Tak	Tak			
Irlandia	Tak	Tak			
Islandia	Tak	Tak			
Liechtenstein	Tak	Tak			
Litwa	Tak	Tak			
Luksemburg	Tak	Tak			
Łotwa	Tak	Tak			
Malta	Tak	Nie dotyczy			
Niemcy	Tak	Tak			
Norwegia	Tak	Tak			
Portugalia	Tak	Tak			
Rumunia	Tak	Tak			
Słowacja	Tak	Tak			
Słowenia	Tak	Tak			
Szwajcaria	Tak	Tak			
Szwecja	Tak	Tak			
Węgry	Tak	Tak			
Włochy	Tak	Tak			

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza Ekonomiczna	Adcetris® (brentuksymab vedotin) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IIB, III lub IV stadium zaawansowania – analiza ekonomiczna. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa 2025
Analiza Kliniczna	Adcetris® (brentuksymab vedotin) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IIB, III lub IV stadium zaawansowania – analiza kliniczna. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa 2025
Analiza problemu decyzyjnego	Adcetris® (brentuksymab vedotin) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IIB, III lub IV stadium zaawansowania – analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa 2025
Analiza wpływu na budżet	Adcetris® (brentuksymab vedotin) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IIB, III lub IV stadium zaawansowania – analiza wpływu na budżet. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa 2025
Odpowiedź na wymagania minimalne	Adcetris® (brentuksymab vedotin) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IIB, III lub IV stadium zaawansowania – Odpowiedź na pismo AOTMiT. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa 2025

Badania pierwotne i wtórne

Borchmann 2024 (HD21)	Borchmann, P., Ferdinandus, J., Schneider, G., Moccia, A., Greil, R., Hertzberg, M., ... & Diehl, V. (2024). Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial. <i>The Lancet</i> , 404(10450), 341-352. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01315-1
Borchmann 2024s	Supplement to: Borchmann P, Ferdinandus J, Schneider G, et al. Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, openlabel, phase 3 trial. <i>Lancet</i> 2024; published online July 3. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01315-1
Ferdinandus 2024a	PET-Guided Brecadd in Older Patients with Advanced-Stage Classic Hodgkin Lymphoma: Results of the Phase 2 Part of the GHSG HD21 Trial; <i>Blood</i> (2024) 144 (Supplement 1): 568. https://doi.org/10.1182/blood-2024-207946
Ferdinandus 2025f	Ferdinandus, J., Schneider, G., Moccia, A., Greil, R., Hertzberg, M., Schaub, V., ... & Behringer, K. (2025). Fertility in patients with advanced-stage classic Hodgkin lymphoma treated with BrECADD versus eBEACOPP: a secondary analysis of the multicentre, randomised, parallel, open-label, phase 3 HD21 trial. <i>The Lancet Oncology</i> , 26(8), 1081-1090. DOI: 10.1016/S1473-2045(25)00262-1
Ferdinandus 2025s	Supplement to: Ferdinandus, J., Kaul, H., Fossá, A., Hüttmann, A., Keil, F., Ko, Y. D., ... & Bröckelmann, P. J. (2025). Positron Emission Tomography–Guided Brentuximab Vedotin, Etoposide, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Dacarbazine, and Dexamethasone in Older Patients With Advanced-Stage Classic Hodgkin Lymphoma: A Prospective, Multicenter, Single-Arm, Phase II Cohort of the German Hodgkin Study Group HD21 Trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , JCO-25. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO-25-00439
Connors 2017 (ECHELON-1)	Connors, J. M., Jurczak, W., Straus, D. J., Ansell, S. M., Kim, W. S., Gallamini, A., ... & Radford, J. (2018). Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. <i>New England Journal of Medicine</i> , 378(4), 331-344. DOI: 10.1056/NEJMoa1708984

Wytyczne kliniczne i finansowe

ESMO 2025	T.A. Eyre, K. Cwynarski, F. d'Amore, L. de Leval, M. Dreyling, D.A. Eichenauer, A.J.M. Ferreri, E. Giné, M.J. Kersten, M. Ladetto, L. Specht, C. Thieblemont, J. Walewski, E. Zucca, M. Jerkeman, Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆, <i>Annals of Oncology</i> , 2025, https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.07.014 .
NCCN ver.2 2025	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Poland, Hodgkin Lymphoma, version 2.2025 - June 10, 2025; https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkin-poland.pdf

Pozostałe publikacje

ChPL Adcetris	Charakterystyka Produktu Leczniczego Adcetris (data aktualizacji: 1.10.2025 r.)
---------------	---