

Liečivo brentuximab vedotín (Adcetris) v kombinácii s etopozidom, cyklofosfamidom, doxorubicínom, dakarbazínom, dexametazónom (BrECADD) na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečeným CD30+ Hodgkinovým lymfómom v štádiu IIB s rizikovými faktormi, III. alebo IV. štádiu

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Štandardné hodnotenie lieku

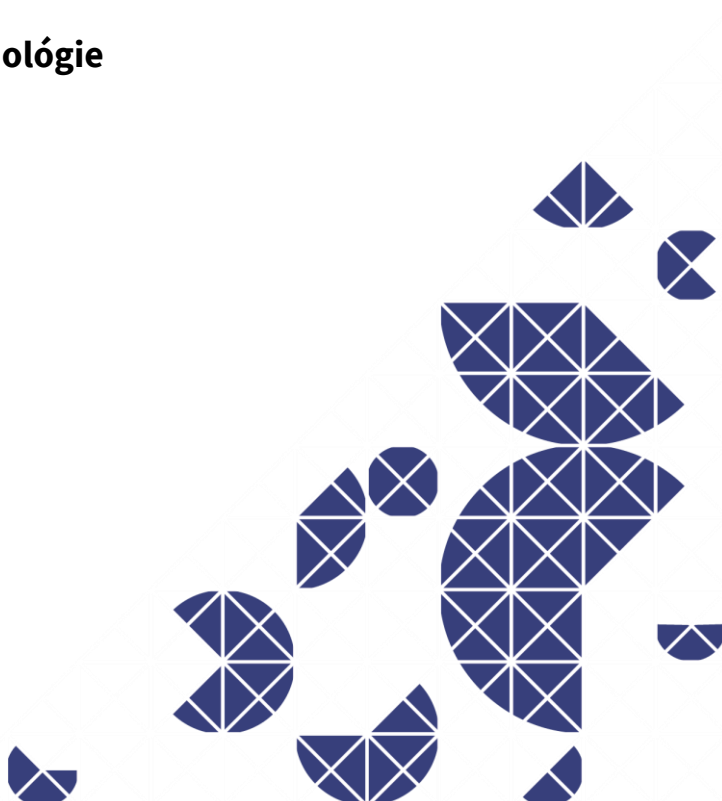
Číslo žiadosti:
38240

ATC skupina:
L01FX05 (L01XC12)

ŠÚKL kód:
3265A

Publikované dňa:
07.08.2026

Link:
<https://niho.sk/publikovane-projekty/>



Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona č. 358/2021 Z. z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča

- **nevyhovieť** žiadosti o rozšírenie indikačného obmedzenia lieku Adcetris v indikácii na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečeným CD30+ Hodgkinovým lymfómom (HL) v štádiu IIB s rizikovými faktormi, III. alebo IV. štádiu v kombinácii s etopozidom, cyklofosfamidom, doxorubicínom, dakarbazínom, dexametazónom (BrECADD). **Liek Adcetris nespĺňa podmienky kategorizácie, nakoľko nepreukázal klinickú účinnosť voči relevantným komparátorom z dôvodu závažných limitácií vo validite predloženého nepriameho porovnania voči komparátorom ABVD a A-AVD. Nákladovú efektívnosť tak nie je možné voči týmto komparátorom vyhodnotiť.**

Podľa § 16 ods. 4 písm. a) zákona č. 363/2011 Z. z. nie je možné žiadosti vyhovieť, ak liek nespĺňa kritériá kategorizácie liekov podľa § 7. Podľa § 7 ods. 1 písm. f) šiesty bod je kritériom kategorizácie porovnanie liečiva a lieku s inými dostupnými možnosťami liečby z hľadiska liečebného prínosu liečiva. Podľa § 1 ods. 1 písm. b) a písm. j) vyhlášky Ministerstva zdravotníctva SR č. 422/2011 Z. z., farmakoeconomický rozbor (FER) lieku musí obsahovať klinický prínos liečby liekom preukázaný významným upravením merateľných parametrov, ktoré majú vzťah k patogenéze choroby a výsledky klinických skúšok realizovaných na princípoch medicíny založenej na dôkazoch preukazujúce účinnosť a bezpečnosť lieku; vyžadujú sa najmä výsledky klinických skúšok, ktoré porovnávajú dosiahnutie klinicky relevantných cieľových parametrov s iným liekom alebo inou medicínskou intervenciou, ktoré môžu byť posudzovaným liekom v podmienkach bežnej terapeutickej praxe plne alebo čiastočne nahradené a sú podkladom pre FER. Zároveň podľa § 1 ods. 1 písm. i) vyhlášky musí FER obsahovať zdroje použitých údajov vrátane metodiky, na základe ktorých boli jednotlivé analýzy vypracované.

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Hodgkinov lymfóm (HL) je kurabilné nádorové ochorenie lymfatických uzlín (LU), vyskytujúce sa v mladšom veku (25 - 30 rokov) a následne u ľudí starších ako 60 rokov. Prvou manifestáciou HL býva nebolesťivé zväčšenie LU. Približne 70 % – 80 % pacientov má zväčšené krčné alebo supraklavikulárne LU. Takmer 2/3 pacientov majú postihnuté vnútrohruďné LU, čo spôsobuje pocit tlaku za hrudnou kosťou, dráždivý kašeľ, dýchavičnosť, palpitácie a bolesť hrudníkovej chrbtice. Typické je aj nočné potenie, horúčky nad 38 °C a chudnutie, tzv. B-symptómy. Prognóza pacientov s HL závisí od štádia ochorenia a od prítomnosti rizikových faktorov, medzi pokročilé štádiá sa považujú v štádiu IIB s rizikovými faktormi, v štádiu III alebo IV. V súčasnosti ide o najlepšie liečiteľné zhubné ochorenie v dospelom veku, ktoré aj napriek tomu vytvára veľkú záťaž na pacientov po fyzickej aj psychickej stránke. V závislosti od štádia a rizikových faktorov sa vylieči 85 % – 95 % pacientov.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **BrECADD** = brentuximab vedotín + etopozid + cyklofosamid + doxorubicín + dakarbazín + dexametazón

Liek Adcetris od júna 2024 **nemá** status lieku na ojedinelé ochorenia (z angl. orphan status). Liek nie je považovaný za inovatívnu liečbu (ATMP z angl. advanced therapy medicinal product).
- Komparátormi sú režimy:
 - **eBEACOPP** = eskalovaný bleomycín + etopozid + doxorubicín + cyklofosamid + vinkristín + prokarbazín + prednizón
 - **ABVD** = doxorubicín + bleomycín + vinblastín + dakarbazín
 - **A-AVD** = brentuximab vedotín + doxorubicín + vinblastín + dakarbazín

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Liečebný režim BrECADD preukázal prínos v liečbe pacientov s HL v štádiu IIB s rizikovými faktormi, v štádiu III alebo IV v prvej línii liečby pre pacientov ≤ 60 rokov v porovnaní voči komparátoru eBEACOPP. Klinickú účinnosť voči komparátorom ABVD a A-AVD nie je možné vyhodnotiť vzhľadom na nedostatočnú validitu nepriameho porovnania a vysoké riziko skreslenia výsledkov.**

Nie je teda možné vyvodiť závery o prínose ani podobnosti intervencie voči všetkým relevantným komparátorom.

- **Prínos režimu BrECADD voči eBEACOPP** bol preukázaný na základe randomizovanej kontrolovanej klinickej štúdie HD21, ktorá porovnávala liečbu intervenciou BrECADD voči komparátoru eBEACOPP u populácie dospelých pacientov ≤ 60 rokov s klasickým HL (cHL). Prínos bol preukázaný len pre populáciu pacientov s výkonnostným stavom ECOG 0 – 2.
- **Na porovnanie prínosu BrECADD voči ABVD a A-AVD** predložil DR nepriame porovnanie založené na individuálnych patientskych dátach (IPD) bez úpravy vstupných charakteristík pacientov. Údaje pre rameno BrECADD boli získané na základe patientskych dát zo spojenej kohorty pozostávajúcej z pacientov liečených BrECADD v randomizovanej štúdii fázy III HD21 (pacienti vo veku ≤ 60 rokov) a pacientov zo samostatnej kohorty jednoramennej štúdie HD21 (fáza II) u pacientov vo veku 61 – 75 rokov. Údaje pre ramená komparátorov (ABVD a A-AVD) boli prevzaté zo štúdie ECHELON-1.
- **Celkové prežívanie (OS, z angl. overall survival):** 4-ročná miera OS v štúdii HD21 pri mediáne sledovania 48 mesiacov bola v ramene BrECADD 98,6 % (95 % CI: 97,7 % – 99,5 %) a v ramene eBEACOPP 98,2 % (95 % CI: 97,2 % – 99,3 %). Pomer rizík (HR, z angl. hazard ratio) a p-hodnota pre tento ukazovateľ chýba. Podobné výsledky miery OS (98 % v oboch ramenách) boli zaznamenané aj pri mediáne sledovania 60 mesiacov. Pri mediáne sledovania 34 mesiacov bolo 3-ročné OS v štúdii HD21 s kohortou pacientov starších ako 60 rokov 85 % (95 % CI: 76 % – 94 %). Pre obe kohorty pacientov zo štúdie HD21 sú údaje o OS nezrelé vzhľadom na nízky počet zaznamenaných udalostí. Na základe nepriameho porovnania dosiahol režim BrECADD voči režimu ABVD HR v ukazovateli OS [REDACTED]. Medzi režimom BrECADD a A-AVD [REDACTED] v OS s hodnotou HR [REDACTED]. Relevantnosť týchto výsledkov nie je možné spoľahlivo vyhodnotiť vzhľadom na nedostatočnú validitu nepriameho porovnania.
- **Prežívanie bez progresie (PFS, z angl. progression-free survival):** 5-ročná miera PFS v štúdii HD21 bola pri mediáne sledovania 60 mesiacov 93,6 % (95 % CI: 91,7 % – 95,5 %) a v ramene eBEACOPP 90,6 % (95 % CI: 88,4 % – 92,8 %), s HR pre PFS 0,64 (95 % CI: 0,44 – 0,93), p-hodnota chýba. Pri mediáne sledovania 34 mesiacov bolo 3-ročné PFS v štúdii HD21 s kohortou pacientov starších ako 60 rokov 83 % (95 % CI: 74 % – 93 %). V oboch kohortách sú výsledky PFS nezrelé vzhľadom na nízky počet udalostí. V rámci nepriameho porovnania dosiahol režim BrECADD [REDACTED], v porovnaní s ABVD bol HR [REDACTED], a v porovnaní s A-AVD bolo HR [REDACTED]. Relevantnosť týchto výsledkov nie je možné spoľahlivo vyhodnotiť vzhľadom na nedostatočnú validitu nepriameho porovnania.
- **Kvalita života:** dáta boli dostupné iba zo štúdie HD21, DR nedodal vyhodnotenie kvality života v rámci nepriameho porovnania s komparátormi ABVD a A-AVD. Pacienti liečení intervenciou BrECADD dosahovali lepšie výsledky v porovnaní s pacientmi liečenými režimom eBEACOPP, najväčší rozdiel bol dosiahnutý 2 roky po skončení liečby. V kohorte pacientov starších ako 60 rokov pacienti reportovali voči hodnotám na začiatku liečby významné zhoršenie v 3/15 škálach, po jednom roku však boli výsledky takmer vo všetkých škálach podobné.
- **Bezpečnosť:** v porovnaní s režimom eBEACOPP je liečba režimom BrECADD spojená so zníženou morbiditou súvisiacou s liečbou (TRMB, z angl. treatment related morbidity). Pri mediáne sledovania 48 mesiacov v štúdii HD21 bolo TRMB v ramene BrECADD 42 % a v ramene eBEACOPP 59 %, HR 0,72 (95 % CI: 0,65 – 0,80), $p < 0,0001$. U takmer každého pacienta v štúdii sa vyskytla aspoň jedna nežiaduca udalosť (AE, z angl. adverse event) akéhokoľvek stupňa, z nich najčastejšie hlásenými boli hematotoxicity: anémia (96 % v ramene BrECADD vs 98 % v ramene eBEACOPP), leukopénia/neutropénia (93 % vs 98 %), trombocytopenia (86 % vs 93 %) a infekcie v dôsledku neutropénie (49 % vs 46 %). Najčastejšími AE stupňa 3 a viac hlásenými u starších pacientov vo veku 61 – 75 rokov liečených režimom BrECADD boli hematotoxicity - leukopénia (96 %), trombocytopenia (86 %), anémia (69 %) a febrilná neutropénia (55 %).
- **Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu HD21 považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu liečebného režimu BrECADD voči eBEACOPP u pacientov do 60 rokov.** Validitu štúdie HD21 fázy III znižuje jej otvorený dizajn a chýbajúce údaje o podpornej liečbe. Kvalita dôkazu o účinnosti a bezpečnosti BrECADD pre pacientov starších ako 60 rokov z otvorenej, nerandomizovanej, jednoramennej štúdie HD21 fázy II je nízka.

Nepriame porovnanie má z dôvodu závažných limitácií nedostatočnú metodologickú validitu a je spojené s vysokým rizikom skreslenia výsledkov. Jeho výsledky nepovažujeme za vhodné na vyhodnotenie klinického prínosu. Najzávažnejšie limitácie uvádzame v bodoch nižšie (viac v časti 4.5.1.):

- DR mal k dispozícii individuálne patientske dáta (IPD) zo štúdií vstupujúcich do nepriameho porovnania. Máme za to, že bolo možné použiť adekvátne metódy na adjustáciu porovnávaných populácií na zabezpečenie ich porovnateľnosti. DR však v predloženom porovnaní populácie pred vyhodnotením prínosu štatisticky nevyvažoval ani neupravil o potenciálne matúce premenné. Nepriame porovnanie účinnosti sa teda svojou metódikou približuje naivnému porovnaniu výsledkov štúdií, čo nepovažujeme v tomto kontexte za akceptovateľný prístup.
- Populácie v porovnávaných štúdiách sa líšia. Porovnateľnosť populácií bola posudzovaná iba porovnaním vybraných východiskových charakteristík, pričom nebolo preukázané, že tieto premenné dostatočne zachytávajú všetky rozdiely medzi populáciami. Samotný DR uvádza, že pri viacerých východiskových charakteristikách boli medzi štúdiami HD21 a ECHELON-1 prítomné štatisticky významné rozdiely, napriek tomu populácie považoval za dostatočne porovnateľné a nepristúpil k ich štatistickému vyváženiu. Zároveň DR v odpovedi na výzvu nedodal aktualizované patientske charakteristiky upravenej populácie, ktorá vstupuje do nepriameho porovnania BrECADD voči ABVD a ich podobnosť nie je možné zhodnotiť.
- Dáta vstupujúce do porovnania v ramene intervencie kombinujú výsledky metodologicky odlišných kohort pacientov, bez štatistickej validácie. Navyše, údaje z jednoramennej kohorty štúdie HD21 u pacientov s horšou prognózou (pacienti vo veku 61 – 75 rokov), ktoré vstupovali do nepriameho porovnania v ramene intervencie, mali výrazne kratšiu dĺžku sledovania.
- Porovnanie bezpečnosti a kvality života nebolo v rámci nepriameho porovnania vyhodnotené.
- DR k nepriamemu porovnaniu nedodal technický report, niektoré údaje a tvrdenia DR tak nie je možné spoľahlivo overiť. Metodická príručka o podrobnostiach FER lieku stanovuje, že je nutné, aby nepriame porovnania predložené vo FER boli vypracované v dostatočnej metodologickej kvalite. Zároveň za účelom overenia metodologickej kvality a rizík skreslenia (bias) je potrebné, aby DR poskytol celý technický report k nepriamemu porovnaniu. Nepredloženie celého technického reportu je možné akceptovať iba v prípade, ak DR predloží iné podklady umožňujúce overiť metodickú kvalitu dôkazov. Máme za to, že dôkazy dodané v rámci FER nespĺňajú túto podmienku a v rámci odpovede na výzvu DR nedodal žiadne nové podklady, ktoré by ovplyvnili validitu dôkazu.

Výsledky porovnania účinnosti a bezpečnosti nie je možné zovšeobecniť na populáciu v návrhu IO vzhľadom na to, že dôkaz účinnosti režimu BrECADD voči komparátoru eBEACOPP je dostupný iba pre populáciu pacientov do 60 rokov s dobrým výkonnostným stavom (ECOG 0 – 2) a pre pacientov nad 60 rokov sú dostupné iba deskriptívne výsledky pre pacientov v relatívne dobrej kondícii. Porovnanie s komparátorom ABVD je dostupné iba pre pacientov v III. a IV. štádiu ochorenia a s komparátorom A-AVD iba pre pacientov v IV. štádiu ochorenia s dobrým výkonnostným stavom (ECOG 0 – 2).

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- Vzhľadom na závery hodnotenia klinického prínosu nie je možné vykonať analýzu nákladovej efektívnosti.

Dopad na rozpočet

- Vzhľadom na to, že nie je možné stanoviť nákladovo efektívnu úhradu lieku Adcetris, dopad na rozpočet v predmetnej indikácii nie je hodnotený.

Doplnenie indikačného obmedzenia:

- IO navrhované držiteľom registrácie zahŕňa širšiu populáciu v porovnaní s populáciou, pre ktorú bol predložený klinický dôkaz. Klinická účinnosť režimu BrECADD nebola preukázaná u pacientov s výkonnostným stavom podľa ECOG skóre > 2 a u pacientov starších ako 60 rokov. Vzhľadom na závery hodnotenia a odporúčanie NIHO úpravu IO nepovažujeme za relevantnú. V prípade, ak by došlo ku kategorizácii lieku Adcetris v predmetnej indikácii, navrhujeme zvážiť doplnenie IO o podmienku

výkonnostného stavu a veku pacientov, pretože klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti lieku Adcetris sú dostupné iba pre pacientov s ECOG skóre 0 – 2 a pacientov < 60 rokov.

Poznámka

- Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia na nákladovo-neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

Obsah

Záver odborného hodnotenia	2
Obsah	6
Použité skratky	7
Časový priebeh hodnotenia	9
Informácie o dokumente	10
1. Predmet hodnotenia	11
1.1. Výskumné otázky	11
1.2. Inklúzne kritériá	11
2. Metóda	14
2.1. Výskumné podotázky	14
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	14
2.3. Oslovení odborníci a pacientske organizácie	15
2.4. Metodické limitácie	15
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	17
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	17
3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)	19
3.3. Opis intervencie (B0001)	22
3.4. Registrácia technológie (A0020)	23
3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	24
3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	24
3.7. Relevantné komparátory (B0001)	25
3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	27
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	28
4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti	28
4.2. Výsledky účinnosti	35
4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti	41
4.4. Výsledky bezpečnosti	41
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	42
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	47
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	47
5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	48
5.3. Neistota výsledku (E0010, E0012)	48
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	49
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	50
7.1. Etická analýza	50
7.2. Organizačné aspekty	51
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	52
7.4. Právne aspekty	53
8. Zdroje	54
9. Apendix	57
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	57
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	61
9.3. Vstupy pacientskych organizácií bez konfliktu záujmov	65
9.4. Vstupy pacientskych organizácií s konfliktom záujmov	69
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie	70

Tabuľky

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia	11
Tabuľka 2: Cotswoldská modifikácia Ann Abor štádiovacieho systému (revidovaná Lugano klasifikácia z roku 2014)	19
Tabuľka 3: Podiel zastúpenia liečebných režimov pri pacientoch s CD30+ HL v pokročilých štádiách v 1. línii	25
Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií	28
Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií vstupujúcich do nepriameho porovnania	28

Tabuľka 6: Charakteristiky pacientov zo štúdií HD21 a ECHELON-1, ktoré vstupujú do analýzy BrECADD a ABVD v pôvodnom porovnaní (pred výzvou na opravu)*	33
Tabuľka 7: Charakteristiky pacientov zo štúdií HD21 a ECHELON-1, ktoré vstupujú do analýzy BrECADD a A-AVD ..	34
Tabuľka 8: Výsledky OS režimu BrECADD zo štúdie HD21	35
Tabuľka 9: Výsledky OS režimu BrECADD z nepriameho porovnania	35
Tabuľka 10: Výsledky PFS režimu BrECADD zo štúdie HD21	37
Tabuľka 11: Výsledky PFS režimu BrECADD z nepriameho porovnania	37
Tabuľka 12: Výskyt AE v štúdiu HD21	41

Obrázky

Obrázok 1: Rozdelenie do rizikových skupín podľa EORTC a GHSG	18
Obrázok 2: ESMO odporúčania pre liečbu pokročilého cHL	20
Obrázok 3: Stratégia liečby pacientov s HL s IPS 0 – 2	21
Obrázok 4: Stratégia liečby pacientov s HL s IPS 3-7	22
Obrázok 5: Dizajn štúdie HD21	29
Obrázok 6: Charakteristika populácie do 60 rokov (vľavo) a nad 60 rokov (vpravo) v štúdiu HD21	32
Obrázok 7: Kaplan-Meierove krivky OS na liečbe BrECADD a eBEACOPP zo štúdie HD21 s mediánom sledovania 48 mesiacov	35
Obrázok 8: KM krivky OS na liečbe BrECADD a ABVD z nepriameho porovnania dodaného DR, aktualizované po výzve na opravu	36
Obrázok 9: KM krivky OS na liečbe BrECADD a A-AVD z nepriameho porovnania dodaného DR	36
Obrázok 10: KM krivky PFS na liečbe BrECADD a eBEACOPP zo štúdie HD21	37
Obrázok 11: KM krivky PFS na liečbe BrECADD a ABVD z nepriameho porovnania dodaného DR, aktualizované po výzve na opravu	38
Obrázok 12: KM krivky PFS na liečbe BrECADD a A-AVD z nepriameho porovnania dodaného DR	38
Obrázok 13: Výsledky hodnotenia kvality života v rámci štúdie HD21	40
Obrázok 14: Vývoj skóre GHS v priebehu liečby režimom BrECADD a eBEACOPP	40
Obrázok 15: Výsledky pre ukazovateľ TRMB v štúdiu HD21	42

Použité skratky

A-AVD	brentuximab vedotín + doxorubicín + vinblastín + dakarbazín
ABVD	doxorubicín + bleomycín + vinblastín + dakarbazín
AE	Nežiaduca udalosť (angl. Adverse Event)
ASCT	Autológna transplantácia krvotvorných buniek (angl. autologous stem cell transplant)
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemický kód, systém klasifikácie liečiv (angl. The Anatomical Therapeutic Chemical code)
ATMP	Liek na inovatívnu liečbu (angl. Advanced Therapy Medicinal Product)
BrECADD	brentuximab vedotín + etopozid + cyklofosamid + doxorubicín + dakarbazín + dexametazón
CD	Diferenciačná skupina (angl. cluster of differentiation)
CE	Označenie európskej zhody (fr. Conformité Européenne)
cHL	Klasický Hodgkinov lymfóm (angl. classical Hodgkin lymphoma)
CI	Konfidenčný interval, interval spoľahlivosti (angl. Confidence Interval)
CT	Výpočtová tomografia, počítačová tomografia (angl. Computed Tomography)
DCO	Čas zberu údajov (angl. Data cut-off)
DR	Držiteľ registrácie
DS	Deauville skóre
eBEACOPP	bleomycín + etopozid + doxorubicín + cyklofosamid + vinkristín + prokarbazín + prednizón

EBM	Medicína založená na dôkazoch (angl. Evidence-Based Medicine)
ECOG	Východná kooperatívna onkologická skupina (angl. Eastern Cooperative Oncology Group)
ECOG PS	Výkonnostný stav pacienta podľa Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (angl. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)
EMA	Európska lieková agentúra (angl. European Medicines Agency)
EORTC	Európska organizácia pre výskum a liečbu rakoviny (angl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer)
EQ-5D	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí (angl. The EuroQol five-dimensions)
ESMO	Európska spoločnosť pre lekársku onkológiu (angl. European Society for Medical Oncology)
EUnetHTA	Európska sieť HTA agentúr (angl. European Network for Health Technology Assessment)
G-CSF	Granulocytové kolónie stimulujúci faktor (angl. Granulocyte Colony-stimulating factor)
GHSg	Nemecká študijná skupina pre HL, z angl. German Hodgkin Study Group
HDP	Hrubý domáci produkt
HIV	Vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti (angl. Human immunodeficiency virus)
HL	Hodgkinov lymfóm
HR	Pomer rizík (angl. Hazard Ratio)
HRQoL	Kvalita života súvisiaca so zdravím (angl. Health Related Quality of Life)
HTA	Hodnotenie zdravotníckych technológií (angl. Health Technology Assessment)
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (angl. Incremental Cost-Utility Ratio)
IPD	Individuálne patientske dáta
IPS	Medzinárodné prognostické skóre (angl. International Prognostic Score)
ISRT	Rádioterapia postihnutého miesta (angl. involved site radiotherapy)
ITT	Populácia, ktorú bol úmysel liečiť (angl. Intention To Treat)
KM	Kaplan-Meier
LU	Lymfatické uzliny
MEA	Dohoda o riadenom vstupe, na Slovensku ide o zmluvu o podmienkach úhrady lieku (angl. Managed Entry Agreement)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia
ML	Malígny lymfóm
MMAE	Monomethyl auristatin E
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NHL	Non-Hodgkinov lymfóm
NICE	Anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (angl. The National Institute for Health and Care Excellence)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NLPHL	Nodulárny HL bohatý na lymfocyty (angl. nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma)
OS	Celkové prežívanie (angl. Overall survival)
PET	Pozitronová emisná tomografia (angl. positron emission tomography)
PFS	Prežívanie bez progresie ochorenia (angl. Progression-Free Survival)
PICO	Populácia, intervencia, komparátor, ukazovatele (angl. Population, Intervention, Comparator, Outcomes)
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite (angl. Quality-Adjusted Life Year)
RCT	Randomizovaná kontrolovaná klinická štúdia (angl. Randomized Controlled Trial)
RS	Reed-Sternbergové bunky
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (angl. Summary of Product Characteristics)
SÚKL	Český štátny ústav pre kontrolu liečiv (čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv)
ŠÚ SR	Štatistický úrad Slovenskej republiky
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TRMB	Morbidity súvisiaca s liečbou (angl. treatment related morbidity)
VZP	Verejné zdravotné poistenie
ZHL	Zrýchlené hodnotenie liekov

Časový priebeh hodnotenia

Rozhodujúce začatie plynutia lehoty	11.03.2026
Prerušenie konania č. 1 (počas NIHO hodnotenia)	9.4.2026 - 28.4.2026 (9.4.2026 bola zverejnená výzva, DR odpovedal na výzvu 28.4.2026)
Vydanie NIHO hodnotenia	07.08.2026
Celkové trvanie hodnotenia	129 dní

Informácie o dokumente

Autori

Ing. Ivana Michalková
Ing. Milan Piroš, PhD.
Mgr. Marek Juračka

Rola autorov: IM je prvou autorkou hodnotenia; MP a MJ viedli medicínske aspekty hodnotenia (časti 3 a 4).

Podpora

Klinickí odborníci:	Odborníčka A:	MUDr. Eva Mikušková, PhD.
	Odborník B:	MUDr. Andrej Vranovský, PhD.
	Odborník C:	doc. MUDr. Ľuboš Drgoňa, CSc., MHA

Pacientske organizácie: OZ LYMFOMA A LEUKÉMIA SLOVENSKO: Ladislav Lekár

Vydavateľ a zodpovedný za obsah:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Michalková I., Piroš M., Juračka M.: Liečivo brentuximab vedotín (Adcetris) v kombinácii s etopozidom, cyklofosfamidom, doxorubicínom, dakarbazínom, dexametazónom (BrECADD) na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečeným CD30+ Hodgkinovým lymfómom v štádiu IIB s rizikovými faktormi, III. alebo IV. štádiu. Štandardné hodnotenie lieku číslo L210; 2026; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade s formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA. To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40 % a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO. Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model® verzia 3.0, vyvinutý v rámci EUnetHTA. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

Zadanie hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona č. 358/2021 Z. z.

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť hodnotenej intervencie v porovnaní s relevantnými komparátormi na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a nežiaduce udalosti?
2. Splňa hodnotená intervencia zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade hradenia hodnotenej intervencie?
4. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady hodnotenej intervencie?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (Population)	
	Diagnóza: • CD30+ Hodgkinov lymfóm (HL) v štádiu IIB s rizikovými faktormi, v štádiu III alebo IV • MKCH-10¹: C81. Populácia podľa EMA²: • Dospelí pacienti s predtým neliečeným CD30+ HL v štádiu IIB s rizikovými faktormi, III. alebo IV. štádiu v kombinácii s etopozidom, cyklofosfamidom, doxorubicínom, dakarbazínom, dexametazónom (BrECADD). Indikácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: • Hradená liečba sa môže indikovať na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečeným CD30+ Hodgkinovým lymfómom (HL) v štádiu IIB s rizikovými faktormi, III. alebo IV. štádiu v kombinácii s etopozidom, cyklofosfamidom, doxorubicínom, dakarbazínom, dexametazónom (BrECADD). • Hradená liečba sa môže indikovať: ○ v Národnom onkologickom ústave, Bratislava; ○ vo Východoslovenskom onkologickom ústave, a. s. Košice; ○ na Klinike hematológie a onkohematológie Univerzitnej nemocnice L. Pasteura, Košice; ○ na Hematologickom oddelení Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica; ○ na Klinike hematológie a transfuziológie Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského, Martin. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: HEM (hematológ), ONK (onkológ).
Intervencia (Intervention)	
	Terapeutický režim BrECADD Brentuximab vedotín (Br)

¹ MKCH-10 – Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia.

² EMA – Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency).

	- Brentuximab vedotín je konjugát lieku-protilátky, zložený z CD30-riadenej monoklonálnej protilátky (rekombinantný chimerický imunoglobulín G1 (IgG1), produkovaný technológiou rekombinantnej DNA na vaječkových bunkách čínskeho škrečka), kovalentne viazaný na antimikrotubulárne činidlo auristatín E (MMAE). - Brentuximab vedotín sa v režime BrECADD podáva v dávke 1,8 mg/kg intravenóznou infúziou počas 30 minút každé 3 týždne po dobu až 6 cyklov Liečivo etopozid (E) - Liečivo patrí do skupiny epipodofylotoxínov inhibujúcich TOPOII a spôsobujúcich tak zlomy v DNA. - V kombinácii BrECADD sa odporúča etopozid podávať pomocou pomalejšej intravenózne infúzie v dávke 150 mg/m² 1. – 3. deň každého 21-dňového cyklu. Liečivo cyklofosfamid (C) - Proliečivo, ktoré sa metabolicky premieňa na účinnú látku s alkylačným mechanizmom účinku fosforamid-<i>N</i>-yperit, ktorý vytvára nezvratné poškodenia DNA, čo následne vedie k zániku buniek. - V indikácii HL ako súčasť kombinácie BrECADD sa cyklofosfamid podáva intravenózne v dávke 1 250 mg/m² 1. deň každého 21-dňového cyklu. Liečivo doxorubicín (A) - Antracyklínové antibiotikum schopné interkalácie do DNA, stabilizácie komplexu TOPOII (topoizoméráza II)-DNA, čím zabraňuje replikácii buniek. - V kombinácii BrECADD je odporúčaná dávka doxorubicínu 40 mg/m² podávaná intravenózne 1. deň každého 21-dňového cyklu. Liečivo dakarbazín (D) - Proliečivo, ktoré sa účinkom cytochrómu P450 metabolizuje na aktívnu látku. Mechanizmus účinku je založený na alkylácii DNA. - Dakarbazín je v indikácii HL ako súčasť kombinácie BrECADD podávaný intravenózne v dávke 250 mg/m² 2. a 3. deň každého 21-dňového cyklu. Liečivo dexametazón (D) - Dlhodobý pôsobiaci glukokortikoid so zanedbateľnými sodíkovými zadržiavajúcimi vlastnosťami. Vyznačuje sa protizápalovými, antialergickými, antipyretickými a imunosupresívnymi účinkami. - V kombinácii BrECADD u pacientov s HL sa dexametazón podáva perorálne v dávke 40 mg 1. – 4. deň každého 21-dňového cyklu.
Komparátor (Comparator)	
	eBEACOPP ABVD A-AVD
Ukazovatele (Outcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) Morbidita PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie bez progresie ochorenia)

	Kvalita života HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D³ a dotazníky špecifické pre ochorenie
○ Bezpečnosť	Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí: - závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) - nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) - nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu. Morbidita súvisiaca s liečbou (TRMB, z angl. treatment related morbidity)
Dizajn štúdií (Study design)	
○ Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich. <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> - Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie - Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> - ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
○ Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich. <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> - Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie - Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu - Prospektívne observačné štúdie - Jednoramenné štúdie
○ Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
○ Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

³ [EQ-5D](#) je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí a svoje pociťované zdravie na vizuálno-analógovej stupnici. Vyššie skóre naznačuje lepšiu kvalitu života.

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1 boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmako-ekonomický rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model, model dopadu na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESMO⁴.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Hodnotenie NIHO č. 27 lieku Polivy, č. 45 lieku Adcetris, L184A lieku Besremi a L194 lieku Minjuvi.
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných slovenských a zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií a ďalšie zdroje.
- Hodnotenia zahraničných HTA (z angl. Health Technology Assessment) inštitúcií (SÚKL⁵, CDA-AMC⁶, AOTMiT⁷,...).

Vysvetlenia k používaniu informácií zo zahraničných agentúr pre hodnotenie zdravotníckych technológií (HTA):

Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako už v minulosti hodnotila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine.
- Hodnotenia SÚKL sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

⁴ ESMO z angl. European Society for Medical Oncology.

⁵ SÚKL z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁶ CDA-AMC z angl. a fran. Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada.

⁷ AOTMiT z pol. Agency for Health Technology Assessment and Tariff System.

2.3. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Oznámenie o rozpracovaní hodnotenia bolo publikované na webe niho.sk dňa 27.2.2026.

V rámci zapojenia odborníkov boli 27.2.2026 oslovení hlavní a krajskí odborníci a odborníčky MZ pre hematológiu a klinickú onkológiu, primár hematologického oddelenia vo Fakultnej nemocnici s poliklinikou F. D. Roosevelta v Banskej Bystrici, primár a primárka na Klinike onkohematológie v Národnom onkologickom ústave (NOÚ), a prednostu Kliniky onkohematológie NOÚ. Do hodnotenia sa zapojili traja z odborníkov a odborníčok.

Pacientska organizácia bola vyhľadaná ručne a prvotne kontaktovaná 27.2.2026. Do hodnotenia sa zapojilo občianske združenie (OZ) Lymfoma a Leukémia Slovensko (Lyl).

2.4. Metodické limitácie

Pri príprave hodnotenia vykonávame nesystematický prehľad literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov. Z dôvodu časových a kapacitných obmedzení zvyčajne nevytvárame vlastné modely, ale kriticky hodnotíme podklady od držiteľa registrácie. Získané vstupy odborníkov, patientskej organizácie a zahrnuté dáta nemusia dostatočne reprezentovať klinickú prax na celom Slovensku.

Vysvetlenie k používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ SR. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť príliš vysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôsobiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poisťovní hrazené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 €, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 €.

Európske štáty vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hrazeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou napríklad anglického NICE zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov.

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčíernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporúčime nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií.

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0025	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)

Ochorenie [1, 2]

Malígny lymfóm (ML) je zhubné nádorové ochorenie vznikajúce malígnou transformáciou lymfocytov v rôznom štádiu vývoja, resp. ich diferenciácie. Lymfocyty patria medzi špecifické druhy bielych krviniek, ktoré sú zodpovedné za protilátkovú imunitu. Pri malígnych lymfómoch dochádza k rýchlemu a nekontrolovanému množeniu buniek lymfatického systému a ochorenie môže postihnúť lymfatické uzliny, krv, kostnú dreň, slezinu, pričom sa môže rozšíriť aj do ďalších orgánov v tele [3]. Z buniek sa v lymfatických uzlinách môže vytvoriť nádorová masa, čo sa označuje ako bulky disease [4]. ML sa delia na Hodgkinove lymfómy (HL, Hodgkinova choroba) a non-Hodgkinove lymfómy (NHL), pričom HL predstavujú približne 11 % zo všetkých lymfoproliferatívnych ochorení.

HL zahŕňa dve skupiny rozdielnych klinických jednotiek – klasický HL (cHL, z angl. classical Hodgkin lymphoma, a nodulárny HL bohatý na lymfocyty (NLPHL, z angl. nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma). Oproti cHL je NLPHL raritné ochorenie, cHL tvorí 95 % prípadov HL. Spoločným znakom je primárny nodálny pôvod a menšinový podiel malígnych buniek (Hodgkinove a Sternbergove-Reedovej bunky) na pozadí prevládajúcich nenádorových a primiešaných reaktívnych buniek [5, 6, 7]. Odlišujú sa klinickými prejavmi, prognózou, epidemiológiou a patogenézou [8]. Prognóza pacientov s cHL je priaznivejšia v porovnaní s NHL.

Pre cHL je imunofenotypicky charakteristická expresia nádorových buniek CD30 (diferenciačná skupina 30, z angl. cluster of differentiation 30) a CD15 (CD30+, CD15+) a negativita CD20 a CD45 (CD20-, CD45-). CD30 je transmembránový proteín patriaci do skupiny receptorov faktora nádorovej nekrózy, ktorý je vo zvýšenej miere exprimovaný pri určitých lymfoproliferatívnych ochoreniach. V prípade HL je pozitivita CD30 takmer 100 %, podľa Weiss, 2013 nižšie hodnoty v staršej literatúre súvisia s neoptimálnou diagnostikou [9, 10].

Rizikové faktory ochorenia

Presná etiológia HL nie je známa. Viaceré štúdie preukázali, že pacienti ktorý prekonali infekciu vyvolanú Epstein-Barrovej vírusom majú zvýšené riziko vzniku tohto ochorenia [11]. Medzi významné rizikové faktory ochorenia však patria aj stavy spojené s poruchou imunitného systému, najmä primárne alebo sekundárne imunodeficiencie. Zvýšené riziko sa pozoruje napríklad u pacientov po transplantácii orgánov, pri dlhodobej imunosupresívnej liečbe

alebo pri infekcii vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV, z angl. Human immunodeficiency virus). U pacientov s HIV sa bežne vyskytuje pokročilejšie štádium ochorenia a zlá prognóza. Štúdie preukázali, že pri predispozícii k HL zohráva úlohu interakcia génov a prostredia, keďže u súrodencov pacientov rovnakého pohlavia je desaťnásobne vyššie riziko vzniku tohto ochorenia [12]. K ďalším rizikovým faktorom patrí obezita, zlá životospráva, expozícia chemickým (fentyoín, herbicídy) a fyzikálnym faktorom (ionizujúce žiarenie) [13, 14].

HL má bimodálnu (podvojnú) incidenciu, s prvým maximom medzi 25 – 30 rokov a druhým nad 60 rokov [15]. HL sa vyskytuje o niečo častejšie u mužov ako u žien. Medzi negatívne prognostické ukazovatele patria [16]:

- Vek nad 45 rokov
- Mužské pohlavie
- Ochorenie v štádiu IV
- Anémia (Hb < 105 g/l)
- Albumín < 40 g/l
- Leukocytóza (> 15 000/mm³)
- Lymfopénia (< 600/mm³ alebo < 8 % leukocytov)

Zistilo sa, že pacienti s piatimi alebo viacerými prognostickými faktormi mali 42 % päťročné prežívanie bez progresie (PFS), zatiaľ čo pacienti bez negatívneho prognostického ukazovateľa až 84 % [17].

Stratifikácia pacientov s cHL podľa rizikových faktorov je odlišná podľa Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny (EORTC, z angl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer) a nemeckej študijnej skupiny pre HL (GHSG, z angl. German Hodgkin Study Group) (Obrázok 1).

Obrázok 1: Rozdelenie do rizikových skupín podľa EORTC a GHSG

Terapeutická skupina	EORTC	GHSG
Limitované ochorenie (včasné štádiá s priaznivou prognózou)	štádiá I-II bez RF (supradiaphragmatická oblasť)	štádiá I-II bez RF
Intermediárne ochorenie (včasné štádiá s nepriaznivou prognózou)	štádiá I-II s ≥ RF (supradiaphragmatická oblasť)	štádium I, IIA s ≥ 1 RF štádium IIB s RF C/D (nie A/B)
Pokročilé ochorenie	štádiá III-IV	štádium IIB s RF A/B štádiá III-IV
Rizikové faktory	A) veľká mediastinálna masa* B) vek > 50 rokov C) FW ≥ 50 (A) alebo ≥ 30 (B****) D) ≥ 4 oblasti LU	A) veľká mediastinálna masa B) extranodálna choroba*** C) FW ≥ 50 (A) alebo ≥ 30 (B) D) ≥ 3 oblasti LU

EORTC – European Organization for Research and Treatment of Cancer; GHSG – German Hodgkin Study Group;
RF – rizikový faktor; FW – sedimentácia erytrocytov; LU – lymfatické uzliny
* Definícia podľa EORTC: maximálna šírka mediastinálnej masy väčšia ako 1/3 priemeru hrudníka vo výške Th5/6 stavcov (RTG snímka hrudníka).
** Definícia podľa GHSG: maximálna šírka mediastinálnej masy väčšia ako 1/3 maximálneho priemeru hrudníka (RTG snímka hrudníka).
*** Extranodálna choroba: definovaná ako lokalizované postihnutie extralymfatického tkaniva (priamym prerastaním z postihnutej lymfatickej uzliny alebo v tesnom anatomickom vzťahu), ktoré je liečiteľné (obsiahnuteľné) rádioterapiou. Medzi lymfatické tkanivá patria LU, slezina, týmus, Waldeyerov oblúk, apendix, Peyerove plaky.
**** B-symptómy: nevysvetlená horúčka > 38 °C; profúzne nočné potenie; nevysvetlená strata hmotnosti > 10 % v priebehu posledných 6 mesiacov.

Zdroj: [16]

Závažnosť a symptómy

Prvou manifestáciou HL býva nebolestivé zväčšenie lymfatických uzlín (LU). Približne 70 % – 80 % pacientov má zväčšené krčné alebo supraklavikulárne LU. Takmer 2/3 pacientov majú postihnuté vnútrohrudné LU, čo spôsobuje pocit tlaku za hrudnou kosťou, dráždivý kašeľ, dýchavičnosť, palpitácie a bolesť hrudníkovej chrbtice. Typické je aj nočné potenie, horúčky nad 38 °C a chudnutie - tzv. B-symptómy. V pokročilých štádiách bývajú B-symptómy prítomné u 50 % pacientov. K menej častým príznakom HL patrí pruritus kože, únava a bolesť postihnutých LU po vypití alkoholu [13, 18].

Na určenie štádia ochorenia sa využíva Cotswoldská modifikácia Ann Arbor štádiovacieho systému (Tabuľka 2). Na základe analýzy Lymfómnej skupiny Slovensko z roku 2018 podloženej údajmi o 328 pacientov s HL malo v čase

určenia diagnózy štádium I - 10 %, II - 47 %, III - 22 % a štádium IV - 21 % pacientov [19]. Samotné klinické štádium vo väčšine prípadov však nie je dostatočným prognostickým ukazovateľom, preto sa pri stratifikácii pacientov využívajú prognostické indexy, napríklad EORTC [13].

HL je vo väčšine prípadov vyliečiteľné ochorenie. Ide o najlepšie liečiteľné zhubné ochorenie v dospelom veku. V závislosti od štádia a rizikových faktorov sa vylieči 85 % – 95 % pacientov. Päťročné prežívanie je pre lokalizovaný HL 82 % – 94 % a pre pokročilý HL 71 % – 86 % [19, 20].

Tabuľka 2: Cotswoldská modifikácia Ann Arbor štádiovacieho systému (revidovaná Lugano klasifikácia z roku 2014)

Štádium	Popis
I	Postihnutie 1 oblasti LU <i>alebo</i> 1 extralymfatického orgánu (IE)
II	Postihnutie 2 a viacerých oblastí LU na tej istej strane bránice <i>alebo</i> štádium I a II s postihnutím susedného extralymfatického orgánu (IIE) vrátane postihnutia 1 <i>alebo</i> viacerých oblastí LU na tej istej strane bránice
II “bulky”	Štádium II s masívnym „bulky“ postihnutím*
III	Postihnutie viacerých oblastí LU <i>alebo</i> orgánov na oboch stranách bránice, ktoré môže byť sprevádzané postihnutím sleziny (IIIS)
IV	Difúzne <i>alebo</i> viacpočetné postihnutie extranodálnych oblastí
E	Priame extranodálne rozšírenie z LU <i>alebo</i> jedno izolované miesto extranodálnej choroby
A	Bez celkových B-symptómov
B	Prítomné B-symptómy: teploty > 38 °C, profúzne nočné potenie <i>a/alebo</i> úbytok hmotnosti o > 10% v priebehu posledných 6 mesiacov

Tučným písmom vyznačené štádiá v predmetnej indikácii.

*Bulky postihnutie - masa uzlín vo veľkosti ≥ 10 cm

Zdroj: [1]

3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)

3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Európske odporúčania ESMO z roku 2026 [21]

Podľa odporúčaní Európskej spoločnosti pre lekársku onkológiu (ESMO, z angl. European Society for Medical Oncology) závisí výber liečby pokročilých štádií cHL v prvej línii od veku pacienta (Obrázok 2). Pri pacientoch do 60 rokov sú preferované režimy BrECADD (brentuximab vedotín + etopozid + cyklofosamid + doxorubicín + dakarbazín + dexametazón) a Nivo-AVD (nivolumab + doxorubicín + vinblastín + dakarbazín). Pri pacientoch starších ako 60 rokov výber režimu závisí od posúdenia lekára. Preferovaný je režim Nivo-AVD (nivolumab + doxorubicín + vinblastín + dakarbazín), pacienti vo veľmi dobrej kondícii môžu byť liečení režimom BrECADD. V čase vydania ESMO odporúčaní nebol Nivo schválený EMA v hodnotenej indikácii.

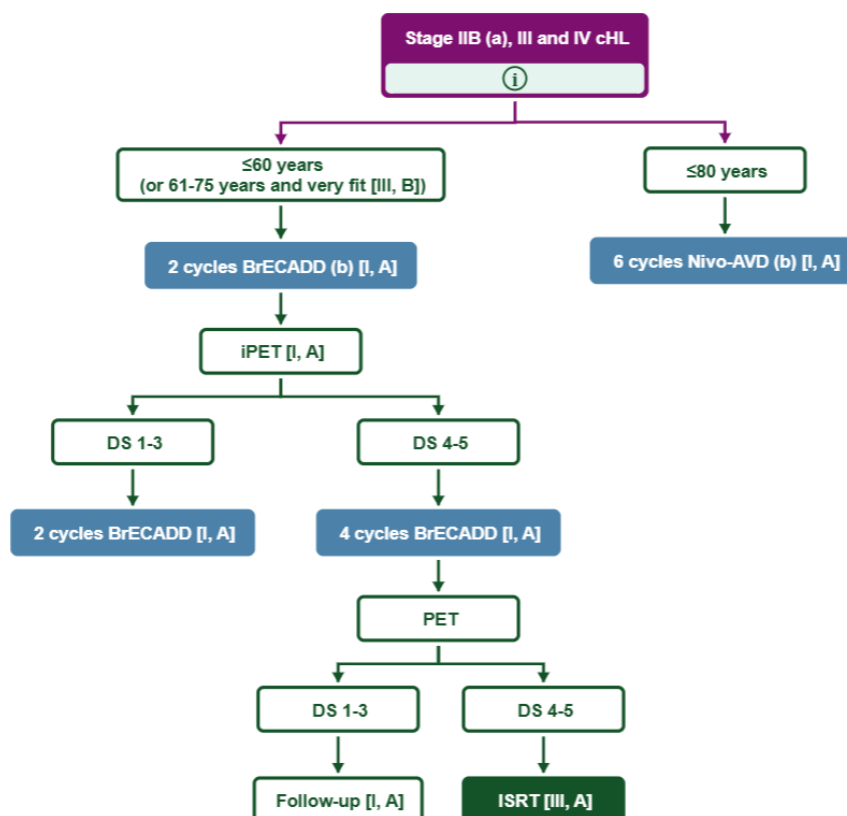
Súčasťou terapeutického režimu BrECADD je priebežné vyšetrenie pozitronovou emisnou tomografiou (PET, z angl. positron emission tomography) kombinované s počítačovou tomografiou (CT, z angl. computed tomography) po dvoch cykloch chemoterapie, na základe ktorého sa pomocou Deauville skóre (DS) posúdi metabolická aktivita tumoru [21]. DS je päťbodová stupnica určená stupňom vychytávania ^{18}F -FDG (izotopom ^{18}F značená fludeoxyglukóza) tumorom [22]. Pacient po dvoch liečebných cykloch absolvuje PET/CT vyšetrenie a na základe DS pokračuje v liečbe buď dvoma *alebo* štyrmi liečebnými cyklami. Po absolvovaní 6 cyklov BrECADD pacienti s pozitívnym PET vyšetrením a DS skóre 4 – 5 môžu absolvovať rádioterapiu postihnutého miesta (ISRT, z angl. involved site radiotherapy).

V prípade, že režim BrECADD nie je vhodný, podáva sa režim A-AVD (doxorubicín + brentuximab vedotín + vinblastín + dakarbazín)⁸. Medzi štandardné možnosti liečby pacientov mladších ako 60 rokov patrí aj liečba ABVD (doxorubicín + bleomycín + vinblastín + dakarbazín) a režim eBEACOPDac (eskalovaný bleomycín + etopozid + doxorubicín + cyklofosamid + vinkristín + prednizón + dakarbazín).

⁸ V rámci medzinárodných odporúčaní ESMO a NCCN uvedený ako BV-AVD.

Odporúčania pre liečbu NLPHL nie sú na ESMO dostupné, avšak pri odporúčaníach pre liečbu cHL z roku 2018 je uvedené, že liečba pacientov s NLPHL je identická ako liečba pacientov cHL, okrem štádia IA bez rizikových faktorov [23].

Obrázok 2: ESMO odporúčania pre liečbu pokročilého cHL



Zdroj: [21]

Americké odporúčania NCCN z roku 2026 [24]

Podľa odporúčaní **NCCN** (Národná onkologická sieť, z angl. National Comprehensive Cancer Network) je v pokročilých štádiách preferovaným režimom Nivo-AVD alebo BrECADD, v niektorých prípadoch je vhodný A-AVD alebo ABVD.

Odporúčania NCCN považujú za pokročilé ochorenie HL v štádiách III a IV, v súlade s klasifikáciou rizikových skupín podľa EORTC. ESMO a slovenské národné odporúčania vychádzajú z klasifikácie podľa GHSG (Obrázok 1). Vzhľadom na to, že rozdelenie do rizikových skupín podľa ESMO a slovenských postupov je v súlade navrhovaným indikačným obmedzením (IO), považujeme ich za relevantné.

3.2.2 Klinická prax na Slovensku

Podľa Stratégie liečby pacientov s pokročilým cHL od **Lymfómovej skupiny Slovensko** (LySk) [25] z roku 2020 (Obrázok 3, Obrázok 4) je v 1. línii pacientom do 60 rokov odporúčaná liečba režimami ABVD, eBEACOPP (eskalovaný bleomycín + etopozid + doxorubicín + cyklofosfamid + vinkristín + prokarbazín + prednizón). Režim A-AVD v čase publikovania stratégie nebol v predmetnej indikácii kategorizovaný v Zozname kategorizovaných liekov (ZKL), LySk však tento režim uvádza ako budúcu alternatívu liečby. Liečba pacientov v pokročilých štádiách je rozdelená podľa Medzinárodného prognostického skóre (IPS, z angl. International Prognostic Score).

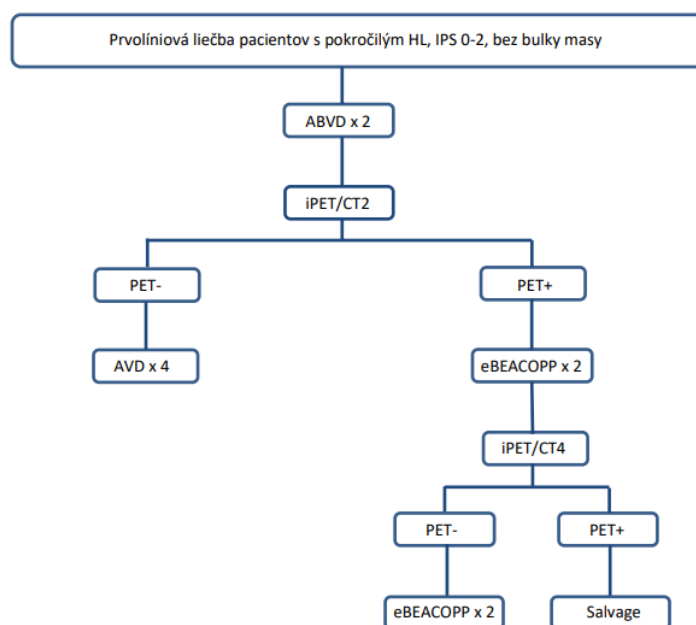
Pacienti v IPS 0 – 2 dostávajú dva cykly liečby ABVD, následne absolvujú PET vyšetrenie. Pri negatívnom výsledku vyšetrenia sa s ohľadom na riziko pľúcnej toxicity bleomycínu a nejednoznačný prínos tohto lieku podávajú

pacientom ďalšie 4 cykly AVD (liečebný režim ABVD bez bleomycínu). V prípade pozitívneho výsledku PET vyšetrenia pokračujú dvoma cyklami eBEACOPP. Po ďalšom PET vyšetrení absolvujú v prípade negatívneho výsledku ďalšie dva cykly liečby režimom eBEACOPP, v prípade pozitívneho výsledku nasleduje záchranná (tzv. salvage) chemoterapia. Liečba režimom eBEACOPP vyžaduje dobrú spoluprácu pacienta, dostupnosť akútnej zdravotnej starostlivosti a dostatočné skúsenosti s manažmentom febrilnej neutropénie, či iných komplikácií prechodného útlmu krvotvorby.

Pacienti s IPS 3 – 7 sú v prvej línii liečeni dvoma cyklami eBEACOPP, po ktorom nasleduje PET/CT vyšetrenie. V prípade negatívneho výsledku vyšetrenia pokračujú pacienti v liečbe buď ďalšími dvoma cyklami eBEACOPP, v prípade príznakov pľúcnej toxicity bleomycínu môžu byť pacienti s ohľadom na nejednoznačný liečebný prínos tohto lieku ďalej liečení štyrmi cyklami AVD. V prípade pozitívneho PET vyšetrenia po nasledujú ďalšie dva cykly eBEACOPP. Následne pacienti absolvujú ďalšie PET/CT vyšetrenie, na základe ktorého v prípade negatívneho výsledku pokračujú ešte dvoma cyklami liečbou eBEACOPP alebo v prípade pozitívneho výsledku záchrannou chemoterapiou, prípadne autológnu transplantáciu krvotvorných buniek (ASCT, z angl. autologous stem cell transplant).

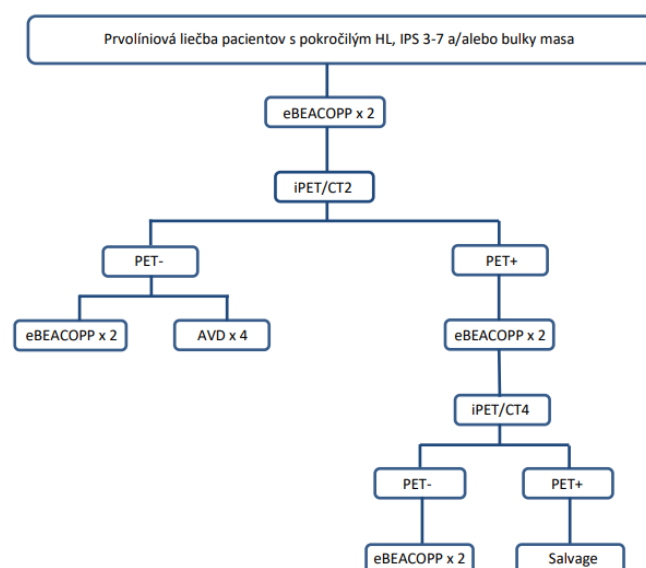
Liečba pacientov s NLPHL sa pri pokročilých štádiách lieči rovnako ako CHL na základe odporúčaní ESMO.

Obrázok 3: Stratégia liečby pacientov s HL s IPS 0 – 2



Zdroj: [25]

Obrázok 4: Stratégia liečby pacientov s HL s IPS 3-7



Zdroj: [25]

Stratégia liečby pacientov s pokročilým cHL z roku 2020 nebola aktualizovaná. V roku 2024 však bol publikovaný článok Hodgkinov lymfóm od autorov stratégie liečby pacientov s pokročilým HL, ktorý okrem iného obsahuje aj protokoly liečby pacientov s cHL [8]. Na základe tejto publikácie je preferovaný režim A-AVD s priebežným PET/CT vyšetrením, ktoré nie je povinné. Ďalšími liečebnými režimami sú BrECADD a Nivo-AVD, ktoré nie sú v súčasnosti hrazené z verejného zdravotného poistenia (VZP).

3.3. Opis intervencie (B0001)

Terapeutický režim BrECADD

Kombinovaný terapeutický režim pozostávajúci zo 6 liečiv: brentuximab vedotín (Br) + etopozid (E) + cyklofosfamid (C) + doxorubicín (A) + dakarbazín (D) + dexametazón (D).

Liečivo brentuximab vedotín (Br):

- Brentuximab vedotín je konjugát lieku-protilátky, zložený z CD30-riadenej monoklonálnej protilátky (rekombinantný chimerický imunoglobulín G1 (IgG1), produkovaný technológiou rekombinantnej DNA na vaječníkových bunkách čínskeho škrečka), kovalentne viazaný na antimikrotubulárne činidlo auristatín E (MMAE) [35].
- Br sa má v režime BrECADD podávať intravenóznou infúziou počas 30 minút v dávke 1,8 mg/kg každé 3 týždne po dobu až 6 cyklov. Pre všetkých dospelých pacientov s predtým neliečeným HL, ktorí dostávajú kombinovanú liečbu s brentuximab vedotínom, sa na začiatku 5. dňa každého cyklu musí podať primárna profylaxia s podporou rastového faktora (G-CSF). Počas celého trvania chemoterapie sa musí 3x/týždeň podávať profylaxia antibiotikami [35].

Liečivo etopozid (E):

- Cytostatikum zo skupiny rastlinných alkaloidov, konkrétne ide o derivát podofylotoxínu [26].
- V kombinácii BrECADD sa odporúča etopozid podávať pomocou pomalej intravenózne infúzie v dávke 150 mg/m² 1. - 3. deň každého 21-dňového cyklu [1].

Liečivo cyklofosfamid (C):

- Cytostatikum, ktoré patrí medzi alkylačné látky. [27].

- V indikácii HL ako súčasť kombinácie BrECADD sa cyklofosamid podáva intravenózne v dávke 1 250 mg/m² 1. deň každého 21-dňového cyklu [1].
- Na základe údajov poisťovní o úhradách liekov nad rámec kategorizácie evidujeme použitie lieku podľa osobitných prípadov úhrad v zmysle § 88 Zákona č. 363/2011 Z. z. [28, 29].

Liečivo doxorubicín (A, adriamycín):

- Doxorubicín je fermentačný produkt huby *Streptomyces peucetius* a patrí do skupiny antracyklínových antibiotík s antineoplastickými vlastnosťami [30].
- V kombinácii BrECADD je odporúčaná dávka doxorubicínu 40 mg/m² podávaná intravenózne 1. deň každého 21-dňového cyklu [1].

Liečivo dakarbazín (D):

- Dakarbazín je alkylačné cytostatikum [31].
- Dakarbazín je v indikácii HL ako súčasť kombinácie BrECADD podávaný intravenózne v dávke 250 mg/m² 2. a 3. deň každého 21-dňového cyklu [1].
- Na základe údajov poisťovní o úhradách liekov nad rámec kategorizácie evidujeme použitie lieku podľa osobitných prípadov úhrad v zmysle § 88 Zákona č. 363/2011 Z. z. [28, 29, 32].

Liečivo dexametazón (D):

- Dlhodobo pôsobiaci glukokortikoid so zanedbateľnými sodík zadržiavajúcimi vlastnosťami. Má mať protizápalové, antialergické, antipyretické a imunosupresívne účinky [33].
- V kombinácii BrECADD u pacientov s HL sa dexametazón podáva perorálne v dávke 40 mg 1. – 4. deň každého 21-dňového cyklu [1].
- Na základe údajov poisťovní o úhradách liekov nad rámec kategorizácie evidujeme použitie lieku podľa osobitných prípadov úhrad v zmysle § 88 Zákona č. 363/2011 Z. z. [32].

3.4. Registrácia technológie (A0020)

Adcetris aktuálne nemá status lieku určeného na ojedinelé ochorenia (orphan). Nejde o liek na inovatívnu liečbu (z angl. advanced therapy medicinal product, ATMP) [34].

Aktuálne znenie indikácie v SPC pre liek Adcetris [35]:

1. Hodgkinov lymfóm (HL)

- ADCETRIS je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečeným CD30+ Hodgkinovým lymfómom (HL) v III. alebo IV. štádiu v kombinácii s doxorubicínom, vinblastínom a dakarbazínom (AVD).
- ADCETRIS je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečeným CD30+ HL v štádiu IIB s rizikovými faktormi, III. alebo IV. štádiu v kombinácii s etopozidom, cyklofosfamidom, doxorubicínom, dakarbazínom, dexametazónom (BrECADD).
- ADCETRIS je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s CD30+ HL so zvýšeným rizikom recidívy alebo progresie po transplantácii autológnych kmeňových buniek (autologous stem cell transplant, ASCT).
- ADCETRIS je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s relabovaným alebo refraktérnym CD30+ HL:
 - po ASCT, alebo
 - po najmenej dvoch predchádzajúcich liečbach, ak ASCT alebo multiagentná chemoterapia neprichádza do úvahy.

2. Systémový anaplastický veľkobunkový lymfóm (sALCL)

- ADCETRIS v kombinácii s cyklofosfamidom, doxorubicínom a prednizónom (CHP) je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečeným systémovým anaplastickým veľkobunkovým lymfómom (sALCL).
- ADCETRIS je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s relabovaným alebo refraktérnym sALCL.

3. Kožný T-bunkový lymfóm (CTCL)

- ADCETRIS je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s CD30+ kožným T-bunkovým lymfómom (cutaneous T-cell lymphoma, CTCL) po aspoň jednej predchádzajúcej systémovej liečbe.

3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Adcetris je v súčasnosti na Slovensku kategorizovaný v indikáciách [36]:

- na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečeným CD30+ Hodgkinovým lymfómom (HL) v IV. štádiu v kombinácii s doxorubicínom, vinblastínom a dakarbazínom (AVD),
- na liečbu dospelých pacientov s relabovaným alebo refraktérnym CD30+ Hodgkinovým lymfómom (HL) po transplantácii vlastných kmeňových buniek (ASCT) alebo po najmenej dvoch predchádzajúcich liečbach, ak ASCT alebo multiagentná chemoterapia neprichádza do úvahy,
- na liečbu dospelých pacientov s CD30+ HL so zvýšeným rizikom recidívy alebo progresie choroby po ASCT,
- na liečbu dospelých pacientov s relabovaným alebo refraktérnym systémovým anaplastickým veľkobunkovým lymfómom (SALCL),
- na liečbu dospelých pacientov s CD30+ kožným T-bunkovým lymfómom (CTCL) po aspoň jednej predchádzajúcej systémovej liečbe,
- v kombinácii s cyklofosfamidom, doxorubicínom a prednizónom (CHP) na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečeným SALCL v súlade so Súhrnom charakteristických vlastností lieku.

Hradená liečba sa môže indikovať v Národnom onkologickom ústave, Bratislava, vo Východoslovenskom onkologickom ústave, a. s. Košice, na Klinike hematológie a onkohematológie Univerzitnej nemocnice L. Pasteura, Košice, na Hematologickom oddelení Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica a na Klinike hematológie a transfuziológie Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského, Martin.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

NIHO liek Adcetris hodnotilo v indikácii liečby dospelých pacientov s predtým neliečeným CD30+ Hodgkinovým lymfómom (HL) v IV. štádiu v kombinácii s doxorubicínom, vinblastínom a dakarbazínom (AVD) ako hodnotenie č. 45/2023 vydané 12/2023. Následne DR predložil aktualizovaný FER v súvislosti s ukončením orphan statusu pre liek Adcetris. Hodnotenie bolo po dohode s Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) aktualizované formou dodatku 01/2025 [37].

DR má s MZ SR uzatvorenú zmluvu o podmienkach úhrady lieku (z angl. managed entry agreement, MEA). Úhrada za liek Adcetris na základe dodatku č. 1 k MEA zmluve je vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu vo výške ■■■ % z maximálnej ceny lieku vo verejnej lekární v ZKL platnom k 08/2026 vo výške 2 731,41 €.

Na základe údajov poisťovní o úhradách liekov nad rámec kategorizácie neevidujeme použitie lieku podľa osobitných prípadov úhrad v zmysle § 88 Zákona č. 363/2011 Z. z. [28, 29, 32].

3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

Požadované IO, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Hradená liečba sa môže indikovať na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečeným CD30+ Hodgkinovým lymfómom (HL) v štádiu IIB s rizikovými faktormi, III. alebo IV. štádiu v kombinácii s etopozidom, cyklofosfamidom, doxorubicínom, dakarbazínom, dexametazónom (BrECADD).“

Hradená liečba sa môže indikovať:

- v Národnom onkologickom ústave, Bratislava,
- vo Východoslovenskom onkologickom ústave, a. s. Košice,
- na Klinike hematológie a onkohematológie Univerzitnej nemocnice L. Pasteura, Košice,
- na Hematologickom oddelení Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica
- na Klinike hematológie a transfuziológie Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského, Martin

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Návrh preskripčného obmedzenia: HEM (hematológ), ONK (onkológ)

Navrhovaná maximálna cena vo verejnej lekární je 2 778,61 € za balenie lieku ADCETRIS 50 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok plc ifc 1x50 mg (liek. inj.skl.) pre vyššie uvedenú indikáciu. Navrhovaná maximálna cena vychádza z úradne určenej ceny. DR žiada plnú úhradu zdravotnej poisťovne. DR vo svojej žiadosti nenavrhuje zľavu a žiada o úhradu za balenie lieku vo výške 2 778,61 €.

3.7. Relevantné komparátory (B0001)

NIHO považuje v hodnotenej indikácii za relevantné komparátory režimy eBEACOPP, ABVD a A-AVD. Uvedené komparátory sú v súlade s návrhom DR. Výber komparátorov je však spojený s neistotou. Zastúpenie jednotlivých režimov v súčasnosti používaných v 1. línii v predmetnej indikácii bolo získané na základe expertných odhadov odborníkov, ktoré v rámci žiadosti poskytol DR. Reálnu spotrebu nie je možné overiť dátami od NCZI, keďže liečivá, ktoré sú súčasťou uvedených režimov, sa užívajú aj pri liečbe iných ochorení resp. v neskorších líniiach liečby.

Diskusia k výberu relevantných komparátorov

- DR v rámci žiadosti predložil prieskum medzi odborníkmi z hematológie a onkohematológie zo všetkých 5 špecializovaných pracovísk, ktoré liečia pacientov s HL. Na základe tohto prieskumu sa v klinickej praxi na liečbu pacientov využívajú režimy ABVD, eBEACOPP a A-AVD, pričom všetky tieto režimy majú relevantné zastúpenie v liečbe ochorenia (Tabuľka 3).
- Uvedené režimy sú v súlade s národnými aj ESMO odporúčaniami. ESMO odporúčania uvádzajú, že v prípade, že režim BrECADD nie je vhodný, režim A-AVD predstavuje preferovanú možnosť. V prípade, že liečba brentuximab vedotínom nie je dostupná, je preferovaný režim ABVD. Národná stratégia liečby uvádza režimy ABVD a eBEACOPP ako preferované režimy, pričom spomína režim A-AVD ako budúcu možnosť liečby (v čase publikovania stratégie nebol na Slovensku kategorizovaný).
- Podľa oslovených klinických odborníkov sa na liečbu pacientov s HL používajú režimy ABVD, A-AVD a BEACOPP.

Tabuľka 3: Podiel zastúpenia liečebných režimov pri pacientoch s CD30+ HL v pokročilých štádiách v 1. línii

Liečebný režim	Podiel pacientov
ABVD (doxorubicín + bleomycín + vinblastín + dakarbazín)	
eBEACOPP (bleomycín + etopozid + doxorubicín + cyklofosfamid + vinkristín + prokarbazín + prednizón)	
A-AVD (brentuximab vedotín + doxorubicín + vinblastín + dakarbazín)	
BrECADD (brentuximab vedotín + etopozid + cyklofosfamid + doxorubicín + dakarbazín + dexametazón)	
SPOLU	

Zdroj: [38]

Terapeutický režim eBEACOPP

Kombinovaný terapeutický režim pozostávajúci zo siedmych liečiv: eskalovaný bleomycín (B) + etopozid (E) + doxorubicín (A) + cyklofosfamid (C) + vinkristín (O, oncovin) + prokarbazín (P) + prednizón (P).

Liečivo bleomycín (B):

- Cytostatické antibiotikum, je to zmes štruktúrne príbuzných, zásaditých, vo vode rozpustných, glykopeptidových antibiotík s cytostatickým účinkom [39].
- Bleomycín sa podáva v režime eBEACOPP intravenózne 8. deň 21 dňového cyklu v dávke 10 mg/m² [1].
- Liek nie je zaradený do ZKL, je hrađený nad rámec kategorizácie [28, 29, 32].

Liečivo etopozid (E):

- Etopozid sa podáva v režime eBEACOPP intravenózne 1. - 3. deň každého 21-dňového cyklu v dávke 200 mg/m² [1].

Liečivo doxorubicín (A):

- Doxorubicín sa podáva v režime eBEACOPP intravenózne 1. deň 21 dňového cyklu v dávke 35 mg/m² [1].

Liečivo cyklofosfamid (C):

- Cyklofosfamid sa podáva v režime eBEACOPP intravenózne 1. deň 21 dňového cyklu v dávke 1 250 mg/m² [1].

Liečivo vinkristín (O, oncovin):

- Patrí medzi Vinca alkaloidy s mechanizmom účinku inhibície tvorby mikrotubúl [40].
- Vinkristín sa podáva v režime eBEACOPP intravenózne 8. deň 21 dňového cyklu v dávke 1,4 mg/m².

- Liek nie je na Slovensku registrovaný, jeho použitie je povolené MZ prostredníctvom skupinového povolenia na neregistrované lieky [41], je hrađený nad rámec kategorizácie [28, 32].

Liečivo prokarbazín (P):

- Prokarbazín je alkalycké cytostatikum [42].
- Prokarbazín sa podáva v režime eBEACOPP perorálne v 1. - 7. deň 21 dňového cyklu v dávke 100 mg/m².
- Prokarbazín nie je registrovaný na Slovensku, ale niektoré zariadenia na Slovensku majú povolenie na jeho terapeutické použitie [41].

Liečivo prednizón (P):

- Nefluorovaný syntetický glukokortikoid na systémovú terapiu. Má mať predovšetkým antiflogistické, antifibroplastické, antiedematózne, antialergické, imunosupresívne a antiproliferatívne účinky [36, 43].
- Prednizón sa podáva v režime eBEACOPP perorálne v 1. - 14. deň 21 dňového cyklu v dávke 40 mg/m².
- Prednizón je na Slovensku kategorizovaný bez indikačného obmedzenia [36].

Terapeutický režim ABVD

Kombinovaný terapeutický režim pozostávajúci zo štyroch liečiv: doxorubicín (A), bleomycín (B), vinblastín (V), dakarbazín (D). Liečivá sa v rámci režimu ABVD podávajú v 1. a 15. deň každý 28-dňový cyklus počas maximálne 6 cyklov.

Liečivo doxorubicín (A):

- Doxorubicín sa podáva v režime ABVD intravenózne v dávke 25 mg/m² intravenóznou formou.

Liečivo bleomycín (B):

- Bleomycín sa podáva v režime ABVD v dávke 10 U/m² intravenóznou formou.

Liečivo vinblastín (V):

- Patrí medzi Vinca alkaloidy, ktoré sa viažu na konce mikrotubúl a spôsobujú ich depolymerizáciu [44].
- Vinblastín sa podáva v režime ABVD v dávke 6 mg/m² intravenóznou formou.
- Liek nie je na Slovensku registrovaný, jeho použitie je povolené MZ prostredníctvom skupinového povolenia na neregistrované lieky [41], je hrađený nad rámec kategorizácie [28, 32].

Liečivo dakarbazín (D):

- Dakarbazín sa podáva v režime ABVD v dávke 375 mg/m² intravenóznou formou.

Terapeutický režim A-AVD

Kombinovaný terapeutický režim pozostávajúci zo štyroch liečiv: brentuximab vedotín (A), doxorubicín (A), vinblastín (V), dakarbazín (D). A-AVD sa podáva v 1. a 15. deň každý 28 dňový cyklus maximálne počas 6 cyklov.

Liečivo brentuximab vedotín (A):

- Brentuximab vedotín sa podáva v režime A-AVD v dávke 1,2 mg/kg intravenóznou formou.

Liečivo doxorubicín (A):

- Doxorubicín sa podáva v režime A-AVD v dávke 25 mg/m² intravenóznou formou.

Liečivo vinblastín (V):

- Vinblastín sa podáva v režime A-AVD v dávke 6 mg/m² intravenóznou formou.

Liečivo dakarbazín (D):

- Dakarbazín sa podáva v režime A-AVD v dávke 375 mg/m² intravenóznou formou.

3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, NIHO nepovažuje za relevantné komparátory režimy **Nivo-AVD**, **BEACOPD** (modifikovaný BEACOPP - s nahradením prokarbazínu menej toxickým dakarbazínom), ktorý je nevhodný u pacientov v nad 60 rokov, **AVD** (liečebný režim ABVD bez bleomycínu) a **COPP** (cyklofosfamid + vinkristín + prokarbazín + prednizón).

- Podľa ESMO odporúčaní je Nivo – AVD preferovanou prvolíniovou liečbou pokročilého HL u pacientov vo veku od 60 – 80 rokov. Nivolumab nie je v tejto indikácii schválený EMA a režim Nivo-AVD nie je v súčasnosti na Slovensku kategorizovaný v predmetnej indikácii a nemáme informácie o tom, že by sa používal nad rámec SPC, preto ho za komparátor nepovažujeme.
- Podľa ESMO odporúčaní má režim BEACOPD nízku kvalitu dôkazu. Vzhľadom na to, že liečivá, ktoré sú súčasťou režimu, sa užívajú aj v iných liečebných indikáciách, nevieme overiť jeho spotrebu podľa dostupných dát. V prieskume dodaného DR nemá tento režim relevantné zastúpenie v slovenskej klinickej praxi, odborníčka A ho medzi komparátormi uvádza bez odhadovaného zastúpenia v liečbe, odborníci B a C ho medzi používanými režimami neuvádzajú. Predpokladáme jeho nízke zastúpenie v liečbe pacientov, preto ho za komparátor nepovažujeme.
- Režim COPP sa má podľa národných postupov používať v liečbe pacientov starších ako 60 rokov a pacientov so závažnými sprievodnými ochoreniami [5]. Jeho spotrebu nevieme podľa dostupných dát overiť. Podľa prieskumu dodaného DR nemá relevantné zastúpenie v slovenskej klinickej praxi, odborníčka A ho medzi liečebnými režimami uvádza, bez percentuálneho zastúpenia, odborníci B a C ho neuvádzajú. Vzhľadom na to, že nie je súčasťou medzinárodných odporúčaní, predpokladáme jeho nízke zastúpenie v liečbe pacientov v predmetnej indikácii a nepovažujeme ho za komparátor.

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie v mortalite?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu s ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?

4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti

Nižšie uvádzame prehľad klinických dôkazov predložených držiteľom registrácie (DR), ktoré považujeme za relevantné pre účely tohto hodnotenia (Tabuľka 4). Klinické štúdie vstupujúce do nepriameho porovnania sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 5).

Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Názov štúdie	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT02661503	HD21	BrECADD	eBEACOPP	740:742	ukončená
NCT02661503	HD21, fáza II*	BrECADD	-	85	ukončená

* jednoramenná štúdia fázy II – realizovaná ako kohorta v rámci štúdie HD21 pre pacientov nad 60 rokov

Zdroj: [1, 45, 46, 47]

Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií vstupujúcich do nepriameho porovnania

NCT	Názov štúdie	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT02661503	HD21	BrECADD	eBEACOPP	740:742	ukončená
NCT02661503	HD21, fáza II*	BrECADD	-	85	ukončená
NCT01712490	ECHOLON-1	A-AVD	ABVD	1 334	ukončená

* jednoramenná štúdia fázy II – realizovaná ako kohorta v rámci štúdie HD21 pre pacientov nad 60 rokov

Zdroj: [1, 45, 46, 48, 49]

4.1.1 Základná charakteristika

HD21, fáza III – kohorta do 60 rokov

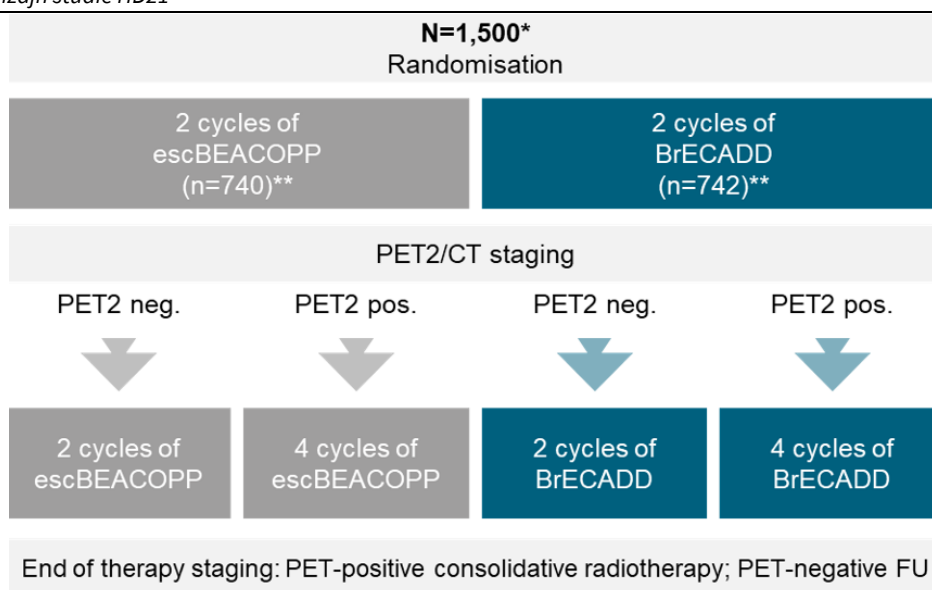
HD21 je randomizovaná, multicentrická, otvorená štúdia fázy III, porovnávajúca účinnosť a bezpečnosť terapeutického režimu BrECADD voči eBEACOPP u pacientov s predtým neliečeným pokročilým CD30+ HL (Obrázok 5). Do štúdie boli zaradení novodiagnostikovaní dospelí pacienti do veku 60 rokov v pokročilých štádiách HL podľa Ann Arbor definície (Tabuľka 2) na základe rizikových faktorov podľa GHSG, to znamená v štádiu II s B symptómami a jedným alebo oboma rizikovými faktormi veľkej mediastinálnej masy (bulky postihnutie), a štádia III/IV. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 do ramien BrECADD a eBEACOPP a stratifikovaní na základe geografického regiónu, veku (mladší a starší ako 45 rokov), IPS (0 – 2 alebo 3 – 7) a pohlavia. Pacienti a skúšajúci neboli zaslepení voči podávanej liečbe, výsledky boli vyhodnotené nezávislým hodnotiacim tímom.

Pacienti v ramene s intervenciou dostávali brentuximab vedotín v dávke 1,8 mg/kg do maximálnej dávky 180 mg intravenózne v 1. deň cyklu, etopozid v dávke 150 mg/m² intravenózne v 1. – 3. deň cyklu, cyklofosfamid v dávke 1 250 mg/m² intravenózne v 1. deň cyklu, doxorubicín v dávke 40 mg/m² intravenózne v 1. deň cyklu, dakarbazín v dávke 250 mg/m² intravenózne v 2. – 3. deň cyklu a dexametazón v dávke 40 mg perorálne v 1. – 4. deň cyklu.

Pacienti v ramene eBEACOPP dostávali eskalované dávky etopozidu v dávke 200 mg/m² v 1. – 3. deň cyklu intravenózne, doxorubicín v dávke 35 mg/m² v 1. deň cyklu intravenózne, cyklofosamid v dávke 1 250 mg/m² v 1. deň cyklu intravenózne, a štandardné dávky bleomycínu v dávke 10 mg/m² v 8. deň cyklu intravenózne, vinkristínu v dávke 1,4 mg/m² v 8. deň cyklu intravenózne a prokarbazín v dávke 100 mg/m² v 1. – 7. deň cyklu perorálne a prednizón v dávke 40 mg/m² počas 1. – 14. dňa cyklu perorálne.

V oboch ramenách trval liečebný cyklus 21 dní. Odpoveď na liečbu bola hodnotená pomocou PET alebo CT vyšetrení, ktoré boli podstúpili pacienti po prvých dvoch cykloch liečby v každom ramene. Pacienti s negatívnym PET dostali ďalšie 2 cykly liečby, pacienti s pozitívnym výsledkom PET dostali ďalšie 4 cykly liečby. Pozitivita PET vyšetrenia sa určovala podľa Deauvilleho skóre (skóre 4 alebo vyššie). Pre pacientov s PET-pozitívnym výsledkom po ukončení chemoterapie bola odporúčaná konsolidatívna rádioterapia.

Obrázok 5: Dizajn štúdie HD21



*18 pacientov vo veku do 60 rokov bolo vylúčených z ITT populácie.

**Po prvých 2 cykloch liečby v každom ramene pacienti podstúpili interim PET2/CT vyšetrenie a nález sa hodnotil podľa tzv. Deauville skóre (DS). Za PET negatívny nález sa považovalo DS 1 - 3. Za PET pozitívny nález sa považovalo DS 4 - 5.

Zdroj: [1]

HD21, fáza II – kohorta od 60 rokov

Išlo o jednoramennú, nerandomizovanú, multicentrickú, otvorenú klinickú štúdiu fázy II, ktorá bola realizovaná ako kohortová časť medzinárodnej štúdie HD21. V tejto kohorte bola skúmaná účinnosť, kvalita života a bezpečnosť režimu BrECADD u pacientov s predtým neliečeným pokročilým HL vo veku 61 – 75 rokov.

Dávkovanie bolo rovnaké ako v kohorte pacientov do 60 rokov v rámci fázy III, liečebný cyklus trval 21 dní. Granulocytové kolónie stimulujúci faktor (G-CSF, z angl. Granulocyte Colony-stimulating factor) boli podávané ako povinná primárna profylaxia na prevenciu neutropénie a profylaxia chinolónovými antibiotikami počas neutropénie bola podľa protokolu odporúčaná. V prípade výskytu závažných, dlhodobých alebo opakovaných AE boli liečebné dávky znižované.

Pacientom v kohorte sa podával režim BrECADD v dĺžke 4 alebo 6 cyklov s ohľadom na výsledky PET vyšetrenia. Na základe týchto vyšetrení skúšajúci podľa Deauvilleho skóre určovali, či pacient podstúpi 4 alebo 6 cyklov. Pre pacientov s PET-pozitívnym výsledkom po ukončení chemoterapie bola odporúčaná konsolidatívna rádioterapia.

Výsledky boli analyzované deskriptívne bez formálneho testovania hypotéz. Údaje o tejto kohorte pacientov vstupujú do nepriameho porovnania voči režimom ABVD a A-AVD, nevstupujú do porovnania s režimom eBEACOPP.

Nepriame porovnanie

DR porovnával účinnosť režimu BrECADD voči komparátorom ABVD a A-AVD prostredníctvom nepriameho porovnania založeného na individuálnych údajoch pacientov (IPD). Údaje pre rameno BrECADD boli získané na

základe patientskych dát zo spojenej kohorty pozostávajúcej z pacientov liečených BrECADD v randomizovanej štúdií fázy III HD21 (pacienti vo veku ≤ 60 rokov) a pacientov zo samostatnej kohorty jednoramennej štúdie HD21 (fáza II) u pacientov vo veku 61–75 rokov, ktoré sú popísané vyššie. Údaje pre ramená komparátorov (ABVD a A-AVD) boli prevzaté zo štúdie ECHELON-1.

ECHELON-1 je randomizovaná, dvojramenná, otvorená štúdia fázy III, ktorá skúmala účinok liečebného režimu A-AVD voči režimu ABVD. Pacienti a skúšajúci neboli zaslepení voči tomu, akú liečbu pacient podstúpil, na priebeh štúdie dohliadal nezávislý výbor pre monitorovanie údajov a bezpečnosti a nezávislý hodnotiaci výbor. Štúdia zahŕňala predtým neliečených dospelých pacientov s HL v štádiu III a IV podľa Ann Arbor klasifikácie. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1, stratifikácia prebehla na základe pohlavia, veku, etnickej príslušnosti a geografického regiónu, štádia ochorenia, výkonnostného stavu podľa ECOG a IPS, počtu postihnutých extranodálnych oblastí pri diagnóze a prítomnosti B-symptómov. Spolu bolo randomizovaných 1 334 pacientov. Pacienti v ramene A-AVD dostávali brentuximab vedotín v dávke 1,2 mg/kg, 25 mg/m² doxorubicínu, 6 mg/m² vinblastínu a 375 mg/m² dakarbazínu. V ramene ABVD dostávali pacienti 25 mg/m² doxorubicínu, 10 U/m² bleomycínu, 6 mg/m² vinblastínu a 375 mg/m² dakarbazínu. Liečba bola podávaná počas 6 cyklov, ktoré trvali 28 dní.

Nepriame porovnanie účinnosti režimu BrECADD voči ABVD a A-AVD bolo vykonané porovnaním Kaplan-Meierových (KM) kriviek. Na porovnanie KM kriviek bol použitý štatistický log-rank test a pomer rizík prežívania bol vypočítaný pomocou Coxovej regresie. DR v nepriamom porovnaní použil IPD z oboch štúdií. Voči režimu ABVD porovnáva účinnosť v subpopulácii pacientov v III. a IV. štádiu ochorenia, voči režimu A-AVD v subpopulácii pacientov v IV. štádiu ochorenia.

Vo výzve na opravu č. 1 sme DR vyzvali na dodanie technického reportu nepriameho porovnania účinnosti kombinácie BrECADD voči komparátorom ABVD a A-AVD v súlade vyhláškou č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach FER a Metodickéj príručky k danej vyhláške. Požadovali sme plné znenie nepriameho porovnania, vrátane metodiky a všetkých príloh, pre účel overenia metodickej kvality a rizík skreslenia. DR sa v odpovedi na výzvu vyjadril, že predložený farmakoekonomický rozbor (FER) poskytnutý v rámci žiadosti obsahuje celý popis vykonaných nepriamych porovnaní, ktorý má DR k dispozícii a nedodal žiadnu ďalšiu dokumentáciu.

4.1.2 Hodnotené ukazovatele

Mortalita

OS (celkové prežívanie, z angl. overall survival) je celkové prežívanie pacientov definované ako čas od randomizácie po smrť z akejkoľvek príčiny. OS bolo v rámci štúdií HD21 a ECHELON-1 sekundárnym ukazovateľom.

PFS (prežívanie bez progresie, z angl. progression free survival) je čas od randomizácie do progresie, relapsu alebo úmrtia, podľa toho, čo nastane skôr (podľa hodnotenia skúšajúceho s následným centrálnym posúdením).

PFS bol koprímárnym cieľom štúdie HD21. Prvým koprímárnym cieľom bolo preukázanie superiority liečby režimom BrECADD voči režimu eBEACOPP znížením morbidít súvisiacej s liečbou (TRMB, z angl. treatment related morbidity). Po preukázaní superiority v TRMB sa mohlo pristúpiť k hodnoteniu non-inferiority v účinnosti prostredníctvom PFS. Non-inferiorita v PFS na liečbe BrECADD voči eBEACOPP sa preukázala rozdielom v PFS o najmenej 6 percentuálnych bodov po 5 rokoch s HR < 1,69 pre BrECADD voči eBEACOPP. Po splnení tohto cieľa mali byť dodatočne vykonané analýzy na preukázanie superiority BrECADD voči eBEACOPP [45, 50].

V rámci štúdie ECHELON-1 bolo primárnym ukazovateľom modifikované PFS (mPFS), definované ako čas od randomizácie do prvého výskytu progresie, nekompletnej odpovede na liečbu, začiatku následnej liečby alebo úmrtia, podľa toho, čo nastane skôr. Štandardné PFS definované ako čas od randomizácie do prvého výskytu progresie alebo úmrtia, podľa toho, čo nastane skôr, bolo vyhodnocované prostredníctvom exploratívnych analýz [51, 52].

Vo výzve na opravu č. 1 sme požadovali upraviť nepriame porovnanie a aktualizovať farmakoekonomický model (FEM) vzhľadom na rozdielnú definíciu ukazovateľa PFS v štúdií HD21 a ECHELON-1. DR sa v odpovedi na výzvu vyjadril, že predloženom nepriamom porovnaní boli zo štúdie ECHELON-1 použité dáta v parametri PFS podľa štandardnej definície bez ďalšej úpravy. DR potvrdil, že definície pre všetky hodnotené ukazovatele boli v oboch štúdiách, ktoré vstupujú do nepriameho porovnania, rovnaké.

Kvalita života

EORTC QLQ-C30 (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire) je dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou. Dotazník má 30 otázok, ktoré sa venujú hodnoteniu zdravia pacienta za uplynulý týždeň. Pacienti hodnotia svoj stav v doménach týkajúcich sa fyzického, emocionálneho, kognitívneho, sociálneho a funkčného zdravia a symptómy a dôsledky ako únava, nevoľnosť/vracanie, bolesť, nespavosť, dýchavičnosť, strata chuti do jedla, zápcha, hnačka, finančné dôsledky [53]. Klinicky významné zlepšenie kvality života predstavuje 10-bodové zvýšenie na hodnotiacej škále dotazníka [1].

EORTC QLQ-CIPN20 je doplnkový modul k dotazníku EORTC QLQ-C30 zameraný špecificky na hodnotenie prejavov periférnej neuropatie, ako závažnej neurotoxicity indukovanej chemoterapiou. 20-položkový dotazník je rozdelený na 3 podškály: citlivosť v dôsledku poškodenia senzorických nervov, pohybové problémy v dôsledku poškodenia motorických nervov a problémy s riadením (inerváciou) vnútorných orgánov pomocou autonómnych nervov. Pacienti zaznamenávajú symptómy za posledný týždeň a každá položka sa hodnotí na 4-bodovej škále od 1 do 4. Vyššie skóre indikuje závažnosť, resp. zhoršenie symptómov [1, 54].

EORTC QLQ-FA12 je doplnkový modul k dotazníku EORTC QLQ-C30 zameraný špecificky na hodnotenie únavy, ako typického symptómu u pacientov s hematologickými malignitami. 12-položkový dotazník je rozdelený na 3 hlavné podškály pozostávajúce z hodnotenia fyzickej únavy (4 položky), emočnej únavy (4 položky) a kognitívnej únavy (3 položky). Posledná položka slúži na vyhodnotenie dopadu únavy na denné aktivity a sociálne fungovanie. FA12 skóre sa hodnotí na stupnici od 0 do 100; vyššie skóre znamená zlepšenie [1, 55].

4.1.3 Populácia

Inklúzne a exklúzne kritériá

HD21, fáza III – kohorta do 60 rokov

Do štúdie HD21 boli zaradení pacienti vo veku 18 – 60 rokov s predtým neliečeným pokročilým cHL podľa Ann Arbor klasifikácie, a teda v klinickom štádiu IIB s veľkou mediastinálnou masou a/alebo extranodálnym postihnutím, a v štádiách III a IV. Pacienti mali normálnu funkciu orgánov hodnotenú prostredníctvom koncentrácie leukocytov, úrovne bilirubínu, klírensu kreatínu a hemoglobínu, výkonnostný stav u pacientov podľa ECOG bol 0 – 2.

Do štúdie neboli zaradení pacienti s iným onkologickým ochorením najmenej 5 rokov pred randomizáciou, pacienti, ktorí v minulosti podstúpili chemoterapiu alebo rádioterapiu, pacienti s cerebrálnym/meningeálnym ochorením, periférnou neuropatiou, so zníženou funkciou pľúc alebo srdca, pacienti s NLPHL, s potvrdenou HIV infekciou alebo aktívnou hepatitídou B a C, a tehotné ženy [51].

HD21, fáza II – kohorta nad 60 rokov

V rámci jednoramennej časti štúdie HD21 boli zaradení pacienti vo veku 61 – 75 rokov v novodiagnostikovaným pokročilým cHL, ostatné inklúzne kritériá sa zhodovali s kritériami kohorty pacientov mladších ako 60 rokov. Do štúdie neboli zaradení pacienti s ochorením, ktoré môže zamedziť podávanie liečby podľa protokolu, pacienti s NLPHL, pacienti s iným onkologickým ochorením najmenej 5 rokov pred randomizáciou, pacienti, ktorí v minulosti podstúpili chemoterapiu alebo rádioterapiu, pacienti, ktorí dlhodobo užívali kortikosteroidy alebo protinádorovú liečbu, pacienti s periférnou neuropatiou alebo psychiatrickým ochorením, ktoré by mohlo zamedziť ukončeniu liečby podľa protokolu [50].

Nepriame porovnanie

Ako uvádzame vyššie v časti 4.1.1, DR nedodal metodiku výberu štúdií výberu štúdií zaradených do nepriameho porovnania, ani technický report opisujúci jeho realizáciu. Z predloženého farmakoekonomického rozboru vyplýva, že do nepriameho porovnania boli zaradené údaje zo štúdie HD21, opísanej vyššie, a zo štúdie ECHELON-1.

ECHELON-1

Do štúdie ECHELON-1 boli zaradení pacienti s predtým neliečeným pokročilým CD30+ cHL v štádiu III a IV. Pacienti boli vo veku 18 – 83 rokov s výkonnostným stavom podľa ECOG 0 – 2. Do štúdie neboli zaradení pacienti s NLPHL, s cerebrálnym/meningeálnym ochorením, vrátane progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie, so senzoricou alebo motorickou periférnou neuropatiou, pacienti, ktorí boli liečení imunosupresívnou chemoterapiou, rádioterapiou alebo akoukoľvek imunoterapiou menej ako 12 týždňov od začatia liečby v rámci štúdie. Do štúdie ďalej neboli zaradení pacienti s pozitívnym testom na HIV a hepatitídu B a C [52].

Opis populácie

Obrázok 6: Charakteristika populácie do 60 rokov (vľavo) a nad 60 rokov (vpravo) v štúdii HD21

	eBEACOPP (n=740)	BrECADD (n=742)
Median age, years	31 (24–42)	31 (24–42)
Age group, years		
18–19	31 (4%)	27 (4%)
20–29	287 (39%)	292 (39%)
30–39	199 (27%)	212 (29%)
40–49	112 (15%)	92 (12%)
50–60	111 (15%)	119 (16%)
Sex		
Male	419 (56%)	419 (56%)
Female	321 (44%)	323 (44%)
Race		
White	672 (91%)	680 (92%)
Asian	13 (2%)	11 (1%)
Black	2 (<1%)	0
Other or unknown	53 (7%)	51 (7%)
Ann Arbor stage		
Ila	0	2 (<1%)
Ilb	117/739 (16%)	115 (16%)
IIla	132/739 (18%)	129 (17%)
IIlb	156/739 (21%)	164 (22%)
IVa	112/739 (15%)	104 (14%)
IVb	222/739 (30%)	228 (31%)
ECOG performance status		
0	517/735 (70%)	508/739 (69%)
1	200/735 (27%)	220/739 (30%)
2	18/735 (2%)	11/739 (1%)
Risk factors		
Large mediastinal mass	235/735 (32%)	253/739 (35%)
Extranodal involvement	175/735 (24%)	202/739 (27%)
Involvement of 3 or more nodal areas	655/735 (89%)	667/739 (90%)
High erythrocyte sedimentation rate	470/709 (66%)	481/708 (68%)
International Prognostic Score		
0–1	175 (24%)	195 (26%)
2–3	395 (53%)	390 (53%)
4–7	170 (23%)	157 (21%)

AU - Austrália; CIRS-G – Kumulatívna hodnotiacia škála ochorenia (z angl. Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric); ECOG - Východná kooperatívna onkologická skupina (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group); IPS – medzinárodné prognostické skóre (z angl. International Prognostic Score); NZ – Nový Zéland; SD – štandardná odchýlka (z angl. standard deviation).

Zdroj: [45, 46]

Podobnosť populácií v nepriamom porovnaní bola posudzovaná porovnaním vybraných východiskových charakteristík pacientov (pohlavie, vek, štádium ochorenia podľa Ann Arbor, výkonnostný stav ECOG, IPS a prítomnosť B-symptómov) pomocou chí-kvadrát testu a Studentovho t-testu. DR nepoužil žiadnu metódu prevažovania alebo iného štatistického vyváženia populácií.

V rámci nepriameho porovnania BrECADD voči ABVD boli v ramene liečby režimom BrECADD vybraní pacienti zo štúdie HD21, vrátane populácie z jednoramennej kohorty pacientov starších ako 60 rokov s pokročilým HL v štádiu IIB s rizikovými faktormi, III a IV. V ramene ABVD boli pacienti zo štúdie ECHELON-1 vo veku 18 - 83 rokov s pokročilým HL v štádiu III a IV (Tabuľka 6).

Vo výzve na opravu sme požadovali vylúčiť z nepriameho porovnania voči komparátoru ABVD pacientov v štádiu IIB a upravené výsledky aplikovať vo FEM a modeli dopadu na rozpočet (BIM, z angl. budget impact analysis), keďže v ramene intervencie bolo 14,4 % pacientov v tomto štádiu, pričom v ramene s intervenciou neboli žiadni pacienti v tomto štádiu. DR v rámci odpovede na výzvu upravil populáciu tak, aby obsahovala iba pacientov v štádiu III a IV v oboch ramenách. DR nepoužil žiadnu metódu prevažovania alebo iného štatistického vyváženia populácií a nedodal ani údaje o základných charakteristikách novovzniknutej populácie.

Tabuľka 6: Charakteristiky pacientov zo štúdií HD21 a ECHELON-1, ktoré vstupujú do analýzy BrECADD a ABVD v pôvodnom porovnaní (pred výzvou na opravu)*

Východiskové charakteristiky		Štúdia HD21	Štúdia ECHELON- 1	p-hodnota (BrECADD, spojená kohorta vs ABVD)**
		BrECADD, spojená kohorta	ABVD	
		(n = 836)	(n = 670)	
Pohlavie, n (%)	muži	■	■	■
	ženy	■	■	
Vek, roky	priemer (SD)	■	■	■
	medián (min, max)	■	■	
Štádium ochorenia v čase diagnózy podľa Ann Arbor, n (%)	II	■	■	■
	III	■	■	
	IV	■	■	
	neznáme / chýbajúce	■	■	
ECOG PS, n (%)	0	■	■	■
	1	■	■	
	2	■	■	
	neznáme / chýbajúce	■	■	
IPS, n (%)	0-1	■	■	■
	2-3	■	■	
	4-7	■	■	
Prítomnosť B-symptómov, n (%)	áno	■	■	■
	nie	■	■	
	neznáme / chýbajúce	■	■	

*DR nedodal údaje o základných charakteristikách novovzniknutej populácie v odpovedi na výzvu na opravu

**Chí-kvadrát test nezávislosti, resp. Studentov t-test pre nezávislé vzorky

ABVD - doxorubicín, bleomycín, vinblastín, dakarbazín; BrECADD - brentuximab vedotín (liek ADCETRIS), etopozid, cyklofosamid, doxorubicín, dakarbazín, dexametazón; ECOG PS, výkonnostný stav podľa Eastern Cooperative Oncology Group; IPS, Medzinárodné prognostické skóre; SD, štandardná odchýlka

Zdroj: [1]

Pri nepriamom porovnaní režimov BrECADD voči A-AVD boli v rámci štúdií HD21 a ECHELON-1 vybraní do oboch ramien iba pacienti v klinickom štádiu IV, keďže A-AVD sa v súčasnosti na Slovensku používa na liečbu pacientov s HL v štádiu IV.

Tabuľka 7: Charakteristiky pacientov zo štúdií HD21 a ECHELON-1, ktoré vstupujú do analýzy BrECADD a A-AVD

Východiskové charakteristiky		Štúdia HD21	Štúdia ECHELON-1	p-hodnota (BrECADD, spojená kohorta vs A-AVD)*
		BrECADD, spojená kohorta	A-AVD	
		(n = 377)	(n = 425)	
Pohlavie, n (%)	muži	■	■	■
	ženy	■	■	
Vek, roky	priemer (SD)	■	■	■
	medián (min, max)	■	■	
Štádium ochorenia v čase diagnózy podľa Ann Arbor, n (%)	IV	■	■	■
ECOG PS, n (%)	0	■	■	■
	1	■	■	
	2	■	■	
IPS, n (%)	0-1	■	■	■
	2-3	■	■	
	4-7	■	■	
Prítomnosť B-symptómov, n (%)	áno	■	■	■
	nie	■	■	

* Chi-kvadrát test nezávislosti, resp. Studentov t-test pre nezávislé vzorky

A-AVD - brentuximab vedotín (liek ADCETRIS), doxorubicín, vinblastín, dakarbazín; BrECADD - brentuximab vedotín (liek ADCETRIS), etopozid, cyklofosamid, doxorubicín, dakarbazín, dexametazón; ECOG PS, výkonnostný stav podľa Eastern Cooperative Oncology Group; IPS, Medzinárodné prognostické skóre; SD, štandardná odchýlka

Zdroj: [1]

4.1.4 Čas analýzy dát

DR v rámci žiadosti dodal porovnanie BrECADD voči eBEACOPP na základe výsledkov štúdie HD21 fázy III s mediánom dĺžky sledovania 48 mesiacov (zber dát, DCO, z angl. data cut-off, 12/2023) [45]. Pre ukazovatele PFS a OS sú dostupné novšie výsledky z 5-ročnej analýzy s mediánom sledovania 60 mesiacov formou abstraktu [56].

DR dodal výsledky pre kohortu pacientov starších ako 60 rokov v rámci štúdie HD21 s mediánom dĺžky sledovania 23 mesiacov [46]. V 06/2026 boli publikované výsledky finálnej analýzy s mediánom dĺžky sledovania 34 mesiacov [57].

Pre nepriame porovnanie boli použité dáta zo štúdie HD21 fázy III s mediánom dĺžky sledovania 48 mesiacov (pacienti do 60 rokov), zo štúdie HD21 fázy II s mediánom dĺžky sledovania 23 mesiacov (kohorta pacientov vo veku 60 - 75 rokov) a zo štúdie ECHELON-1 s mediánom dĺžky sledovania pacientov 89 mesiacov s DCO 03/2023.

4.2. Výsledky účinnosti

4.2.1 Mortalita (D0001)

Celkové prežívanie (OS) [1, 45, 46, 56, 57]

KM dáta s mediánom sledovania 48 mesiacov pre porovnanie BrECADD voči komparátoru eBEACOPP sú dostupné nižšie (Obrázok 7) [45, 56]. Pri novšom DCO s mediánom sledovania 60 mesiacov je uvedené, že OS bolo na úrovni 98 % pre obe ramená, bez uvedenia CI a p-hodnoty [56].

Pri kohorte pacientov starších ako 60 rokov je dostupná 2-ročná a 3-ročná miera OS [46, 57].

KM dáta pre nepriame porovnanie BrECADD voči komparátorom ABVD (Obrázok 8) a A-AVD (Obrázok 9) sú dostupné nižšie. Výsledky v ukazovateli OS sú zhrnuté v tabuľke nižšie (Tabuľka 9).

Tabuľka 8: Výsledky OS režimu BrECADD zo štúdie HD21

HD21 – dospelí pacienti vo veku do 60 rokov		
Komparátor	BrECADD	eBEACOPP
4-ročná miera	98,6 % (95 % CI: 97,7 % – 99,5 %)	98,2 % (95 % CI: 97,2 – 99,3)
5-ročná miera	98 % (–)	98 % (–)
HD21 – dospelí pacienti vo veku nad 60 rokov		
2-ročná miera	90,8 % (95 % CI: 83,7 % – 98,0 %)	
3-ročná miera	85 % (95 % CI: 76 % – 94 %)	

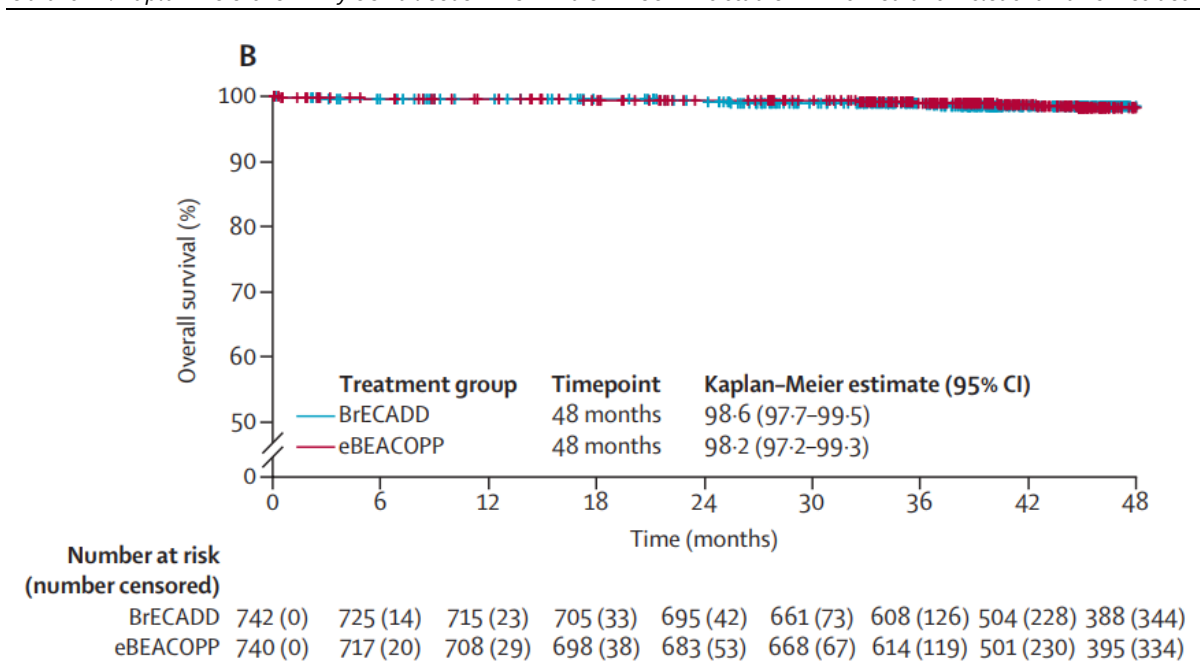
Zdroj: [45, 46, 56, 57]

Tabuľka 9: Výsledky OS režimu BrECADD z nepriameho porovnania

Komparátor	ABVD	A-AVD
HR		
p-hodnota		

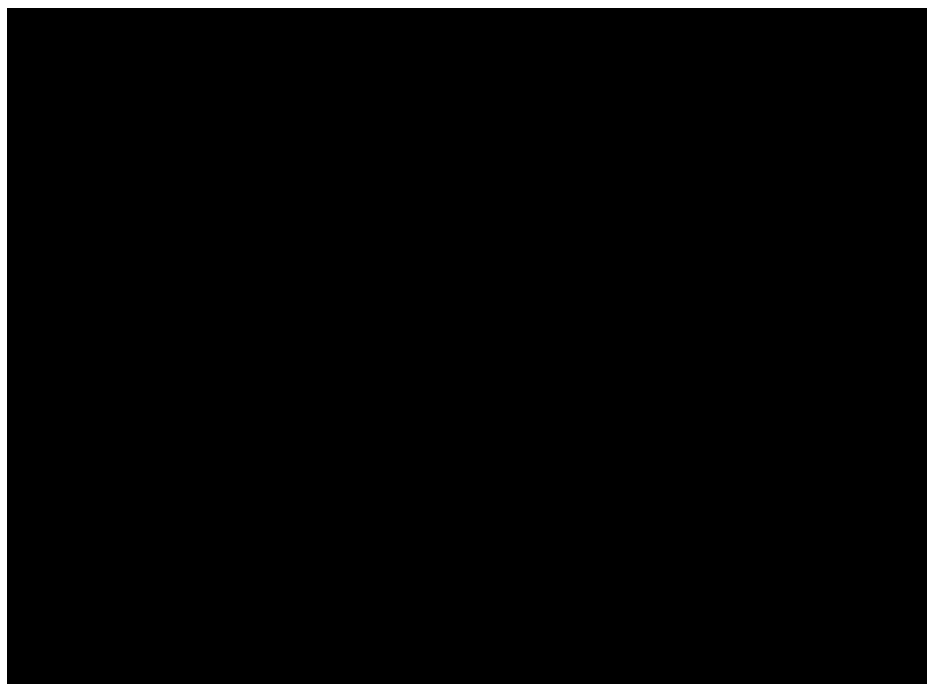
Zdroj: [1]

Obrázok 7: Kaplan-Meierove krivky OS na liečbe BrECADD a eBEACOPP zo štúdie HD21 s mediánom sledovania 48 mesiacov



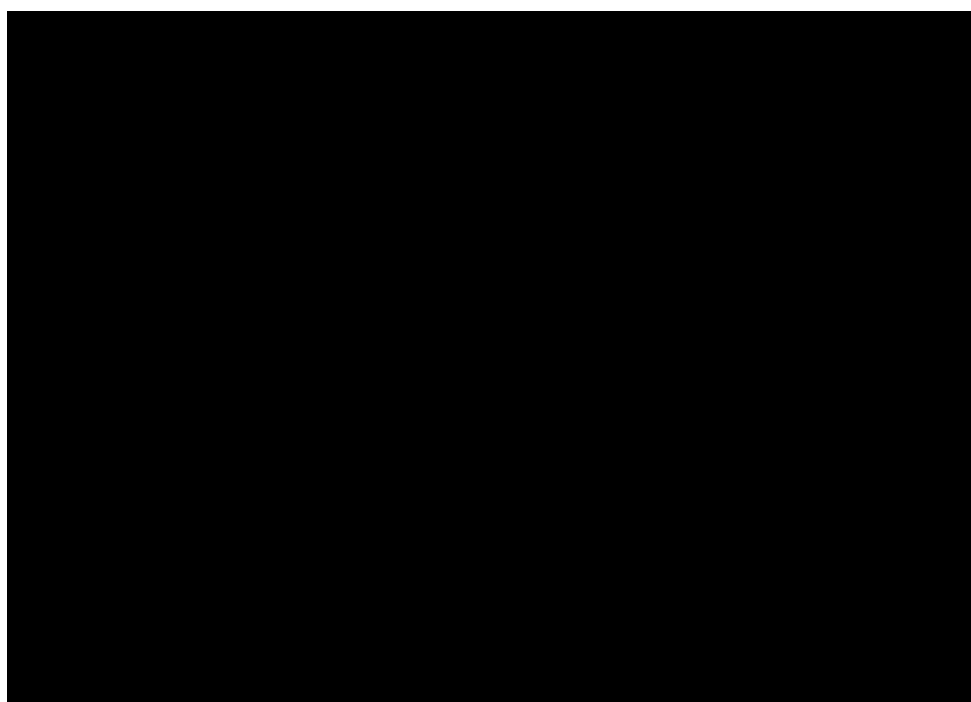
Zdroj: [45]

Obrázok 8: KM krivky OS na liečbe BrECADD a ABVD z nepriameho porovnania dodaného DR, aktualizované po výzve na opravu



Zdroj: [1]

Obrázok 9: KM krivky OS na liečbe BrECADD a A-AVD z nepriameho porovnania dodaného DR



Zdroj: [1]

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

KM dáta pri mediáne sledovania 48 mesiacov pre porovnanie BrECADD voči komparátoru eBEACOPP sú dostupné nižšie (Obrázok 10) [45]. Výsledky z finálnej analýzy sú uvedené v tabuľke (Tabuľka 10) [56]. KM dáta pre nepriame porovnanie BrECADD voči komparátorom ABVD (Obrázok 11) a A-AVD (Obrázok 12) a výsledky nepriameho

porovnania (Tabuľka 11) sú dostupné nižšie. Pri kohorte pacientov starších ako 60 rokov je dostupná 2-ročná a 3-ročná miera PFS, p hodnota chýba (Tabuľka 10) [46, 57].

Tabuľka 10: Výsledky PFS režimu BrECADD zo štúdie HD21

HD21 – dospelí pacienti vo veku do 60 rokov		
Medián sledovania	HR (95 % CI)	p-hodnota
48 mesiacov	0,66 (0,45 – 0,97)	p = 0,035
60 mesiacov	0,64 (0,44 – 0,93)	-
BrECADD (95 % CI)		
4-ročná miera	94,3 % (92,6 % – 96,1 %)	90,9 % (88,7 % – 93,1 %)
5-ročná miera	93,6 % (91,7 % – 95,5 %)	90,6 % (88,4 % – 92,8 %)
HD21 – dospelí pacienti vo veku nad 60 rokov		
2-ročná miera	91,5 % (95 % CI: 84,8 % – 98,2 %)	
3-ročná miera	83 % (95 % CI: 74 % – 93 %)	

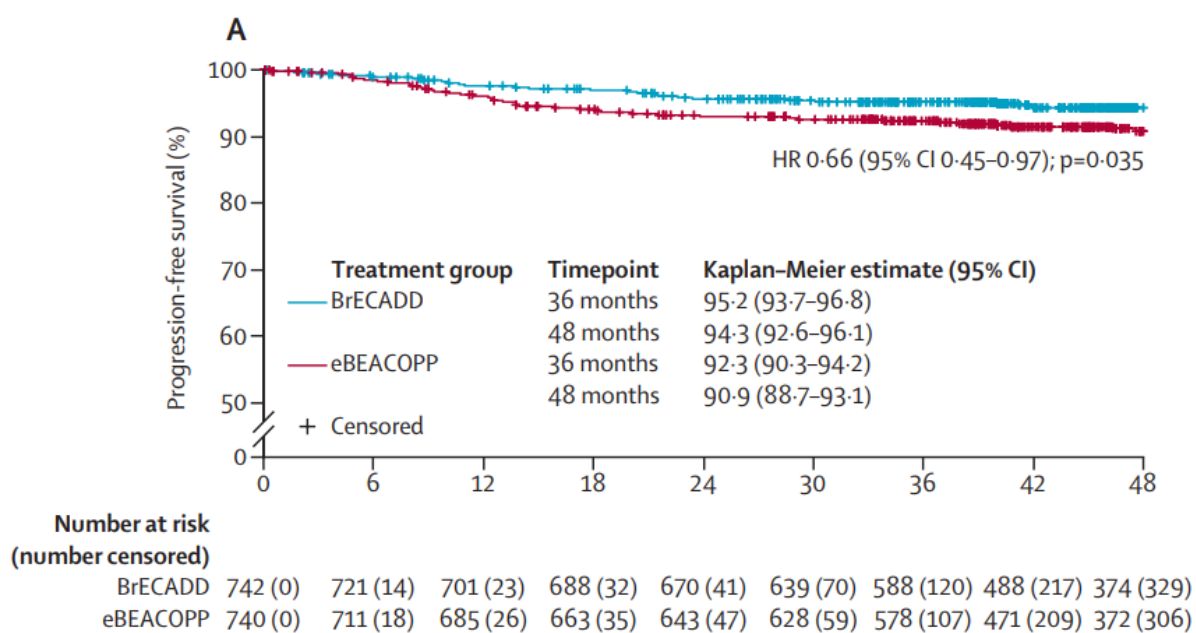
Zdroj: [45, 46, 56, 57]

Tabuľka 11: Výsledky PFS režimu BrECADD z nepriameho porovnania

Komparátor	ABVD	A-AVD
HR (95 % CI)		
p-hodnota		

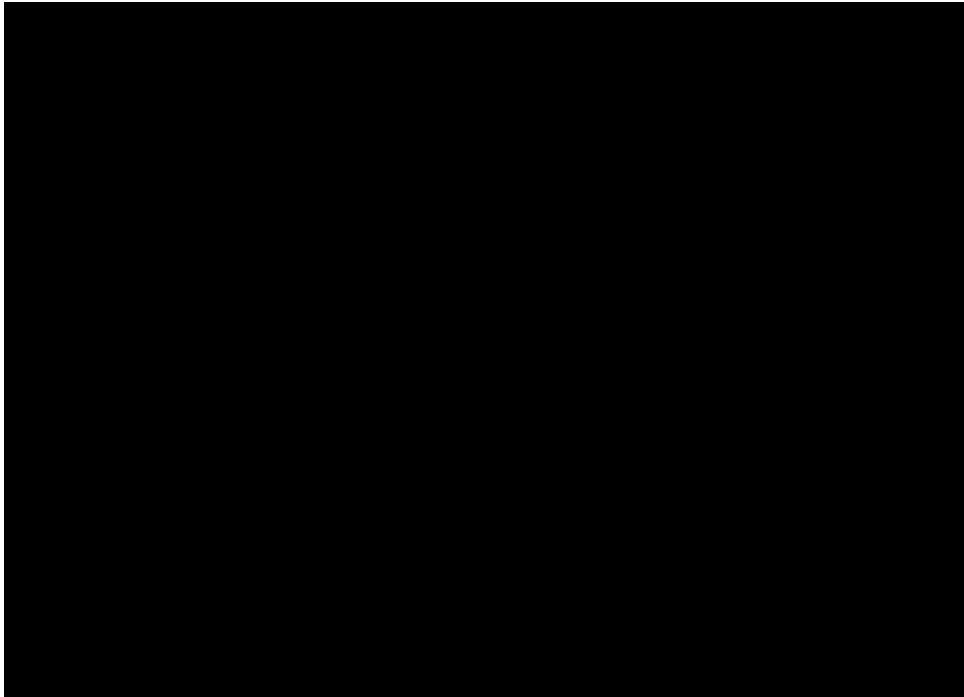
Zdroj: [1]

Obrázok 10: KM krivky PFS na liečbe BrECADD a eBEACOPP zo štúdie HD21



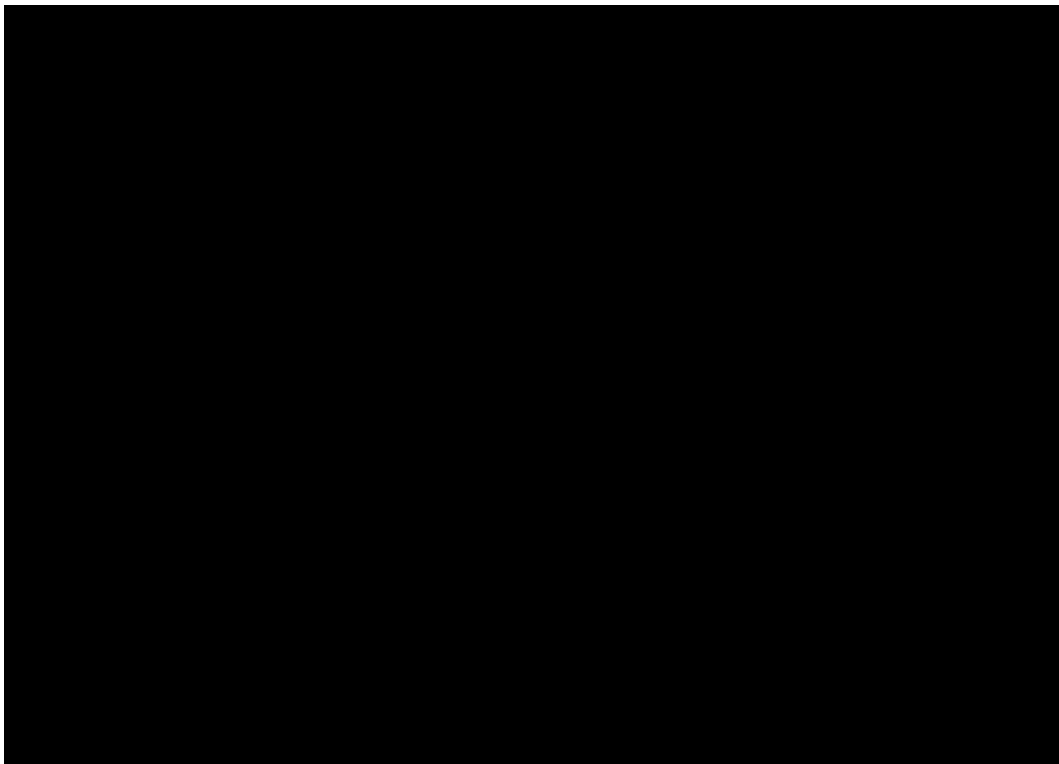
Zdroj: [45]

Obrázok 11: KM krivky PFS na liečbe BrECADD a ABVD z nepriameho porovnania dodaného DR, aktualizované po výzve na opravu



Zdroj: [1]

Obrázok 12: KM krivky PFS na liečbe BrECADD a A-AVD z nepriameho porovnania dodaného DR



Zdroj: [1]

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Údaje o kvalite života sú dostupné iba zo štúdie HD21. Komparatívne porovnanie kvality života je dostupné iba voči režimu eBEACOPP a to u pacientov mladších ako 60 rokov [58]. Pre pacientov starších ako 60 rokov sú reportované iba výsledky kvality života z jednoramennej štúdie [46]. DR v rámci nepriameho porovnania neporovnával kvalitu života pacientov liečených režimom BrECADD voči komparátorom ABVD a A-AVD.

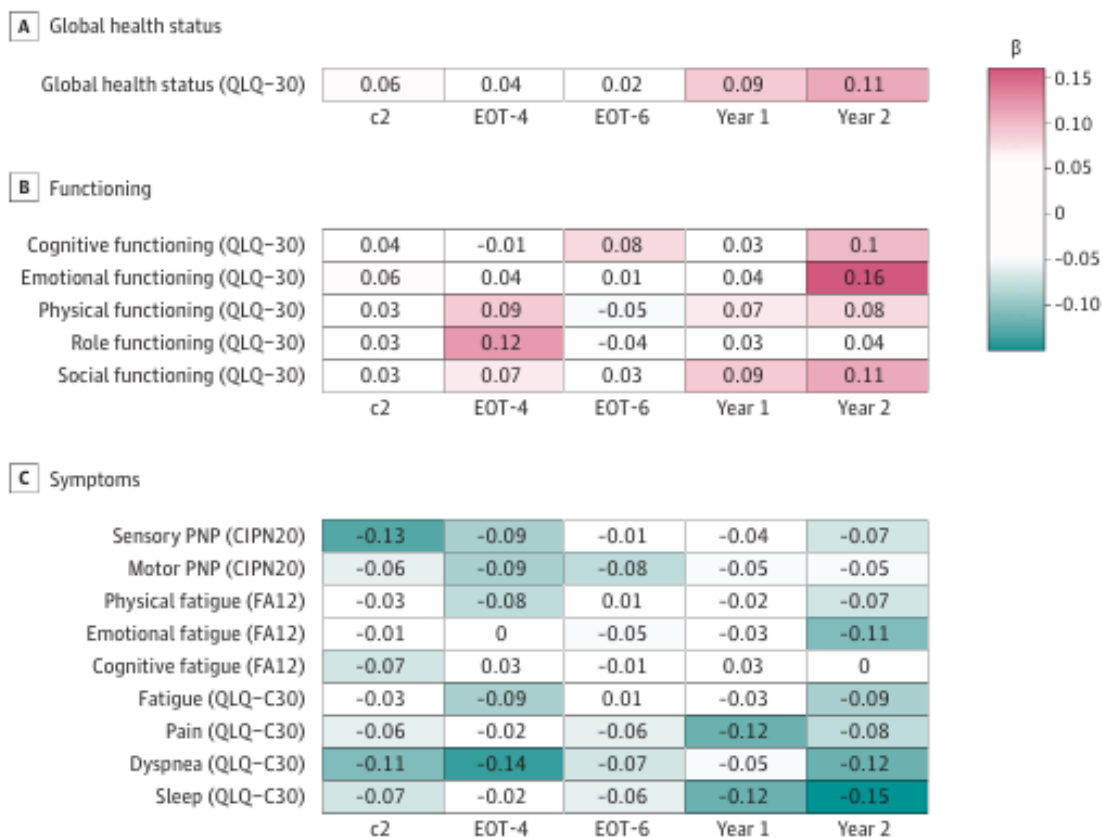
Pacienti v rámci štúdie HD21 vyplňali dotazník pred začiatkom liečby, po druhom a poslednom cykle liečby, a na konci rádioterapie, v prípade, že ju podstúpili v následnej línii. Pacienti vyplňali dotazník následne 12, 18 a 24 mesiacov od ukončenia liečby. Do hodnotenia kvality života bolo zapojených 917 pacientov.

Vplyv liečby BrECADD na kvalitu života sa v štúdii hodnotil pomocou viacnásobnej regresnej analýzy. Výsledky sa interpretujú ako štandardizovaný regresný koeficient (β) a ako p-hodnoty (Obrázok 13). Pri hodnotení celkového zdravotného stavu (GHS, z angl. Global health status) a fungovania (dotazník QLQ-C30) kladné hodnoty β znamenajú, že pacienti v ramene intervencie BrECADD dosahovali lepšie výsledky v porovnaní s režimom eBEACOPP, pri hodnotení prejavov symptómov súvisiacich s ochorením (moduly CIPN20 a FA12) to zobrazujú záporné hodnoty β .

Pacienti liečení intervenciou BrECADD dosahovali lepšie výsledky v rámci GHS, najmä po skončení liečby. Pri hodnotení symptómov dosahovali pacienti liečení intervenciou voči pacientom liečeným eBEACOPP lepšie hodnoty vo väčšine hodnotených oblastí.

Pri kohorte pacientov starších ako 60 rokov sa kvalita života vyhodnocovala prostredníctvom dotazníka QLQ-C30 ako zhoršenie/zlepšenie voči stavu pred začatím liečby. Pacienti vyplňali dotazník pred začatím liečby, po dvoch cykloch, na konci liečby a následne po 12 a 24 mesiacov od ukončenia liečby. Aspoň 1 dotazník vyplnilo iba 72 % pacientov. V analýze s mediánom sledovania 23 mesiacov významné zhoršenie (o viac ako 10 bodov) reportovali pacienti v 3/15 škálach, a to fyzické fungovanie, sociálne fungovanie a hnačka. Po jednom roku boli výsledky takmer vo všetkých škálach podobné.

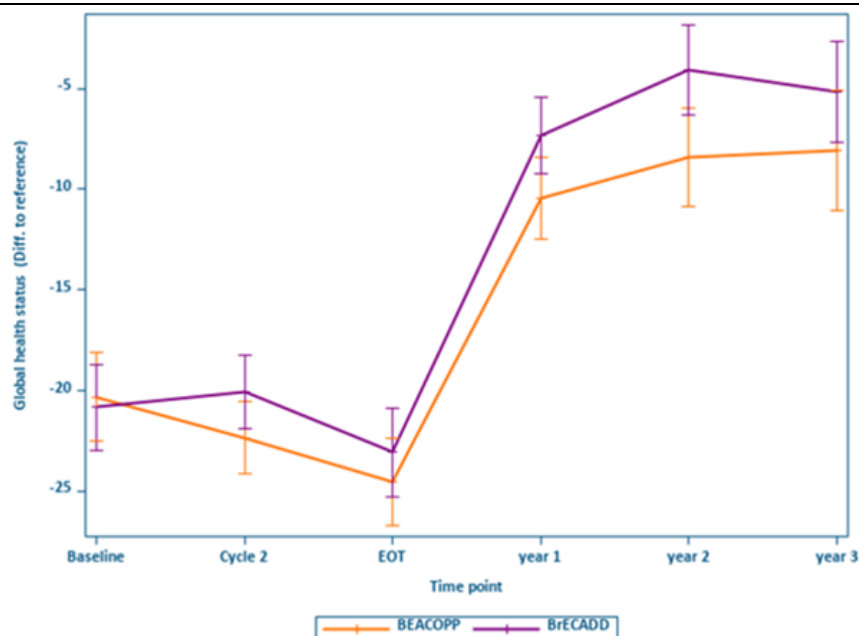
Obrázok 13: Výsledky hodnotenia kvality života v rámci štúdie HD21



*Pri dotazníku QLQ-C30 predstavujú kladné čísla lepšie výsledky pre BrECADD (modrá škála), pri dotazníkoch CIPN20 a FA12 predstavujú záporné čísla lepšie výsledky pre BrECADD (žltá škála)

Zdroj: [1, 58]

Obrázok 14: Vývoj skóre GHS v priebehu liečby režimom BrECADD a eBEACOPP



*Hodnotenie na začiatku liečby (baseline), po dvoch cykloch (cycle 2), po ukončení liečby (EOT, z angl. end of therapy) a po 1/2/3 rokoch (year 1/2/3)

Zdroj: [1]

4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Základná charakteristika štúdií

Výsledky pre ukazovatele bezpečnosti sú dostupné iba v porovnaní medzi intervenciou BrECADD a komparátorom eBEACOPP zo štúdie HD21, DR nedodal nepriame porovnanie bezpečnosti BrECADD voči komparátorom ABVD a A-AVD. Do hodnotenia bezpečnosti bola zahrnutá populácia pacientov, ktorí dostali aspoň jeden cyklus liečby (1 470 pacientov). Výsledky bezpečnosti pochádzajú z DCO s mediánom sledovania 48 mesiacov [45].

Hodnotené ukazovatele

Nežiaduca udalosť (AE, z angl. adverse event) je v klinickom skúšaní podľa definície platnej v EÚ [59] akýkoľvek škodlivý prejav u účastníka, ktorému sa podáva liek, ktorý nie je nevyhnutne zapríčinený touto liečbou.

Klasifikácia stupňa intenzity AE

Stupeň intenzity AE bol hodnotený podľa Spoločných terminologických kritérií pre AE v 5.0 (z angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) [60] Národného onkologického inštitútu (z angl. National Cancer Institute, NCI) na päťbodovej stupnici (stupeň 1 až 5):

- Stupeň 1: mierne AE. Bez príznakov alebo mierne príznaky, len klinické alebo diagnostické pozorovanie, intervencia nie je indikovaná.
- Stupeň 2: stredne ťažké AE. Indikovaný je minimálny, lokálny alebo neinvazívny zásah; obmedzenie aktivít každodenného života je veku primerané.
- Stupeň 3: ťažké AE alebo medicínsky významné AE, ale nie bezprostredne život ohrozujúce. Je indikovaná hospitalizácia alebo predĺženie hospitalizácie; vyskytuje sa znefunkčnenie alebo obmedzenie sebaobsluhy pri aktivitách každodenného života.
- Stupeň 4: život ohrozujúce AE. Indikovaný je urgentný zásah.
- Stupeň 5: smrť súvisiaca s AE.

Morbidita súvisiaca s liečbou (TRMB, z angl. treatment related morbidity) je definovaná ako AE orgánovej toxicity podľa bežnej terminológie kritérií AE (CTCAE, common terminology criteria of adverse events) 3. a 4. stupňa u pacientov liečených chemoterapiou, ktoré vedú k závažným a nezvratným poruchám a závažným hematologickým toxicitám 4. stupňa. Relevantná bola **nehematologická orgánová toxicita** podľa CTCAE stupňa 3 a 4 týkajúca sa srdcových porúch, gastrointestinálnych porúch (okrem vracania, nevoľnosti a mukozitídy), hepatobiliárnych porúch, porúch nervového systému, obličiek a močových ciest a respiračné, hrudné a mediastinálne poruchy, a **akútna hematologická toxicita**: anémia 4. stupňa, trombocytopenia 4. stupňa a infekcie 4. stupňa.

4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť v rámci štúdie HD21 zahŕňala všetkých pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku liečby. V oboch ramenách sa vyskytla aspoň nejaká AE u väčšiny pacientov, celkový výskyt TRMB bol nižší v ramene intervencie (42 %) oproti ramenu s komparátorom (59 %). Najčastejší dôvod na redukciiu podávanej dávky bola v ramene intervencie leukopénia (34 %) a v ramene komparátora trombocytopenia (23 %) [45].

V kohorte pacientov starších ako 60 rokov v rámci fázy II štúdie HD21 boli najčastejšie AE stupňa 3 a viac leukopénia (96 %), trombocytopenia (86 %), anémia (69 %) a febrilná neutropénia (55 %). 45 % pacientov bolo hospitalizovaných kvôli fibrálnej neutropénii a 8 % pacientov bolo hospitalizovaných v súvislosti s podaním liečby. V štúdii nebolo hlásené žiadne TRMB. U väčšiny pacientov sa kvôli výskytu AE znižovala odporúčaná dávka liečby na základe kritérií definovaných v protokole štúdie [46].

Tabuľka 12: Výskyt AE v štúdii HD21

	BrECADD (n = 738)		eBEACOPP (n = 732)	
	Akékoľvek	Stupeň ≥ 3	Akékoľvek	Stupeň ≥ 3
Hematologické nežiaduce udalosti				
Anémia	705 (96 %)	220 (30 %)	718 (98 %)	432 (59 %)
Trombocytopenia	638 (86 %)	407 (55 %)	682 (93 %)	530 (72 %)

Leukopénia/neutropénia	690 (93 %)	641 (87 %)	717 (98 %)	691 (94 %)
Febrilná neutropénia	194 (28 %)	193 (28 %)	144 (21 %)	141 (21 %)
Infekcie v dôsledku neutropénie	358 (49 %)	150 (20 %)	335 (46 %)	138 (19 %)
Nehematologické nežiaduce udalosti				
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	153 (21 %)	21 (3 %)	135 (18 %)	9 (1 %)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	395 (54 %)	58 (8 %)	328 (45 %)	32 (4 %)
Poruchy pečene a žlčových ciest	172 (23 %)	37 (5 %)	148 (20 %)	23 (3 %)
Periférna senzorická neuropatia	287 (39 %)	10 (1 %)	360 (49 %)	17 (2 %)
Periférna motorická neuropatia	28 (4 %)	3 (< 1 %)	31 (4 %)	1 (< 1 %)
Poruchy nervového systému (iné ako neuropatia)	192 (26 %)	12 (2 %)	205 (28 %)	24 (3 %)
Poruchy obličiek a močových ciest	71 (10 %)	7 (1 %)	90 (12 %)	10 (1 %)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	282 (38 %)	24 (3 %)	347 (47 %)	34 (5 %)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	285 (39 %)	10 (1 %)	312 (43 %)	13 (2 %)
Horúčka	42 (6 %)	7 (1 %)	57 (8 %)	10 (1 %)
Alergia	31 (4 %)	3 (< 1 %)	37 (5 %)	7 (1 %)
Avaskulárna kostná nekróza	0	0	4 (1 %)	1 (< 1 %)

Zdroj: [1]

Obrázok 15: Výsledky pre ukazovateľ TRMB v štúdiu HD21

TRMB	BrECADD (n = 738)	eBEACOPP (n = 732)
Hematologické toxicity stupňa 4, n (%) (anémia, trombocytopénia, infekcie v dôsledku neutropénie)	231 (31 %)	382 (52 %)
	p < 0,0001	
Orgánová toxicita stupňa 3 a 4*, n (%)	139 (19 %)	126 (17 %)
Morbidita súvisiaca s liečbou (TRMB), n (%)	312 (42 %)	430 (59 %)
TRMB relatívne riziko	0,72 (95% CI: 0,65 – 0,80); p < 0,0001	

*Orgánová toxicita zahŕňa poruchy srdca a srdcovej činnosti, poruchy nervového systému, poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína, poruchy gastrointestinálneho traktu (okrem vracania, nevoľnosti, mukozitídy), poruchy pečene a žlčových ciest a poruchy obličiek a močových ciest

Zdroj: [1]

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.5.1 Validita klinických dát

Interná validita

Štúdia HD21, fáza III:

- Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu HD21 považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu liečebného režimu BrECADD voči eBEACOPP. Východiskové charakteristiky boli medzi dvoma liečebnými skupinami (eBEACOPP a BrECADD) dobre vyvážené, čo znižuje riziko skreslenia (Obrázok 6) [45].
- V štúdiu HD21 chýba zaslepenie ramien, pacienti aj skúšajúci si boli vedomí toho, akú liečbu pacient podstupuje. Absencia zaslepenia predstavuje vysoké riziko skreslenia, najmä pokiaľ ide o výsledky hlásené pacientmi, napríklad v kvalite života alebo AE. Riziko skreslenia znižuje skutočnosť, že výsledky boli vyhodnotené nezávislým hodnotiacim tímom (z angl. central pathology review) [50].
- Počet celkových cyklov, ktoré pacienti podstúpili, bol počas štúdie zmenený na základe výsledkov štúdie HD18. Štúdia HD18 skúmala, či môže byť znížený počet cyklov liečby BEACOPPesc (bleomycín + etopozid + doxorubicín + cyklofosamid + vinkristín + prokarbazín + eskalovaný prednizón) zo 6 na 4 pri negatívnom výsledku PET vyšetrenia bez vplyvu na PFS. Na základe jej výsledkov bol celkový cyklus v štúdiu HD21 zmenený zo 6 na 4 cykly v prípade, že po drohom cykle liečby má pacient negatívny výsledok PET vyšetrenia [50].
- Užívanie G-CSF, inej profylaxie a podpornej liečby nebolo v rámci štúdie reportované, čo zvyšuje riziko skreslenia. Upozorňuje na to aj kanadská CDA-AMC, keďže podporné liečby môžu ovplyvniť výsledky účinnosti a bezpečnosti v prospech režimu BrECADD [61].

Štúdia HD21, fáza II:

- Validitu štúdie HD21 fázy II znižuje jej samotný dizajn. Jednoramenná, otvorená, nerandomizovaná štúdia nie je vhodná na zhodnotenie účinnosti BrECADD u pacientov nad 60 rokov. Absencia komparátora limituje možnosť pripísať výsledky v účinnosti samotnej liečbe. Otvorený dizajn predstavuje riziko skreslenia najmä pre výsledky reportované pacientmi (kvalita života, výskyt AE) [46].
- Výsledky tejto analýzy sú deskriptívne, neboli spracované pomocou štatistických metód. Na výsledky štúdie vplývajú pacientske charakteristiky, podporná starostlivosť, komorbidita a výkonnostný stav. Pri chýbajúcom štatistickom spracovaní výsledkov je potrebné ich interpretovať so zreteľom na riziko skreslenia [46].
- V štúdiu bolo časté znižovanie dávky kvôli AE, avšak frekvencia znižovania dávok nebola reportovaná a výsledky neboli upravené o tento vplyv. CDA-AMC hodnotiacej správe upozorňuje na fakt, že heterogenita v intenzite dávky môže mať vplyv na interpretáciu výsledkov a predstavuje riziko skreslenia [61].

Nepriame porovnanie:

Výsledky účinnosti režimu BrECADD voči komparátorom ABVD a A-AVD sú z dôvodu metodiky nepriameho porovnania značne limitované a nie sú vhodné na vyhodnotenie klinického prínosu.

- Výsledky účinnosti boli prezentované prostredníctvom KM kriviek, pričom HR bolo odhadnuté pomocou Coxovho modelu. DR využil dostupné IPD zo štúdií HD21 a ECHELON-1 [1], čo predstavuje významnú metodickú výhodu, keďže umožňuje aplikáciu pokročilých metód na zabezpečenie porovnateľnosti populácií (napr. MAIC, propensity score alebo inverse probability weighting). Napriek tejto možnosti DR populácie pred samotným porovnaním štatisticky nevyvažoval. Máme za to, že dostupnosť IPD umožňovala vykonať metodicky robustnejšie nepriame porovnanie, ktoré by lepšie adresovalo rozdiely medzi štúdiami a znížilo neistotu odhadu relatívnej účinnosti.
- Podobnosť populácií bola posudzovaná iba porovnaním vybraných východiskových charakteristík pomocou chí-kvadrát testu a Studentovho t-testu, na základe ktorého DR usúdil, že nie je potrebné pristúpiť k prevažovaniu populácií [1]. Samotné porovnanie p-hodnôt však nepostačuje na preukázanie porovnateľnosti populácií z dvoch nezávislých klinických štúdií. Aj DR vo svojej analýze na základe p-hodnôt uvádza, že pacientske populácie nie sú celkom podobné. Navyše boli hodnotené iba vybrané prognostické faktory (pohlavie, vek, štádium ochorenia, ECOG, IPS a B-symptomatológia), pričom nebolo preukázané, že tieto premenné dostatočne zachytávajú všetky rozdiely medzi populáciami. Máme za to, že výsledky nepriameho porovnania môžu byť týmto spôsobom významne skreslené a z pohľadu NIHO nepredstavujú dostatočne robustný dôkaz relatívnej účinnosti. Predložené nepriame porovnanie sa svojou metodikou približuje naivnému porovnaniu výsledkov štúdií.
- Do ramena BrECADD boli okrem pacientov z randomizovanej štúdie HD21 fázy III zaradení aj pacienti zo samostatnej jednoramennej štúdie fázy II vo veku 61 – 75 rokov. V dodaných podkladoch nebolo uvedené, že spojenie týchto metodicky odlišných kohort bolo štatisticky validované. Chýba analýza citlivosti využívajúca iba randomizovanú populáciu HD21, hodnotenie heterogenity medzi kohortami, aj zdôvodnenie, prečo možno výsledky jednoramennej štúdie bez ďalšieho spracovania zlúčiť s výsledkami randomizovaného klinického skúšania.
 - Staršia kohorta predstavovala selektovanú populáciu prevažne fit pacientov s nízkym zastúpením syndrómu krehkosti, tzv. frailty (2 %), ktorá nemusí byť porovnateľná so staršou populáciou zo štúdie ECHELON-1.
- Populácie medzi štúdiami HD21 a ECHELON-1 sa líšia.
 - Podobnosť charakteristík upravenej populácie, ktorá vstupuje do nepriameho porovnania BrECADD voči ABVD, nie je možné zhodnotiť. DR v odpovedi na výzvu upravil výsledky nepriameho porovnania BrECADD voči komparátoru ABVD tak, aby populácia nezahŕňala pacientov v štádiu ochorenia IIB. DR v rámci odpovede nedodal aktualizované pacientske charakteristiky upravenej populácie (Tabuľka 6). V odpovedi dodal iba porovnanie KM kriviek prežívania pacientov pre režim BrECADD v populácii pacientov, ktorých je zámer liečiť (ITT, z angl. intention to treat) voči subpopulácii pacientov v III. a IV. štádiu ochorenia, na základe čoho nie je možné zhodnotiť podobnosť charakteristík pacientov. V pôvodnom porovnaní boli pacienti v ramene komparátora starší, v horšom výkonnostnom stave a s horším IPS, v porovnaní s ramenom intervencie bolo v ramene komparátora viac pacientov v IV. štádiu ochorenia a bez prítomnosti B-symptómov.
 - V porovnaní s komparátorom A-AVD je v ramene komparátora viac mužov (čo je jedným z rizikových faktorov), pacienti v tomto ramene majú vyšší mediánový vek, horší výkonnostný

stav, zároveň majú lepšie IPS a v ramene komparátora je menej pacientov bez prítomnosti B-symptómov.

- Údaje, ktoré vstupujú do nepriameho porovnania, majú rozdielnu dĺžku sledovania. Intervenčné rameno bolo vytvorené spojením údajov pacientov ≤ 60 rokov sledovaných 48 mesiacov (HD21, fáza III) a pacientov vo veku 61–75 rokov (HD21, fáza II) s horšou prognózou, ktorí boli sledovaní iba 23 mesiacov. Táto spojená kohorta bola následne porovnávaná s ramenami štúdie ECHELON-1 s mediánom sledovania 89 mesiacov, ktoré zahŕňali aj starších pacientov, čo mohlo viesť k podhodnoteniu neskorších udalostí v ramene BrECADD a k skresleniu výsledkov nepriameho porovnania.
- V rámci štúdie HD21 fázy III sú dostupné výsledky z finálnej analýzy s mediánom sledovania 60 mesiacov. Pre kohortu pacientov starších ako 60 rokov zo štúdie HD21 fázy II sú dostupné výsledky finálnej analýzy s mediánom sledovania 34 mesiacov. Výsledky z novšieho DCO neboli zapracované do nepriameho porovnania.
- Štúdie HD21 a ECHELON-1 mali odlišné definície ukazovateľa PFS (prípadne mPFS v štúdii ECHELON-1) [49] ako primárneho ukazovateľa. DR v odpovedi na výzvu č. 1 deklaroval, že údaje o PFS vstupujúce do nepriameho porovnania vychádzajú z rovnakej definície bez dodania porovnania kriviek. Z verejne dostupných publikácií však nie je možné jednoznačne overiť, že analyzované údaje zo štúdie ECHELON-1 zodpovedajú štandardnej definícii PFS použitej v štúdii HD21, čo predstavuje ďalší zdroj neistoty.
- Štúdie HD21 a ECHELON-1 mali rozdielne inklúzne a exklúzne kritériá. Do štúdie HD21 boli zaradení pacienti vo veku do 60 rokov v štádiách IIB, III a IV. Do štúdie ECHELON-1 boli zaradení iba pacienti v štádiu III a IV. Pacienti sa v štádiách líšili v komorbiditách a v predošlej podstupovanej liečbe. Do štúdie HD21 neboli zaradení pacienti, ktorí podstúpili predchádzajúcu liečbu chemoterapiou alebo rádioterapiou, a pacienti s malígnym ochorením v priebehu posledných 5 rokov pred zaradením do štúdie. Pacienti v štúdii ECHELON-1 mohli podstúpiť imunosupresívnu chemoterapiu, rádiáciu alebo imunoterapiu najneskôr 12 týždňov pred podaním prvej dávky liečiva v rámci štúdie, zaradení boli aj pacienti s malígnym ochorením v posledných 3 rokoch.
- V štúdii ECHELON-1 (rovnako ako v štúdii HD21) chýba zaslepenie ramien, pacienti aj výskumníci si boli vedomí toho, akú liečbu pacient podstupuje. Absencia zaslepenia predstavuje vysoké riziko skreslenia, najmä pokiaľ ide o výsledky hlásené pacientmi, napríklad v kvalite života. Riziko skreslenia znižuje vyhodnotenie výsledkov prostredníctvom nezávislým hodnotiacim tímom.
- V rámci nepriameho porovnania nebolo vyhodnotené porovnanie bezpečnosti a kvality života.
- DR k nepriamemu porovnaniu nedodal technický report. Metodická príručka o podrobnostiach FER lieku stanovuje, že nepriame porovnania sa používajú, ak neexistujú priame dôkazy o komparatívnej účinnosti a bezpečnosti voči všetkým relevantným komparátorom, pričom je nutné, aby nepriame porovnania predložené vo FER boli vypracované v dostatočnej metodologickej kvalite. Zároveň za účelom overenia metodologickej kvality a rizík skreslenia (bias) je potrebné, aby DR poskytol celý technický report k nepriamemu porovnaniu. Nepredloženie celého technického reportu je možné akceptovať iba v prípade, ak DR predloží iné podklady umožňujúce overiť metodickú kvalitu dôkazov. Dôkazy dodané v rámci FER nie sú v dostatočnej metodologickej kvalite, chýbajú odôvodnenia pri spájaní údajov z rozličných zdrojov, analýzy citlivosti, ako aj podklady umožňujúce overiť správnosť vstupných údajov. V rámci odpovede na výzvu DR nedodal nové podklady, ktoré by ovplyvnili validitu dôkazu.

Externá validita

HD21:

- Klinický dôkaz pre porovnanie účinnosti a bezpečnosti intervencie voči režimu eBEACOPP je iba pre pacientov mladších 60 rokov. Pri pacientoch starších ako 60 rokov v jednoramennej časti štúdie HD21 chýba porovnávacie rameno a klinickú účinnosť a bezpečnosť v tejto populácii pacientov nie je možné porovnať voči komparátorom.
- Štúdia fázy III zahŕňala iba pacientov do veku 60 rokov a populáciu tvorili prevažne pacienti s dobrým výkonnostným stavom (ECOG 0 – 2). To môže byť v súlade s očakávaným výkonnostným stavom u mladých pacientov s novodiagnostikovaným cHL. Kohortu pacientov starších ako 60 rokov v štúdii fázy II tvorili pacienti v relatívne dobrej kondícii podľa tzv. Indexu krehkosti (z angl. Frailty index). Iba dvaja pacienti boli označení ako „krehkí“, pričom 52 % pacientov bolo fit. Zovšeobecniteľnosť zistení na špecifické populácie, ako sú napríklad starší dospelí a osoby so slabým výkonnostným stavom, zostáva neistá kvôli nedostatku klinických dôkazov.
- V dôsledku patientskych charakteristík v štúdii je možné, že časť pacientov, ktorí by dostávali liek v slovenskej praxi, bude mať horšiu prognózu alebo efekt liečby, ako boli pozorované v štúdii.

Nepriame porovnanie:

- Populácia v nepriamom nie je v súlade s cieľovou populáciou podľa navrhovaného indikačného obmedzenia. Dáta o pacientoch starších ako 60 rokov v ramene intervencie pochádzajú z jednoramennej štúdie. Výsledky klinickej účinnosti režimu BrECADD voči komparátoru ABVD sú dostupné iba pre pacientov v štádiách III a IV a voči komparátoru A-AVD pre pacientov v štádiu IV.
- V nepriamom porovnaní boli vylúčení pacienti s ECOG > 2, návrh IO podľa DR túto populáciu pacientov nevylučuje. V dôsledku exklúzyvnych kritérií je možné, že časť pacientov, ktorí by dostávali liek v slovenskej praxi, bude mať horšiu prognózu alebo efekt liečby, ako boli pozorované v štúdiu.

4.5.2 Sumár výsledkov a ich interpretácia

Liečebná kombinácia BrECADD preukázala voči kombinácii eBEACOPP prínos pri prvolíniovej liečbe cHL v štádiách IIB s rizikovými faktormi, III a IV voči komparátoru eBEACOPP. Výsledky účinnosti voči režimu eBEACOPP sú dostupné iba pre pacientov mladších ako 60 rokov s ECOG PS 0 – 2. Kvalita dôkazu o účinnosti a bezpečnosti BrECADD pre pacientov starších ako 60 rokov z otvorenej, nerandomizovanej, jednoramennej štúdie HD21 fázy II je nízka.

Klinickú účinnosť voči komparátorom ABVD a A-AVD nie je možné spoľahlivo vyhodnotiť vzhľadom na nedostatočnú validitu nepriameho porovnania a vysoké riziko skreslenia výsledkov. Na základe nepriameho porovnania sa vyhodnocovala klinická účinnosť voči režimu ABVD v populácii pacientov v III. a IV. štádiu a voči komparátoru A-AVD v populácii pacientov v IV. štádiu. Porovnanie bezpečnosti a kvality života režimu BrECADD voči komparátorom ABVD a A-AVD chýba.

Prínos režimu BrECADD voči režimu eBEACOPP v celkovom prežívaní nebol preukázaný, voči komparátorom ABVD a A-AVD nie je možné prínos vyhodnotiť. 4-ročná miera OS s mediánom sledovania 48 mesiacov v rámci štúdie HD21 bola v ramene BrECADD 98,6 % (95 % CI: 97,7 % – 99,5 %) a v ramene eBEACOPP 98,2 % (95 % CI: 97,2 % – 99,3 %). Počas sledovaného obdobia bolo v ramene BrECADD ako aj v ramene eBEACOPP zaznamenaných 12 úmrtí. V kohorte starších pacientov jednoramennej časti štúdie HD21 pri mediáne sledovania 34 mesiacov bola 3-ročná miera OS 85 % (95 % CI: 76 % – 94 %). V tejto kohorte nastalo 10 úmrtí. Pre obe kohorty pacientov zo štúdie HD21 sú údaje o OS nezrelé vzhľadom na nízky počet zaznamenaných udalostí. Režim BrECADD dosiahol voči režimu ABVD na základe dodaného nepriameho porovnania v ukazovateli OS hodnotu HR [REDACTED].

[REDACTED]. Medzi režimom BrECADD a A-AVD [REDACTED] s HR [REDACTED]. Relevantnosť týchto výsledkov nie je možné spoľahlivo vyhodnotiť vzhľadom na nedostatočnú validitu nepriameho porovnania.

Prínos režimu BrECADD voči režimu eBEACOPP v prežívaní bez progresie bol preukázaný pre pacientov ≤ 60 rokov, voči komparátorom ABVD a A-AVD nie je možné prínos vyhodnotiť. V ramene BrECADD bola v štúdiu HD21 pri mediáne sledovania 60 mesiacov 5-ročná miera PFS 93,6 % (95 % CI: 91,7 % – 95,5 %) a v ramene eBEACOPP 90,6 % (95 % CI: 88,4 % – 92,8 %), s HR pre PFS 0,64 (95 % CI: 0,44 – 0,93), p-hodnota chýba. Pri mediáne sledovania 60 mesiacov nastalo v štúdiu HD21 fázy III spolu 116 udalostí, 67 v ramene intervencie a 49 v ramene komparátora. Pri mediáne sledovania 34 mesiacov bolo 3-ročné PFS v štúdiu HD21 s kohortou pacientov starších ako 60 rokov 83 % (95 % CI: 74 % – 93 %). V tejto kohorte pacientov nastalo spolu 11 PFS udalostí. Výsledky sú založené na nezrelých údajoch, keďže ani v jednej kohorte pacientov v štúdiu HD21 nebol dosiahnutý medián PFS vzhľadom na nízky počet udalostí. V rámci dodaného nepriameho porovnania dosiahol režim BrECADD voči ABVD v ukazovateli PFS hodnotu HR [REDACTED], a v porovnaní s A-AVD bolo HR [REDACTED]. Relevantnosť týchto výsledkov nie je možné spoľahlivo vyhodnotiť vzhľadom na nedostatočnú validitu nepriameho porovnania.

Údaje o kvalite života sú dostupné iba zo štúdie HD21, pacienti liečení intervenciou BrECADD dosahovali lepšie výsledky v porovnaní s pacientmi liečenými režimom eBEACOPP. Prínos v kvalite života bol v štúdiu HD21 vyhodnocovaný na základe dotazníka EORTC QLQ-C30, QLQ-CIPN20 a QLQ-FA12. Pacienti liečení intervenciou BrECADD dosahovali v porovnaní s pacientmi liečenými eBEACOPP lepšie výsledky v rámci celkového zdravotného stavu, najväčší rozdiel bol dosiahnutý 2 roky po skončení liečby. Pri hodnotení symptómov dosahovali pacienti liečení intervenciou lepšie výsledky vo väčšine hodnotených oblastí. V kohorte pacientov starších ako 60 rokov reportovali pacienti rozdiely voči začiatku liečby, významné zhoršenie reportovali v 3/15 škálach, po jednom roku

však boli výsledky takmer vo všetkých škálach podobné. Nepriame porovnanie dodané DR neobsahovalo porovnanie intervencie voči ABVD a A-AVD v kvalite života.

Výsledky komparatívnej bezpečnosti režimu BrECADD sú dostupné iba voči režimu eBEACOPP. Pri mediáne sledovania 48 mesiacov bolo TRMB v ramene BrECADD 42 % a v ramene eBEACOPP 59 %, HR 0,72 (95% CI: 0,65 – 0,80); $p < 0,0001$. U takmer každého pacienta v štúdiu sa vyskytla aspoň jedna AE akéhokoľvek stupňa, z nich najčastejšie hlásenými boli hematotoxicity: anémia (96 % v ramene BrECADD vs 98 % v ramene eBEACOPP), leukopénia/neutropénia (93 % vs 98 %), trombocytopénia (86 % vs 93 %) a infekcie v dôsledku neutropénie (49 % vs 46 %). Najčastejšími AE stupňa 3 a viac hlásenými u starších pacientov vo veku 61 – 75 rokov liečených režimom BrECADD boli hematotoxicity - leukopénia (96 %), trombocytopénia (86 %), anémia (69 %) a febrilná neutropénia (55 %). Nepriame porovnanie dodané DR neobsahovalo porovnanie BrECADD voči ABVD a A-AVD v ukazovateľoch bezpečnosti.

Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu HD21 považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu liečebného režimu BrECADD voči eBEACOPP u pacientov do 60 rokov. V štúdiu HD21 fázy III, ktorá porovnáva prínos BrECADD voči eBEACOPP v populácii pacientov do 60 rokov, sú východiskové charakteristiky medzi liečebnými ramenami vyvážené, riziko skreslenia zvyšuje najmä chýbajúce zaslepenie ramien a absencia údajov o podpornej liečbe. Validitu štúdie fázy II, ktorá skúmala účinnosť a bezpečnosť BrECADD u pacientov starších ako 60 rokov, znižuje jej samotný dizajn. Jednoramenná, otvorená, nerandomizovaná štúdia nie je vhodná na zhodnotenie účinnosti BrECADD, kvalita dôkazu je nízka a jej výsledky sú deskriptívne. V štúdiu nebolo reportované znižovanie dávky, ktoré môže mať vplyv na interpretáciu výsledkov.

Výsledky účinnosti režimu BrECADD voči komparátorom ABVD a A-AVD sú z dôvodu metodiky nepriameho porovnania značne limitované a nie sú vhodné na preukázanie klinického prínosu. DR využil dostupné IPD zo štúdií HD21 a ECHELON-1, čo umožňuje aplikáciu pokročilých metód na zabezpečenie porovnateľnosti populácií. Napriek tejto možnosti DR populácie pred samotným porovnaním štatisticky nevyvažoval. Porovnateľnosť populácií bola posudzovaná iba porovnaním vybraných východiskových charakteristík, na základe čoho DR usúdil, že nie je potrebné pristúpiť k prevažovaniu populácií. Pri populáciách boli hodnotené iba vybrané prognostické faktory (pohlavie, vek, štádium ochorenia, ECOG, IPS a B-symptomatológia), pričom nebolo preukázané, že tieto premenné dostatočne zachytávajú všetky rozdiely medzi populáciami. Štúdie HD21 a ECHELON-1 mali zároveň rozdielne inklúzne a exklúzne kritériá týkajúce sa komorbidít a liečby chemoterapiou a rádioterapiou v minulosti. Údaje z jednoramennej kohorty štúdie HD21 (pacienti vo veku 61 – 75 rokov), ktoré vstupovali do nepriameho porovnania v ramene intervencie, mali výrazne kratšiu dĺžku sledovania. Staršia kohorta z jednoramennej štúdie HD21 predstavovala selektovanú populáciu prevažne fit pacientov s nízkym zastúpením syndrómu krehkosti, ktorá nemusí byť porovnateľná s rovnakou populáciou zo štúdie ECHELON-1. Predložené nepriame porovnanie účinnosti intervencie voči komparátorom ABVD a A-AVD sa tak svojou metodikou približuje naivnému porovnaniu výsledkov štúdií. Aj napriek rozdielom v populáciách nebolo porovnanie upravené o mätúce premenné a výsledný efekt po zohľadnení všetkých relevantných faktorov môže byť odlišný. DR v odpovedi na výzvu nedodal technický report k nepriamemu porovnaniu, viaceré údaje a tvrdenia tak nie je možné overiť. Zároveň nedodal ani aktualizované patientske charakteristiky upravenej populácie, ktorá vstupuje do nepriameho porovnania BrECADD voči ABVD a ich podobnosť tak nie je možné zhodnotiť. V rámci nepriameho porovnania nebolo vyhodnotené porovnanie bezpečnosti a kvality života.

Klinický dôkaz pre porovnanie účinnosti a bezpečnosti intervencie voči komparátorom nie je v súlade s cieľovou populáciou podľa navrhovaného indikačného obmedzenia. Externá validita klinického dôkazu účinnosti režimu BrECADD voči komparátoru eBEACOPP je znížená tým, že štúdia zahŕňala iba pacientov do veku 60 rokov a populáciu tvorili prevažne pacienti s dobrým výkonnostným stavom (ECOG 0 – 2). Kohortu pacientov starších ako 60 rokov v štúdiu fázy II tvorili pacienti v relatívne dobrej kondícii - 52 % pacientov bolo fit. Porovnanie s komparátorom ABVD je dostupné iba pre pacientov v III. a IV. štádiu ochorenia a s komparátorom A-AVD iba pre pacientov v IV. štádiu ochorenia, s ECOG 0 – 2. Výsledky nie je možné zovšeobecniť na populáciu v návrhu IO.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátory?

5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)

Tento aspekt FEM nebol kontrolovaný, keďže režim BrECADD podľa záverov NIHO nespĺňa podmienky kategorizácie.

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

Tento aspekt FEM nebol kontrolovaný, keďže režim BrECADD podľa záverov NIHO nespĺňa podmienky kategorizácie.

5.1.2 Populácia

Tento aspekt FEM nebol kontrolovaný, keďže režim BrECADD podľa záverov NIHO nespĺňa podmienky kategorizácie.

5.1.3 Klinická účinnosť

Tento aspekt FEM nebol kontrolovaný, keďže režim BrECADD podľa záverov NIHO nespĺňa podmienky kategorizácie.

5.1.4 Klinická bezpečnosť

Tento aspekt FEM nebol kontrolovaný, keďže režim BrECADD podľa záverov NIHO nespĺňa podmienky kategorizácie.

5.1.5 Údaje o kvalite života

Tento aspekt FEM nebol kontrolovaný, keďže režim BrECADD podľa záverov NIHO nespĺňa podmienky kategorizácie.

5.1.6 Náklady

Tento aspekt FEM nebol kontrolovaný, keďže režim BrECADD podľa záverov NIHO nespĺňa podmienky kategorizácie.

5.1.7 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Tento aspekt FEM nebol kontrolovaný, keďže režim BrECADD podľa záverov NIHO nespĺňa podmienky kategorizácie.

5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Tento aspekt FEM nebol kontrolovaný, keďže režim BrECADD podľa záverov NIHO nespĺňa podmienky kategorizácie.

5.2.2 Úpravy vykonané NIHO

Tento aspekt FEM nebol kontrolovaný, keďže režim BrECADD podľa záverov NIHO nespĺňa podmienky kategorizácie.

5.2.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Tento aspekt FEM nebol kontrolovaný, keďže režim BrECADD podľa záverov NIHO nespĺňa podmienky kategorizácie.

5.3. Neistota výsledku (E0010, E0012)

Tento aspekt FEM nebol kontrolovaný, keďže režim BrECADD podľa záverov NIHO nespĺňa podmienky kategorizácie.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?

Dopad na rozpočet nebol kontrolovaný, keďže režim BrECADD podľa záverov NIHO nespĺňa podmienky kategorizácie.

7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
Etická analýza	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplýva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

7.1.1 Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0010, F0011, F0104)

Klinické dáta z randomizovanej, kontrolovanej časti štúdie HD21 preukazujú prínos režimu BrECADD voči komparátoru eBEACOPP v ukazovateli PFS u pacientov do 60 rokov [45]. V rovnakej pacientskej populácii však nebol zaznamenaný prínos v ukazovateli OS. Z hľadiska bezpečnosti je režim BrECADD spojený s nižším výskytom hematologickej toxicity stupňa 4 a morbiditu súvisiacej s liečbou.

Pre pacientsku populáciu vo veku nad 60 rokov sú údaje o účinnosti dostupné iba z jednoramennej štúdie fázy II realizovanej v rámci štúdie HD21. Vzhľadom na absenciu komparatívnych údajov v tejto populácii nie je možné spoľahlivo vyhodnotiť relatívnu účinnosť režimu BrECADD voči relevantným komparátorom.

Klinický prínos a bezpečnostný profil režimu BrECADD v porovnaní s komparátormi ABVD a A-AVD nebolo možné vyhodnotiť z dôvodu nedostatočnej validity nepriameho porovnania.

Neboli identifikované žiadne etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach hodnoteného terapeutického režimu.

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania lieku Adcetris na vzťah lekára a pacienta. Odborníci v dotazníkoch uviedli, že potenciálnu implementáciu liečiva do klinickej praxe na Slovensku vnímajú pozitívne, menej toxická liečba zmierňuje bremeno neskorých následkov liečby pre pacienta, ale aj lekárov a celý zdravotný systém a vyliečil by sa vyšší počet pacientov, ktorí sú väčšinou v mladom veku.

7.1.3 Rovnosť (F0012)

Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo-nee efektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

Režim BrECADD dopĺňa možnosti liečby predmetného ochorenia, ktoré sú v súčasnosti používané v klinickej praxi. PET-2 adaptovaná stratégia liečby BrECADD zároveň umožňuje absolvovať liečbu v skrátenom trvaní 4 cykly podľa výsledkov PET vyšetrenia po 2 cykloch [45].

Podľa odborníkov je žiaduce, aby pacienti mali prístup k liečbe režimom BrECADD, keďže pre pacientov s HL nie je dostupná imunoterapia aj napriek jasnej účinnosti a režim BrECADD je v porovnaní so súčasnými možnosťami liečby účinný a menej toxický. Podľa odborníka B je v krajinách EÚ liečba liekom Adcetris štandardom a u nás je dostupná iba pre pacientov v IV. štádiu ochorenia (režim A-AVD).

Podľa LyL by kategorizácia lieku v predmetnej indikácii pomohla, keďže by sa liečba režimom BrECADD stala dostupná pre všetkých pacientov. V súčasnosti podľa LyL existuje skupina pacientov, ktorí nemajú dobrý prístup k liečbe, nakoľko sú na výnimku a na ich hradenie zo zdravotného poistenia je potrebný súhlas zdravotnej poisťovne.

Preukázané prínosy sú limitované kritériami pre zaradenie a vylúčenie pacientov z klinickej štúdie HD21. Prínosy sa potvrdili len pre populáciu pacientov do veku 60 rokov s najlepšimi výkonnostnými stavmi 0 – 2 podľa ECOG, keďže pacienti s horším PS neboli do štúdie zaradení a pacienti vo veku 60 rokov boli zaradení iba do jednoramennej štúdie fázy II [45, 48].

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1 Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, C0002, B0004, B0008)

Liek Adcetris je podávaný ambulantne, prostredníctvom intravenózneho infúzie v priebehu 30 minút pod dohľadom lekára so skúsenosťami s použitím liekov proti rakovine. Adcetris musí byť podávaný špecializovanou intravenóznou linkou a nesmie sa miešať s inými liekmi. Pre všetkých pacientov s HL sa odporúča od prvej dávky primárna profylaxia s G-CSF. Počas celého trvania chemoterapie sa musí 3x/týždeň podávať profylaxia antibiotikami. Liečivo sa na podanie pripravuje v aseptických podmienkach a po príprave infúzneho roztoku sa nesmie uchovávať dlhšie ako 24 hodín [35].

Podľa vyjadrenia LyL obvodný lekár manažoval cestu pacienta k ďalším odborníkom, a to: otorinolaryngológ, pneumológ, imunológ, hematológ, hematológ a v súbahu často aj psychológ a psychiatér. Pacient počas liečby ochorenia môže navštevovať špecialistov v obore neurológie, gynekológie, kardiológie, dermatológie, gastroenterológie, urológie, prípadne ďalších špecialistov.

Pacienti počas diagnostiky absolvovali krvné odbery a testy, CT, magnetickú rezonanciu, ultrasonografické vyšetrenie, röntgenové vyšetrenie, extirpáciu resp. biopsiu nálezov, trepanobiopsiu, PET CT, pričom pri pacientoch, ktorí sa vyjadrili pre LyL stanovenie diagnózy trvalo od 4 týždňov po 4 mesiace. Kontroly prebiehajú u hematológov v závislosti na stave pacienta v odstupoch 1 – 3 mesiace.

Podľa odborníčky A majú mnohí pacienti identifikované ochorenie v rámci riešenia iných zdravotných problémov a je identifikované lekármi rôznych odborov v rámci CT vyšetrení. Následne podľa odborníkov prebieha v centre biopsia LU alebo patologického tkaniva (lymfatická uzlina, kostná dreň, infiltrát iného orgánu), histologické vyšetrenie nádorového tkaniva, diagnostika pomocou PET/CT vyšetrení, definuje sa štádium a pacienti sa stratifikujú podľa rizika podľa EORTC (odborníčka A uviedla, že v klinickej praxi je preferované GHSG rozdelenie) a IPS. Odborník C odporúča po diagnostike ochorenia kryoprezerváciu spermií a vajíčok u mladých pacientov pred liečbou.

Podľa EORTC a GHSG sú rizikové faktory, na základe ktorých sa určí terapeutická skupina, rozdielne (Obrázok 1). Podľa oslovenej klinickej odborníčky A je v praxi preferovaná klasifikácia podľa GHSG spolu s medzinárodným skóre IPS.

Navrhujeme preto v budúcnosti priamo v IO bližšie špecifikovať, na základe akého rozdelenia sa bude postupovať v slovenskej praxi.

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa preskripčného obmedzenia má liečbu indikovať onkológ alebo hematológ, čo potvrdili aj odborníci, pričom doplnili, že liečbu administruje trénovaný personál na liečbu hematologických malignít a ich komplikácií, ambulantne vo forme infúzie. Pacient po dvoch cykloch liečby podstúpi PET/CT vyšetrenie, na základe ktorého sa určí, či bude pokračovať ďalšími 2 alebo 4 cyklami.

Liečba sa podáva v špecializovaných centrách, lokalizovaných v štyroch krajoch (Bratislava, 2x Košice, Martin a Banská Bystrica).

Cyklofosamid a dakarbazín, ktoré sú súčasťou režimu BrECADD, sú v súčasnosti používané nad rámec kategorizácie [28, 29, 32].

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

7.3.1 Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017)

Podľa vyjadrenia LyL pacienti vnímali pri liečbe režimom BrECADD riziká vo vedľajších účinkoch, predovšetkým infekcie, neutropénie, polyneuropatie a ďalšie komplikácie. Oproti režimu BEACOPP je liečba intervenciou však spojená s nižším výskytom niektorých nežiaducich udalostí. Toxicitu znižuje aj PET-2 adaptovaná stratégia liečby, ktorá pacientom s odpoveďou na liečbu umožňuje absolvovať liečbu 4 cyklami namiesto 6.

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Navrhnuté indikačné obmedzenie DR obmedzuje možnosť podávania liečby BrECADD na špecializované centrá lokalizované v štyroch krajoch (Bratislava, 2x Košice, Martin a Banská Bystrica). Pre pacientov z iných krajov môžu byť vystavení vyššej časovej a finančnej záťaži spojenej s pravidelným cestovaním do týchto centier čo predstavuje potenciálnu nerovnosť v prístupe k liečbe.

Podľa odborníčky A si organizačne liečba vyžaduje špecializované centrá a skúsený zdravotnícky personál, a preto je všeobecne vhodnejšie centralizovať a dispenzarizovať pacientov s HL vzhľadom na významné rozdiely v liečbe podľa skúseností lekára a tímu, v ktorom pracuje. Odborníčka ďalej uvádza, že pri malom počte pacientov je manažment toxicity problémom – dochádza k pre- alebo poddávaniu.

Podľa odborníčky A majú fit pacienti dobrý prístup do centra, rizikovejšia je tzv. kohorta „frail“ pacientov, takýto pacienti môžu mať problém s cestovaním aj v rámci okresu alebo do centra. Podľa Odborníka B je režim BrECADD z dôvodu toxicity menej efektívny pre pacientov s komorbiditami alebo pacientov vo veku 70 a viac rokov.

Podľa vyjadrenia LyL existuje skupina pacientov, ktorí nemajú dobrý prístup k liečbe a liečebným postupom, nakoľko sú tieto režimy na výnimky a liečba pacienta závisí od rozhodnutia zdravotnej poisťovne. V rámci liečebného režimu BrECADD je užívanie cyklofosfamidu a dakarbazínu nad rámec kategorizácie [28, 29, 32].

7.3.3 Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016)

Podľa vyjadrenia LyL pacienti pri podávaní liečby väčšinou nepracovali, no po ukončení liečby bola väčšina pacientov pomerne po krátkej regenerácii schopná práce, buď čiastočne alebo úplne. Vedľajšie účinky môžu po podaní liečby nastať do takej miery, že pacient potrebuje pomoc príbuzných, avšak v krátkom čase sa stáva opäť sebestačným a môže sa vrátiť k svojim bežným činnostiam.

7.3.4 Komunikácia lekár-pacient (H0203)

Podľa vyjadrení pacientov pre LyL, časť pacientov bola zapojená do štúdie. Pri liečbe pacienti dostali kompletne a konkrétne informácie k liečivu od ošetrojúceho hematoolkóga.

7.3.5 Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, C0007, F0005)

Podľa SPC sa pre pacientov vo veku > 40 rokov podľa rozhodnutia lekára odporúča predliečenie dexametazónom počas 4 dní pred prvým cyklom chemoterapie. Používaniu lieku Adcetris v kombinácii s chemoterapiou je potrebné sa vyhnúť u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek. U pacientov s poruchou funkcie pečene je potrebné pozorne sledovať nežiaduce účinky. Bezpečnosť a účinnosť lieku Adcetris ako súčasť režimu BrECADD u pacientov vo veku 60 rokov a starších neboli stanovené [35].

Podľa odborníčky A sa doba liečenia skracuje a regenerácia je kratšia, čo má pozitívny vplyv na zachovanie plodnosti. Odborníčka ďalej uvádza, že PRO a súvisiace metriky plodnosti preukázali významne vyššiu mieru obnovy funkcie pohlavných žliaz u mužov aj žien liečených BrECADD, čo viedlo k vyššej miere tehotenstiev a rodičovstva.

Podľa SPC by ženy vo fertilnom veku počas liečby liekom Adcetris a ešte 6 mesiacov po nej mali používať dve účinné metódy antikoncepcie. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu. Ak liečbu vyžaduje tehotná žena, musí byť poučená o potenciálnych rizikách pre plod. Mužom liečeným týmto liekom sa odporúča nechať si pred liečbou zamraziť a uložiť vzorky spermy. Mužom liečeným týmto liekom nie je odporúčané splodiť dieťa v období počas liečby a ešte minimálne 6 mesiacov po poslednej dávke [35].

7.4. Právne aspekty

Neboli identifikované žiadne relevantné právne aspekty súvisiace špecificky s týmto hodnotením.

8. Zdroje

- [1] DR. Farmako-ekonomický rozbor lieku Adcetris s etopozidom, cyklofosfamidom, doxorubicínom, dakarbazínom, dexametazónom (BrECADD) a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 38240 – typ ZM – Adcetris (brentuximab vedotín). Dostupné online dňa 3.3.2026 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/38240>. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.
- [2] UpToDate: Laubach P.J.: Multiple myeloma: Overview of management. UpToDate 2022; použité v 05/2022; <https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-overview-of-management>.
- [3] Malignant lymphoma | Universitätsklinikum Ulm. Uniklinik-ulm.de. Published 2026. Dostupné online 05/2026 z: <https://www.uniklinik-ulm.de/en/internal-medicine-iii/focal-points/haematology/malignant-lymphoma.html>
- [4] Bulky disease lymphoma: key facts and care | Blood Cancer United. Bloodcancerunited.org. Published 2026. Accessed May 14, 2026. <https://bloodcancerunited.org/resources/blog/understanding-bulky-disease-lymphoma-diagnosis-treatment-and-prognosis>
- [5] Plank, L., Vranovský, A., Ballová, V., et al. Stratégia liečby malígnych lymfómov – Princípy klasifikácie, diagnostiky a liečby malígnych lymfómov. *Onkol. Supl.*, **2018**, 13, ISSN 1336-8176. Dostupné online dňa 3.7.2023 na odkaze: <https://www.solen.sk/storage/file/article/f790d5aa5b126748fd695d4ac64ad7f3.pdf>
- [6] Ladická, M. Hodgkinov lymfóm – výstupy z registra Lymfómovej skupiny Slovenska v roku 2018. *Onkol.*, **2019**, 14(1). Dostupné online dňa 3.7.2023 na odkaze: https://www.solen.sk/storage/file/article/ONKO_1_2019_final%20%E2%80%93%20Ladicka.pdf
- [7] Varga, V., Kozak, D., Palencar, M. Liek Polivy v kombinácii s rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom a prednizónom (R-CHP) na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečeným difúznym veľkobunkovým lymfómom z B-buniek (DLBCL). Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 27; 2023; Bratislava: NIHO.
- [8] Plank, L., Vranovský, A. Hodgkinov Lymfóm. *Onkol. Supl.*, **2024** Dostupné online dňa 4.7.2026 na odkaze: https://www.solen.sk/storage/file/article/supl_ONKO_S4_A4_2024_final%20%E2%80%93%20Vranovsky1.pdf
- [9] van der Weyden, C.A., Pileri, S.A., Feldman, A.L. et al. Understanding CD30 biology and therapeutic targeting: a historical perspective providing insight into future directions. *Blood cancer journal*, **2017**, 7, e603. DOI: 10.1038/bcj.2017.85
- [10] Weiss, L.M. Atypical Phenotypes in Classical Hodgkin Lymphoma. *Surgical Pathology*, 2013, 6, 729–742. DOI: 10.1016/j.path.2013.08.011
- [11] Thomas, R. K., Re, D., Zander, T., et al. Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology*, **2002**, 13, 147-152. DOI: 10.1093/annonc/mdf652
- [12] Kaseb, H., Babiker, H.M. Hodgkin Lymphoma. StatPearls [Internet], **2022**. Dostupné online dňa 3.7.2023 na odkaze: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499969/>
- [13] Plank, L., Vranovský, A., Ballová, V., et al. Stratégia liečby malígnych lymfómov – Princípy klasifikácie, diagnostiky a liečby malígnych lymfómov. *Onkol. Supl.*, **2018**, 13, ISSN 1336-8176. Dostupné online dňa 3.7.2023 na odkaze: <https://www.solen.sk/storage/file/article/f790d5aa5b126748fd695d4ac64ad7f3.pdf>
- [14] UpToDate: LaCasce, A. S., Ng, A. K., Hodgkin lymphoma: Epidemiology and risk factors. Dostupné online dňa 3.7.2023 na odkaze: <https://www.uptodate.com/contents/hodgkin-lymphoma-epidemiology-and-risk-factors>
- [15] LySK, Lymfómová skupina Slovenska. Stratégia liečby malígnych lymfómov. Princípy klasifikácie, diagnostiky a liečby malígnych lymfómov. Tretie, doplnené a prepracované vydanie. Marec 2018. *Onkol. Supl.* 1/2018;13(1). <https://www.solen.sk/storage/file/article/f790d5aa5b126748fd695d4ac64ad7f3.pdf>
- [16] Plank, L., Vranovský, A. Hodgkinov Lymfóm. *Onkol. Supl.*, **2024** Dostupné online dňa 4.7.2026 na odkaze: https://www.solen.sk/storage/file/article/supl_ONKO_S4_A4_2024_final%20%E2%80%93%20Vranovsky1.pdf
- [17] Ansell, S. M. Hodgkin lymphoma: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*, **2022**, 97 (11), 1478-1488. DOI: 10.1002/ajh.26717
- [18] Ballová, V. Hodgkinov lymfóm. *Onkológia*, **2008**, 2, 89-92. Dostupné online dňa 4.7.2023 na odkaze: <https://www.solen.sk/storage/file/article/0c4f9e8a960cfab9a3de6401be4eff1c.pdf>
- [19] Ladická, M. Hodgkinov lymfóm – výstupy z registra Lymfómovej skupiny Slovenska v roku 2018. *Onkol.*, **2019**, 14(1). Dostupné online dňa 3.7.2023 na odkaze: https://www.solen.sk/storage/file/article/ONKO_1_2019_final%20%E2%80%93%20Ladicka.pdf
- [20] Lymfómová skupina Slovenska, Hodgkinov lymfóm, Informácie a odporúčania pre pacientov. Dostupné online dňa 4.7.2023 na odkaze: <https://lymfom.sk/engine/wp-content/uploads/2019/07/brozura-Hodgkinov-lymf%C3%B3m-1.pdf>

- [21] ESMO. Living guidelines, Esmo.org. Published 2026. Dostupné online dňa 3.3.2026 z: <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-lymphomas/hodgkin-lymphoma-hl/hl-disease-management/stage-iib-iii-and-iv-chl>
- [22] Pflieger, R., Bell, D., Knipe, H., et al. Deauville five-point scale. Reference article, Radiopaedia.org, **2014**. Dostupné online dňa 10.7.2023. DOI: 10.53347/rID-32555
- [23] Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Annals of Oncology. 2018;29(Supplement_4):iv19-iv29. doi:<https://doi.org/10.1093/annonc/mdy080>
- [24] NCCN, 2025: National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin Lymphoma (version 1.2026). Dostupné online dňa 2.3.2026 na odkaze: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf
- [25] *Hodgkinov Lymfóm -Stratégia Liečby*. Dostupné z: https://lysk.sk/wp-content/uploads/2022/10/Hodgkinov-lymfo%CC%81m_strate%CC%81gia-liec%CC%8Cby-LYSK_v19-11-20.pdf
- [26] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Etopozid Accord. Dostupné online 2.3.2026 z: <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00831080.pdf>
- [27] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Endoxan. Dostupné online 2.3.2026 z: <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00823038.pdf>
- [28] VŠZP. Zoznam liekov, ktoré hradí VŠZP nad rámec kategorizácie. Dostupné online 2.3.2026 z: <https://www.vszp.sk/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/>
- [29] Union. Úhrada registrovaných nekategorizovaných liekov. Dostupné online 2.3.2026 z: <https://www.union.sk/uhrada-registrovanych-nekategorizovanychliekov/>
- [30] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Doxorubicin Sandoz. Dostupné online 2.3.2026 z: <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00793808.pdf>
- [31] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Dakarbazín. Dostupné online 2.3.2026 z: <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00820175.pdf>
- [32] Dôvera. Predchádzajúci súhlas. Dostupné online 2.3.2026 z: <https://www.dovera.sk/lekar/predchadzajuci-suhlas>
- [33] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Dexametazón Krka. Dostupné online 2.3.2026 z: <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00725961.pdf>
- [34] EMA; Adcetris: Authorisation details. Dostupné online 25.02.2026 z: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/adcetris-epar-product-information_sk.pdf
- [35] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Adcetris. Dostupné online 2.3.2026 z: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/productinformation/imfinzi-epar-product-information_sk.pdf
- [36] MZ SR, Zoznam kategorizovaných liekov 1.4.2026 – 30.4.2026. Dostupné online dňa 2.3.2026 z: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202604>
- [37] Schoeller M., Tomek F., Grajcarová, L., Palenčár M., Kozák D.: Liečivo brentuximab vedotín (Adcetris) v kombinácii s doxorubicínom, vinblastínom a dakarbazínom (AVD) na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečeným CD30 pozitívnym Hodgkinovým lymfómom v štádiu IV. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 45; 2023; Bratislava: NIHO.
- [38] Príloha k FER – Zápis z Advisory Boardu HL, 06/2025, Data on file.
- [39] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Bleomedac. Dostupné online 2.3.2026 z: <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00786214.pdf>
- [40] EU/3/08/555 - orphan designation for treatment of acute lymphoblastic leukaemia | European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency (EMA). Published June 29, 2009. Dostupné online 2.3.2026 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-08-555>
- [41] MZ SR, Skupinové povolenia na terapeutické použitie neregistrovaných liekov alebo liekov v neschválenej indikácii. Dostupné online 2.3.2026 z: <https://www.health.gov.sk/Clanok?skupinove-povolenia-na-terapeuticke-pouzitie-neregistrovanych-liekov>

- [42] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Temodal. Dostupné online 2.3.2026 z: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/temodal-epar-product-information_sk.pdf
- [43] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Prednizón. Dostupné online 2.3.2026 z: <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00779210.pdf>
- [44] Salerni, L. B., Bates, D. J., Albershardt, T. C. et al. Vinblastine induces acute, cell cycle phase-independent apoptosis in some leukemias and lymphomas and can induce acute apoptosis in others when Mcl-1 is suppressed. *Mol. Cancer Ther.*, **2010**, 9(4), 791-802. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0028
- [45] Borchmann P, Ferdinandus J et al. Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2024;404(10450):341-52. doi:[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)01315-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)01315-1)
- [46] Ferdinandus J, Kaul H, Fosså A, Hüttmann A, Keil F, Ko YD, Hitz F, Schwarz M, et al. 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. *J Clin Oncol*. 2025 Sep 20;43(27):2974-2985. doi: 10.1200/JCO-25-00439.
- [47] ClinicalTrials.gov; NCT02661503, HD21 for Advanced Stages. Dostupné 07/2026 online na odkaze: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02661503>
- [48] Ansell SM, Radford J et al. Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;387(4):310-20.
- [49] ClinicalTrials.gov; NCT01712490, A Frontline Therapy Trial in Participants With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. Dostupné 07/2026 online na odkaze: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01712490>
- [50] 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, open label, phase 3 trial. *Lancet* 2024; published online July 3. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01315-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01315-1)
- [51] Ansell SM, Radford J, Connors JM, et al. Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(4):310-320. doi:<https://doi.org/10.1056/nejmoa2206125>
- [52] Protocol for: Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2018;378:331-44. DOI: 10.1056/NEJMoa170898
- [53] EORTC Quality of Life webstr-nka, QOL brochure, 2022. Dostupné online dňa 3.3.2026 z: <https://qol.eortc.org/app/uploads/sites/2/2022/10/QOL-web-brochure-2022.pdf>
- [54] Postma, T.J., et al., The development of an EORTC quality of life questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy: the QLQ-CIPN20. *European journal of cancer*, 2005. **41**(8): p. 1135-9
- [55] Weis, J., et al., Development of an EORTC quality of life phase III module measuring cancer-related fatigue (EORTC QLQ-FA13). *Psychooncology*, 2013. **22**(5): p. 1005-7
- [56] Ferdinandus J, Kaul H, Moccia A, et al. Final analysis of the Phase III GHSG HD21 trial: PET-guided brecadd vs. ebeacopp in advanced-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2025;146:152. doi:<https://doi.org/10.1182/blood-2025-152>
- [57] MULTILEARNING Group Inc. (2026). *FINAL ANALYSIS OF THE GHSG HD21 OLDER COHORT: EFFICACY, SURVIVAL...* by Justin Ferdinandus. Ehaweb.Org. https://library.ehaweb.org/eha/2026/eha-2026/4206775/justin.ferdinandus.final.analysis.of.the.ghsg.hd21.older.cohort.efficacy.html?f=menu%3d6%2abrowseby%3d8%2asortby%3d6%2amedia%3d3%2ace_id%3d2934%2aot_id%3d115593%2amarker%3d6765
- [58] Ferdinandus J, Müller H, Jablonski J, Kerkhoff A, Scholl S, Ko YD, Topp MS, Vucinic V, Jung W, Schroers R, Rank A, Fuchs M, Schneider G, Diehl V, Borchmann P, Behringer K. BrECADD vs BEACOPP and Health-Related Quality of Life in Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma. *JAMA Oncol*. 2026 Apr 1;12(4):415-417. doi: 10.1001/jamaoncol.2025.6327. PMID: 41642616; PMCID: PMC12878636.
- [59] Úradný vestník Európskej únie, L 158, zväzok 57, 27. mája 2014. Slovenské vydanie. ISSN 1977-0790.
- [60] U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: November 27, 2017. Dostupné 05/2025 online z: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf
- [61] CDA-AMC, Reimbursement Review, Brentuximab Vedotin. Canadian Journal of Health Technologies, vol. 6, iss. 1, 2026. Dostupné online na odkaze: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2026/PX0381_Combined_Report.pdf

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup klinickej odborníčky A

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva. Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia. Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk. Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka: - Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. - Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu. - Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. - Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.	
O Vás	
Vaše meno	MUDr. Eva Mikušková, PhD., MBA
Názov organizácie	Národný onkologický ústav Oddelenie onkohematológie II, Klinika onkohematológie LF UK a NOÚ Ba
Pracovná pozícia	Primárka OOH II, KOH LF UK a NOÚ Ba V rámci SHaTS – vedenie pracovnej skupiny pre leukémie, členka Lymfómnej skupiny
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☒ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☒ iné (uvedte):
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	1. V štúdií sú definované klinicky relevantné ciele. Primárnymi koncovými bodmi boli znášanlivosť , definovaná morbiditou súvisiacou s liečbou hodnotenou skúšajúcim, a účinnosť, hodnotená prežívaním bez progresie (PFS) vrátane centrálneho prehodnotenia. Sekundárnymi výsledkami boli nežiaduce udalosti akéhokoľvek stupňa, frekvencia kompletných odpovedí (KR), celkové prežitie, toxicita a funkcia gonád, sekundárne malignity, prežitie bez udalosti. K parametru výsledky hlásené pacientom - ide o subjektívne videnie situácie pacientom a patrí to ku kvalite života. Výsledky hlásené pacientmi (PRO) z fázy 3 štúdie HD21 naznačujú, že BrECADD významne zlepšuje kvalitu života súvisiacu so zdravím (HRQoL) a znižuje morbiditu súvisiacu s liečbou v porovnaní s predchádzajúcim štandardom eBEACOPP u

	pacientov s pokročilým štádiom klasického Hodgkinovho lymfómu. Medzi kľúčové zistenia týkajúce sa výsledkov hlásených pacientmi patria: zlepšenie celkového zdravotného stavu, znížená záťaž symptómov, vyššie funkčné skóre, znížená morbidita súvisiaca s liečbou (TRM - u 42 % pacientov s BrECADD v porovnaní s 59 % pacientov s eBEACOPP (ako sú infekcie a závažná hematologická toxicita) priamo súviselo s lepšou HRQoL a menším počtom dlhodobých komplikácií. Fyzická a kognitívna pohoda: Pacienti, ktorí nezaznamenali závažné ochorenia súvisiace s liečbou, hlásili lepšie fyzické a kognitívne fungovanie. Zlepšené výsledky v oblasti plodnosti: PRO a súvisiace metriky plodnosti preukázali významne vyššiu mieru obnovy funkcie pohlavných žliaz u mužov aj žien liečených BrECADD, čo viedlo k vyššej miere tehotenstiev a rodičovstva (potvrdené objektívne + publikované). Nežiaduce udalosti dokumentovali výskumníci počas liečby v štúdií a následného sledovania podľa CTCAE, verzia 4.03. 2. Intenzifikovaná systémová chemoterapia má najvyššiu mieru primárneho vyliečenia pri pokročilom štádiu klasického HL, ale je spojená so závažnými toxicitami a potenciálne celoživotnými pretrvávajúcimi následkami. Vzhľadom k vysokej kurabilite pacientov s HL sa posledné 3 dekády dostali postupne do popredia nežiaduce účinky kombinovanej CHT/RAT u survivorov. Predtým boli režimy a klinické štúdie založené na eskalácii protokolov s cieľom ešte navýšiť kurabilitu pacientov s HL, ale ďalším krokom po roku cca 2010 bola redukcia intenzity podľa rizika, zloženia režimu (vyraďenie/ nahradenie jednotlivých liekov v protokole) a redukcia RAT – zlepšenie techniky RAT (konformná RAT už cca v roku 2000) + redukcia rozsahu (zmena plochy RAT - z plášťových polí na involved field ... atd), ev. úplné vynechanie. Z klinického hľadiska za významný prínos považujeme akýkoľvek postup, ktorý bude minimálne rovnako efektívny v porovnaní so zlatým štandardom v príslušnej indikačnej kategórii pacientov - intenzívny eskalovaný BEACOPP, ale zároveň aj oveľa menej toxický. 3. BrECADD s PET vyšetrením po dvoch cykloch je lepšie tolerovaný a účinnejší ako eBEACOPP v prvej línii liečby dospelých pacientov s pokročilým štádiom klasického Hodgkinovho lymfómu. Morbidita súvisiaca s liečbou bola pri BrECADD (312 [42 %] zo 738 pacientov) významne nižšia ako pri eBEACOPP (430 [59 %] zo 732 pacientov; relatívne riziko 0,72 [95 % CI 0,65–0,80]; $p < 0,0001$). Pri mediáne sledovania 48 mesiacov BrECADD zlepšila prežívanie bez progresie s pomerom rizika 0,66 (0,45 – 0,97; $p = 0,035$) (zníženie rizika progresie, relapsu alebo úmrtia o 34 %). Odhady 4-ročného prežitia bez progresie boli 94,3 % (95 % CI 92,6 – 96,1) pre BrECADD a 90,9 % (88,7 – 93,1) pre eBEACOPP. Celková 4-ročná miera prežitia bola 98,6 % (97,7 – 99,5) a 98,2 % (97,2 – 99,3). PET-2 adaptovaná stratégia liečby BrECADD sa spája s vysokou mierou KR, v dôsledku čoho mohla väčšina pacientov podstúpiť liečbu v skrátenom trvaní 4 cyklov.
--	--

A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.	1. Globálna miera výskytu podľa veku je približne 0,98 na 100 000 ľudí, pričom vyššia je v rozvinutých krajinách, najmä v Európe, Austrálii/Novom Zélande a Severnej Amerike. Rozvinuté krajiny: Muži 2,4-4,6/100 tis obyv/rok, ženy 1,9-3,2/ 100 tis obyv/rok. https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/33-hodgkin-lymphoma-fact-sheet.pdf SEER register USA: Miera nových prípadov a úmrtí na 100 000: Miera nových prípadov Hodgkinovho lymfómu bola 2,5 na 100 000 mužov a žien za rok. Miera úmrtnosti bola 0,3 na 100 000 mužov a žien za rok. Tieto miery sú upravené podľa veku a založené na prípadoch z rokov 2018 – 2022 a úmrtiach z rokov 2019 – 2023. Z údajov v SR (NCZI) ide priemerne asi o 146-148 pacientov. https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/Onkologia/Vyskyt_zhubnych_nadorov_SR/Pages/default.aspx Podľa údajov z Globocanu je incidencia v SR podobná reportom v SEER. Ak by sme odhadovali výskyt pri incidencii 2,5 pacienta na 100 tis obyv/rok – ide až o 165 pacientov. 2. je vhodné pre všetky skupiny – aj pre starších pacientov
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	Nie je používané nad rámec SPC
A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi na Slovensku na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečeným CD30+ HL v štádiu IIB s rizikovými faktormi, III. alebo IV. štádiu? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? Ak nie, aké odporúčania sa v klinickej praxi na Slovensku používajú 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	1. Mnohí pacienti sú diagnostikovaní po náhlom náraste LU v supraklavikule alebo na krku (veľmi typické) už aj u obvodného lekára, zriedkavejšie v axilách alebo inguinách. V rámci iných odborných (napr. predoperačné, ORL, pneumologické) vyšetrení – je prítomná periférna lymfadenopatia alebo na RTG hrudníka rozšírené mediastínium a odosielajú ich na histologizáciu procesu. Mnohí pacienti majú identifikovanú LAP v rámci riešenia iných problémov - podľa prezentácie lymfadenopatie bývajú identifikovaní aj lekármi rôznych odborov - v rámci hlavne CT vyšetrení. Následne sú odosielaní – najčastejšie k rajónnemu hematológovi, onkológovi a tí ich referujú do centra Keďže pacient má dominantne uzlinovú prezentáciu realizujeme hlavne histologizáciu LAP – podľa dostupnosti lymfatickej uzliny – z periférie, ale častá je aj histologizácia mediastína (prevažne mediastinoskopicky) + ev. aj laparoscopia/tómia – z brucha. V centre prebieha staging (PET/CT) + definuje sa štádium + stratifikácia podľa rizika pacienta (EORTC, preferujeme nemecký GHSG + medzinárodné prognostické skóre IPS). 2. Štandardom 1. línie u fit pacientov je u pokročilého štádia: - e BEACOPP/BEACOPD (modifikovaný BEACOPP - s nahradením prokarbazínu menej toxickým dakarbazínom) – nevhodný u pacienta v nad 60 rokov, - ABVD (pacienti s IPI 0-2 bez bulky masy) - A-AVD (pacienti v IV. Kl. Št Ann Arbor), - U starších ABVD, AVD, COPP ai, podľa ESMO 2025 nivo-AVD (nivolumab nemá EMA registráciu v dg HL) 3. Stratégia liečby - od Lysk 2018 https://lysk.sk/

	- aktualizácia HL 2024 (Vranovský, Plank Onkológia 2024) - podľa dostupnosti - najnovšie – aktualizácia medzinárodné ESMO guidelines 2025. 4. V súčasnosti: 1. relaps - Salvage režimy ICE alebo D-HAP + autológna TKB - Konsolidácia BV po TKB - Nevhodní na TKB - GemOx - +-RAT Relaps 2. aj - Bendamustín - Nivolumab/ pembrolizumab - Alogénna TKB - RAT +-
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	Preskripcia cieľovej liečby je viazaná na centrá v indikačných obmedzeniach. Všeobecne je vhodnejšie centralizovať a dispenzarizovať pacientov s HL, lebo vidíme signifikantné rozdiely v liečbe podľa skúseností lekára a tímu, v ktorom pracuje. Optimálne dávkovanie a toxicita sú kľúčové výzvy a pri malom počte pacientov je manažment toxicity problémom – dochádza k pre- alebo poddávkovaniu. Organizačne si liečba vyžaduje špecializované centrá a skúsený zdravotnícky personál.
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Pacienti – tzv. kohorta „frail“ – môžu mať problém s cestovaním aj v rámci okresu a aj do centra Fit pacienti by mali mať dobrý prístup do centra.
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	Implementáciu liečiva vnímam pozitívne.
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Hlavne hematologické centrá - trénovaný personál na liečbu hematologických malignít a ich komplikácií s lôžkovou časťou – KOH NOÚ Ba, KHaT LF UK UN Ba (ale necentralizujú HL), KHaT JLF UK UN Martin, HO FN B. Bystrica, HO FN Prešov, KHaO UN LP Košice + onkologický ústav - VOÚ Košice
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	• • •
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:	

- Liečba HL sa významne zlepšila v zmysle REDUKCIE NÚL, čo ma mimoriadne teší, keďže moje PhD bola toxicita u preživších a bola významná 😊
-
-
-
-

Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup klinického odborníka B

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.

Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.

Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlásenie o konflikte záujmov*, ktorý nájdete v sekcii *Participácia* na www.niho.sk.

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:

- Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu.
- Neužívajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu.
- Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.
- Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.

O Vás

Vaše meno	Andrej Vranovský
Názov organizácie	Národný onkologický ústav
Pracovná pozícia	Lekár – primár Oddelenia onkohematológie Kliniky onkohematológie LF UK a NOÚ
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vyplňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	

Zdravotný problém a opis liečiva

B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou	1. OS, PFS (mPFS), CR, ORR, bezpečnosť liečby. 2. Zlepšenie PFS, ideálne OS, akceptovateľný bezpečnostný profil.
--	---

štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	3. Áno, jednoznačne má – kombinácia BrECADD je účinnejšia (signifikantne lepšie mPFS) a menej toxická ako doterajší štandard eskalovaný BEACOPP.
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.	1. 40-50 (hrubý odhad s ohľadom na nedostupnosť kvalitných dát o incidencii CHL v SR) 2. Vhodné pre pacientov s pokročilým klasickým Hodgkinovým lymfómom a „bulky“ ochorením, tiež pre pacientov s vyšším IPS (3-7), Menej efektívne – z dôvodu toxicity – pre pacientov s komorbiditami alebo z dôvodu veku 70 a viac rokov.
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	Neviem, že by sa v SR brentuximab vedotín používal off label
A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi na Slovensku na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečeným CD30+ HL v štádiu IIB s rizikovými faktormi, III. alebo IV. štádiu? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? Ak nie, aké odporúčania sa v klinickej praxi na Slovensku používajú? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniah nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	1. Diagnóza býva, podobne ako u iných lymfómov, stanovená histologickým vyšetrením nádorového tkaniva (lymfatická uzlina, kostná dreň, infiltrát iného orgánu). 2. ABVD (6 cyklov) – nižšia účinnosť (5očné PFS cca 75%), menej toxické Bv-AVD (6 cyklov) – len pre štádium IV, vyššia účinnosť ako ABVD (5-ročné PFS 82%), lepšie OS v porovnaní s ABVD (štúdia ECHELON-1); finančne výrazne náročnejšie, ako ABVD Eskalovaný BEACOPP (4-6 cyklov) – vyššia účinnosť ako ABVD (5-ročné PFS cca 92%), pravdepodobne aj ako Bv-AVD (nebolo priamo porovnávané), vyššia akútna aj chronická toxicita (napr. infertilita, sekundárne neoplázie) 3. Áno, vydané Lymfómovou skupinou Slovenska 4. Autológna transplantácia pre vhodných pacientov (+- konsolidačný brentuximab vedotín) Konsolidačná rádioterapia Inhibítory kontrolného bodu imunity (nivolumab, pembrolizumab) Iná chemoterapia (DHAP, ICE, GDP, GemOx, COPP, ...)
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	Hematológ alebo klinický onkológ, prevažne v centrách. Liek sa väčšinou podáva ambulantne vo forme infúzie.
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	V krajinách EÚ je prvolíniová liečba brentuximab vedotínom pacientov s pokročilým HL štandardom (buď Bv-AVD alebo BrECADD). U nás dosiaľ len pacienti v IV. klinickom štádiu môžu dostať Bv-AVD. V USA je to aj kombinácia Nivo-AVD.
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie	Bolo by veľmi žiaduce, ak by pacienti v SR mali prístup k tejto liečebnej kombinácii – vyliečil by sa vyšší počet pacientov (väčšinou mladí ľudia)

technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Hematológ a klinický onkológ
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: • BrECADD je účinnejší a menej toxický ako eskalovaný BEACOPP (signifikantné zlepšenie PFS – 5-ročné PFS pre BrECADD je 94% - štúdia HD21). • BrECADD je menej toxický ako eskalovaný BEACOPP (BrECADD: eliminácia pneumotoxického bleomycínu, gonadotoxického a sekundárne neoplázie indukujúceho prokarbazínu, vyššia šanca zachovania fertility, vyššia kvalita života pacientov) • Krátka dĺžka liečby – u viac ako polovice pacientov (cca 60%) len 12 týždňov (4 cykly u pacientov s negatívnym interim PETCT po 2 cykloch) • Nižšia finančná náročnosť v porovnaní s Bv-AVD (BrECADD 4 podania brentuximab vedotínu 1,8mg/kg, Bv-AVD 12 podaní BV v dávke 1,2mg/kg)	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

Vstup klinického odborníka C

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva. Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia. Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i> , ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk . Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka: • Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. • Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu. • Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.	
O Vás	
Vaše meno	Luboš Drgoňa
Názov organizácie	Klinika onkohematológie LFUK a NOÚ Lymfómová skupina Slovenska (LySK)

Pracovná pozícia	Prednosta kliniky Predseda správnej rady LySK
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☒ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vypĺňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	1. ORR, PFS, OS, toxicita vrátane neskorej 2. V prípade HL (pokročilého ochorenia) by mali byť porovnateľné/lepšie s existujúcim štandardom + vyššia miera bezpečnosti 3. Áno
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.	1. Cca 60-70 ročne 2. Skupinu starších pacientov (>60 r) je vhodné posudzovať individuálne s ohľadom na toxicitu u non-fit pacientov
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	0
A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi na Slovensku na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečeným CD30+ HL v štádiu IIB s rizikovými faktormi, III. alebo IV. štádiu? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? Ak nie, aké odporúčania sa v klinickej praxi na Slovensku používajú 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	1. Biopsia LU alebo patologického tkaniva (dg); PET/CT (staging), Echokg, funkčné vyšetrenie pľúc, kryoprezervácia spermií a vajíčok (mladí pac.), terapia v centrách 2. Dominuje režim eskalovaný BEACOPP a režim ABVD (oba cca 40%) nasledovaný režimom A-AVD (cca 20%) (pozn. uvedené sa môže meniť v čase) 3. Odporúčania LySK (Onkologia 2024;19(S4); EHA/ESMO odporúčania, české doporučené postupy KLS 4. V následnej liečbe (2.línia) v prípade „transplant eligible“ pacienta HD CHT a autologna transplantácia krvotvorných buniek; u pacientov nevhodných na transplantáciu 2. línia chemoterapie (zvyčajne režim gemcytabín + oxaliplatina, iný platinový režim; COPP
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	Hematológ/onkológ v nemocničnej a ambulantnej starostlivosti

Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Otázkou v skupine pacientov s HL zostáva nedostupnosť CPI (nivolumab, pembrolizumab) na Slovensku napriek jasnej účinnosti (a indikácii v SPC)
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	Prinesie menej toxickú a veľmi účinnú liečbu – zmierňuje bremeno neskorých následkov pre pacientov, lekárov a celý zdrav. systém
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Hematológ/klinický onkológ, kritériá podľa SPC a IO
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	Potreba úhrady brentuximabu počas hospitalizácie (podanie od 1. cyklu!)
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: • Režim BrECADD je veľmi účinný (4-ročné PFS 94% a 4-ročné OS 98%) • Nižšia miera akútnych nežiaducich účinkov prameniaca z nižšieho počtu celkových podaní cytostatickej liečby a z profilu režimu • Zníženie chronickej toxicity: neuropatia, pľúcna toxicita, sterilita (gonadálna toxicita) • BrECADD možno považovať za nový štandard v liečbe indikovaných pacientov s pokročilým HL	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vstupu za Vašu patientsku organizáciu do hodnotenia predmetného liečiva. Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na zdravotné ochorenie a skúsenosť s jeho liečbou, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov. Aby sme Vám pomohli vyjadriť Váš názor, použite, prosím, tento dotazník. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite, prosím, na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument Vyhlásenie o konflikte záujmov, ktorý nájdete v sekcii Participácia na www.niho.sk. Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka: Do tohto dokumentu, prosím, nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 7 strán.
O Vás

Vaše meno	Ladislav Lekár
Názov organizácie	OZ LYMFOMA A LEUKÉMIA SLOVENSKO
Pracovná pozícia	Predseda , Koordinátor patientskej podpory
Krátky opis organizácie	OZ Lymfoma a Leukémia Slovensko je patientska organizácia, ktorá združuje pacientov s lymfómami, alebo leukémiami a tiež ich príbuzných. Zameriava sa na kompletný patientsky servis mimo onkologickej liečby v snahe čo najviac pomôcť pacientom a príbuzným, hlavne na rôzne poradne typu : medicínska poradňa, pacienti radia spolupacientom, nutričná poradňa, sociálne a pracovno-právne poradenstvo, nutričná poradňa Vytvára a spravuje komunitu pac. a príbuzných v rámci celej SR, organizuje regionálne pac. stretnutia, edukačné a rekondičné pobyty. Tvorí a vydáva odborné brožúry, porieďa odborné webináre, podcasty atď. Šíri osvetu o rakovine krvi. Bojuje za práva pacienta.
Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahrnuté v tomto vstupe?	Od pacientov zo štúdie
Život s ochorením	
A0005, A0004, H0200 Keď pacient porovná život bez ochorenia s terajším životom, zmenil sa? Bola táto zmena tak výrazná, že pacient potreboval vyhľadať pomoc odborníka? Ak áno, akého?	Život pacientov sa výrazne zmenil, keď im do života vstúpila rakovina krvi. Výpadok z ich bežného pracovného prostredia a tiež voľnočasových aktivít a čo je najdôležitejšie, začal sa boj o život. Následne sa samozrejme menia hodnoty pacientov, pohľady na život ako taký, stretávajú sa s telesným aj psychickým utrpením, ktoré im spôsobuje choroba a boj o existenciu. Samozrejme vyhľadanie odbornej pomoci je nevyhnutné a bol to v prvom rade obvodný lekár, ktorý manažoval cestu pacienta k ďalším odborníkom na zistenie príčiny zdrav. problémov a komplikácií. Nasledovali : ORL , Pneumológ, imunológ, hematológ, hematoolológ a v súbehu často aj psychológ a psychiater
H0002 Čo zažívajú opatrovatelia pri starostlivosti o pacientov s predmetným ochorením? Ak je kvôli chorobe potrebná pomoc pri obliekaní, umývaní, jedení alebo pri preprave (návšteva lekára alebo potrebná cesta na úrady, nákupy a pod.), zabezpečujú to príbuzní alebo profesionálni opatrovatelia? Ak sú to príbuzní, kto z rodiny najčastejšie pomáha (partner, rodič, dieťa...)? Ako sa zmenil život príbuzného (napr. musel odísť z práce, alebo si skrátil pracovný úväzok, alebo sa uňho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)? Prosím napíšte všetko, čo príbuzní opatrovatelia popisujú, resp. uvádzajú.	Pomoc pacientom zabezpečujú príbuzní, vystavený nadmernému stresu, strachu a obavám o zdravie a život svojho najbližšieho. Sprevádzajú pacientov na ich ceste do zdrav. zariadení, úrady atď. Pomáhajú resp. preberajú náročné úlohy v domácnosti a chode života, vo vzťahoch. Najčastejšími pomocníkmi a oporou pacientov sú manžel, partner a rodičia, ktorí nemusia robiť ústupky vo forme odchodu zo svojho zamestnania atď. U niektorých sa však z nadmerného stresu a záťaže vyskytli zdravotné problémy vo forme zhoršenia kardiovask. ochorení, hypertenzie atď. Vzájomné vzťahy však boli upevnené a zacielené na podstatné veci v živote aj v snahe o záchranu života a zdravia pacienta. V jednom prípade žiaľ počas ochorenia manžel od chorej manželky s deťmi odišiel. Príbuzný, ktorý pomáha svojim blízkym v chorobe sú tiež ďalej vystavený aj indispozíciám pacienta na telesnej aj duševnej úrovni. Často musia znášať a zaujímať postoj k náladám a psych. výkyvom pacienta, ktoré sú spôsobené jednak ťažkou situáciou a tiež potom priamo liekmi/ chemoterapiou, rádioterapiou, atď./, ktorých vedľajšie účinky zahŕňajú aj tieto problémy.
Diagnostika a cesta pacienta	

A0024 Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá od prejavu sa prvých príznakov po stanovenie diagnózy?	Pacienti na ceste k diagnóze absolvovali: Krvné odbery a testy, CT, MR, USG, RTG, extirpáciu resp. biopsiu nálezov, trepanobiopsiu, PET CT..... Od prvých príznakov po stanovenie diagnózy mali pacienti skúmaní v tomto dokumente rôzne dlhú dobu. Išlo o dobu od 4 týždňov po 4 mesiace.
A0025 Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia: Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často? Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú? Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/ problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)?	Kontroly prebiehajú u hematológov v závislosti na stave v odstupoch 1-3 mesiace. Ďalej sú to špecialisti v oblasti neurologie, psychiatrie, psychológie, gynekológie, kardiológie, dermatológie, gastroenterológie, urológie..... V rámci liečby je pacientom podávaná chemoterapia, monoklonálne protilátky rádioterapia, biologická liečba... Liečba väčšinou spôsobuje nežiaduce problémy, nevoľnosť, slabosť, malátnosť, neurologické problémy/polyneuropatia/, náchylnosť na infekcie, strata vlasov, problémy so zubami atď.
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?	Existuje skupina pacientov, ktorí nemajú dobrý prístup k liečbe a liečebným postupom, nakoľko sú tieto na výnimku a pacient je tak vystavený rozhodnutiu zdravotníckej poisťovne, ktorá žiadosť lekára o potrebný liek pre pacienta schváli, alebo zamietne. Jednoznačne by pomohla kategorizácia liekov, by tak boli dostupné pre všetkých bez rozdielu. Tak aby lekár po zvažovaní stavu pacienta siahol po potrebnom lieku, resp. terapii, ktorá vedie k záchranu života a zdravia pacienta.
Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva	
H0100 Ak pacient o hodnotenom liečive už počul, aké má od neho očakávania? Čo si myslí, že by hodnotené liečivo zmenilo v živote pacientov? Aké predpokladá výhody a nevýhody spojené s tým, že by bolo hodnotené liečivo na Slovensku dostupné?	Pacienti o liečive počuli od onkológa, ktorý im túto liečbu navrhol. Hodnotené liečivo v prvom rade zachraňuje život pacienta, vracia ho do životného komfortu a smeruje k dlhodobej remisií a to je to najdôležitejšie. Používa sa v prvej línii, kedy je pacient konfrontovaný s onkologickou liečbou HL prvý krát.
D0017 Má pacient skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie alebo na výnimku? *Ak skúsenosti s liečivom pacient nemá, prosím prejdite na sekciu „Spoločenské aspekty liečiva“.	Pacienti nepočuli o danom liečive, dostali ho po dohode s onkologom v rámci klinickej štúdie.
C0005 , F0005 Existuje, podľa informácií, ktoré má pacient, riziko poškodenia zdravia predmetným liečivom u konkrétnych skupín pacientov (napr. v súvislosti s inými pridruženými ochoreniami)? Ak áno, čo vníma pacient ako riziko?	Pacienti si prešli rôznymi vedľ. účinkami liečiva, avšak pridružené ochorenia, ktoré by spôsobovali spomínané riziko, nemali. Riziko vnímali skôr vo vedľajších účinkoch. /infekcie, neutropénie a komplikácie, neurolog. - polyneuropatia atď./

H0203 Aké konkrétne informácie a akým spôsobom je potrebné komunikovať s pacientom, aby pacienti užívali hodnotené liečivo, dodržiavali režim podľa odporúčania lekára a aby chodili na kontroly tak, ako je to potrebné?	Pacienti dostali kompletne a konkrétne informácie k liečivu od ošetrojúceho hematoolkologa ústne a tiež písomne.
H0012 Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?	Faktory medicínskeho charakteru majú v rukách onkológovia, ktorí rozhodujú či je liečba pre daného pacienta vhodná. Ďalší prístup je potom v rukách zdravot. poisťovní, ktoré schvaľujú resp. zamietajú financovanie lieku a liečby pre pacienta, ktorý je na túto liečbu indikovaný hematoolkológom.
Spoločenské aspekty hodnoteného liečiva	
D0014 Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?	Pacienti pri podávaní väčšinou nepracovali i keď sa našli aj takí, ktorí ano. Po ukončení liečby však bola väčšina po pomerne krátkej regenerácii schopná práce či už minimálne alebo úplne.
D0016 Ako používanie hodnoteného liečiva vplýva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?	Hodnotené liečivo v prvom rade zachraňuje život pacienta ako taký, bez neho by človek neprežil. Takže príchodom liečiva by jednoznačne zachránilo množstvo ľudí pred istou smrťou. Je pravdou, že má aj zatažujúce vedľajšie účinky, avšak doba zotavenia medzi jednotlivými cyklami dovoľuje pacientom aj spoločenský život a hlavne toxicita a vplyv na skoré aj neskoré vedľajšie účinky a poškodenie organizmu je podstatne menší ako u iných protokolov. Doba liečenia sa u tohto liečiva podstatne skraca a regenerácia je kratšia. Má pozitívny vplyv na zchovanie plodnosti. Podávanie je výhodné, lebo je možné ho podávať ambulantne.
F0011 Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov, spoločnosť, atď.?	Po podaní liečby pacient síce zdieľa vedľajšie účinky lieku, a môže na istý čas potrebovať pomoc príbuzných, avšak v krátkom čase sa pacient stáva sebestačným bez akejkoľvek potreby opatery. Vracia sa ku svojim bežným činnostiam, záľubám, atď.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali? Uvedte, prosím, čokoľvek, čo Vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka.	
Hlavná správa	

Prosím prečítajte si všetky Vaše odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo Vám ešte napadlo. Na tomto mieste uveďte maximálne v 5 bodoch to, čo považujete za hlavné a najdôležitejšie z Vašich odpovedí. Ak je to pre Vás náročné, môžete požiadať niekoho z Vášho blízkeho okolia, aby si prečítal Vaše odpovede a pomohol Vám s naformulovaním 5 hlavných bodov.

Dôležité je, aby liečivo dostali všetci pacienti indikovaní k tejto liečbe, nakoľko liečby neprežijú.

Liečivo zachraňuje životy, vracia človeka do jeho životného komfortu až do polohy, že sa môže znovu venovať práci, rodine, záľubám, koníčkum, je sebestačný, nevyžaduje opateru a pomoc. Môže sa venovať štúdiu a sebarozvoju.

Veľkou výhodou je ambulantné podávanie liečiva, čím pacient netrpí psychicky v nemocnici, nie je vystavený infekčnému prostrediu nemocnice s obmedzeným pohybom. Vedľajšie účinky sú podstatne menšie a v menšom rozsahu ako u doteraz podávaných liečiv.

Úspech v podobe vyliečenia je vo vysokej miere zabezpečený a výrazne presahuje ostatné doterajšie liečivá používané v liečbe predmetnej diagnózy.

Podstatné je že je pri tejto liečbe vo veľkej miere zachovaná plodnosť pacientov, čo je pre nich nenahraditeľné v ich ďalšom živote.

Liečba pri úspešnej odozve organizmu je rekordne krátka a následne zotavenie o to kvalitnejšie a kratšie s možnosťou naplno pracovať a žiť plnohodnotný život.

Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia nemal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva brentuximab vedotín v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z.. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí sú dostupné na kategorizačnom portáli.

Výzva na opravu č. 1

Požadované doplnenia Dátum zverejnenia výzvy: 08.04.2026	Odpoveď DR Dátum odpovede: 28.04.2026	Vyhodnotenie odpovede DR
Technický report nepriameho porovnania klinickej účinnosti kombinácie BrECADD voči komparátorom ABVD a A-AVD.	DR v odpovedi uvádza, že v predložennom FER poskytol celý popis vykonaných nepriamych porovnaní, ktorý má k dispozícii – opis použitej metodiky aj výsledky porovnania.	Odpoveď neakceptujeme ako splnenie bodu výzvy. Za účelom overenia metodologickej kvality a rizík skreslenia (bias) je potrebné, aby DR poskytol celý technický report k nepriamemu porovnaniu. Nepredloženie celého technického reportu je možné akceptovať iba v prípade, ak DR predloží iné podklady umožňujúce overiť metodickú kvalitu dôkazov. DR v odpovedi na výzvu takéto podklady nepredložil. Validitu nepriameho porovnania považujeme za nedostatočnú na vyhodnotenie klinického prínosu (opisujeme bližšie v časti 4.5.1.).
Upraviť nepriame porovnanie vzhľadom na rozdielnú definíciu ukazovateľa PFS v klinických štúdiách použitých v nepriamom porovnaní. Upravené výsledky následne požadujeme aktualizovať vo FEM a BIM.	DR uvádza, že v štúdii ECHELON-1 bolo okrem modifikovaného PFS sledované a publikované aj štandardné PFS s rovnakou definíciou, ako v štúdii HD21. DR potvrdzuje, že v predložennom nepriamom porovnaní sú definície pre všetky hodnotené ukazovatele rovnaké v oboch štúdiách.	Odpoveď akceptujeme.
Upraviť populáciu pacientov zahrnutých do nepriameho porovnania režimu BrECADD voči komparátoru ABVD, a to vylúčením pacientov v štádiu IIB. Upravené výsledky nepriameho porovnania následne požadujeme aplikovať vo FEM a BIM.	DR doplnil výsledky nepriameho porovnania podľa výzvy. Zároveň deklaruje, že nemá možnosť vykonať požadované zmeny v modeli FEM a model BIM týmito nastaveniami nie je ovplyvnený. DR v rámci odpovede na žiadosť predložil porovnanie KM kriviek prežívania pacientov na liečebnom režime BrECADD v ITT populácii a v subpopulácii pacientov v štádiu III a IV, čím vyvodzuje záver, že použitie KM kriviek iba pre subpopuláciu pacientov v štádiu ochorenia III a IV má zanedbateľný vplyv na výsledok porovnania.	Odpoveď neakceptujeme ako splnenie bodu z výzvy. DR upravil porovnanie voči ABVD iba obmedzením populácie na pacientov v III. a IV. štádiu ochorenia odstránením pacientov v štádiu IIB zo štúdie HD21. Nevykonan však žiadne štatistické vyváženie populácií ani úpravu o rozdiely vo východiskových charakteristikách pacientov. (opisujeme bližšie v časti 4.5.1.).