



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Niwolumab

we wskazaniu pozarejestacyjnym:

leczenie dzieci w wieku 12-18 lat z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną

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

Raport nr: OT.422.1.47.2024

(Aneks do opracowania nr: OT.4221.51.2021)

Data ukończenia: 23 października 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AE	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
allo-HSCT	allogeniczne przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)
ASCO	American Society of Clinical Oncology
auto-HSCT	autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplant)
BICR	zaślepiąca, niezależna centralna komisja (ang. blinded independent central review)
BV	brentuksymab wedotyny
CHB	cena hurtowa brutto
cHL	Chłoniak Hodgkina (ang. Hodgkin's lymphoma)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CMR	całkowita odpowiedź metaboliczna (ang. complete metabolic response)
DOR	czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response), RT – radioterapia (ang. radiation therapy)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
GFR	wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. glomerular filtration rate)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIH	National Institutes of Health
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate)
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate)
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. progression-free survival)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
R/R	nawrotowy i oporny (ang. relapsed and refractory)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	5
2. Rekomendacje kliniczne	6
3. Wskazanie dowodów naukowych	10
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	10
3.1.1. Opis badań włączonych do analizy.....	10
3.1.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	11
3.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	13
3.1.4. Ograniczenia analizy klinicznej.....	14
3.2. Podsumowanie.....	14
4. Źródła.....	15
5. Załączniki.....	16
5.1. Wykaz leków zawierających niwolumab finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	16
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	16
5.3. Pozostałe załączniki	20

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4221.51.2021. Na podstawie ww. opracowania wydano:

- pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 176/2021¹ z dnia 29 listopada 2021 roku w sprawie refundacji leków zawierających substancję czynną *niwolumab* w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. leczenie dzieci w wieku 12-18 lat z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną.

Szczegółowy wykaz leków zawierających oceniane substancje finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Warto zauważyć, iż ramach poprzedniego raportu oceniano zasadność wprowadzenia zmiany w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.100 „Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C81)”, polegającej na zastosowaniu substancji czynnej niwolumab we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Niniejsza ocena dotyczy zastosowania niwolumabu w tożsamym pozarejestrowanym wskazaniu w ramach PL B.77 „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”. Program lekowy B.100, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r.², został zastąpiony programem lekowym B.77.

¹ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/166/ORP/U_53_320_29112021_o_176_niwolumab_off-label_zacz_REOPTR.pdf (dostęp: 17.10.2024)

² <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-minister-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r> (dostęp: 23.10.2024)

2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 17-18.10.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2021 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2021 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie: *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)* (<https://ptok.pl/>), *Polska Unia Onkologii (PUO)* (<http://www.puo.pl/>), *Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej (PTOHD)* (<https://ptohd.pl/>);
- zagraniczne: *European Society for Medical Oncology (ESMO)*, *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, *American Society of Hematology (ASH)*, *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *National Cancer Institute (NIH, NCI)*,
- <https://www.tripdatabase.com/>.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *nivolumab, niwolumab, wytyczne, zalecenia, rekomendacje, konsensus, stanowisko, leczenie, guideline, management, recommendation, consensus, statement, treatment* (w połączeniu z nazwą schorzenia, odpowiednio, po polsku lub po angielsku).

W ramach niniejszej aktualizacji dokonano weryfikacji aktualności rekomendacji opisanych w raporcie OT.4221.51.2021 (NCCN 2020, EuroNet 2020).

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji strategii wyszukiwania na temat zastosowania niwolumabu w leczeniu dzieci w wieku 12-18 lat z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną, odnaleziono cztery dokumenty: ASCO 2024, NCCN 2024, NCI/NIH 2024, PTOK 2020.

W publikacji ASCO 2024 odnaleziono informacje na temat zasadności zastosowania niwolumabu u dzieci chorujących na klasycznego chłoniaka Hodgkina (w ramach leków stosowanych jako I linia leczenia oraz leczeniu nawrotów). Brak jest jednak informacji na temat wcześniejszego leczenia w postaci ASCT czy brentuksymabu z wedotyną. Z kolei leczenie brentuksymabem z wedotyną również jest wymieniane jako opcja leczenia dzieci z cHL.

W ramach wytycznych NCCN 2024 wymienia się niwolumab jako kolejną opcję terapii cHL u pacjentów pediatrycznych.'

Wytyczne NCI/NIH 2024 w leczeniu pierwotnego opornego na leczenie lub nawrotowego chłoniaka Hodgkina u dzieci i młodzieży wskazują na zastosowanie niwolumabu u pacjentów z nawrotem lub progresją po autologicznym HSCT i brentuksymabie wedotyny lub trzech lub więcej liniach leczenia systemowego, które obejmowały auto-HSCT. Autorzy powołują się na decyzję FDA, która zatwierdziła niwolumab u dorosłych pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina po uprzednim leczeniu auto-HSCT oraz brentuksymabie wedotyny/trzech lub więcej liniach leczenia systemowego.

Wytyczne PTOK 2020 wskazują na możliwość zastosowania niwolumabu lub pembrolizumabu u pacjentów z opornym/nawrotowym cHL oraz u pacjentów po niepowodzeniu auto-HSCT i uprzednim leczeniu brentuksymabem wedotyny. W wytycznych brak jest jednak informacji czy wymienione schematy mogą mieć zastosowanie w populacji chorych dorosłych czy również populacji w wieku 12-18 lat (tożsamej z wnioskowanym wskazaniem).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis wytycznych klinicznych
PTOK 2020	<p>Wytyczne dotyczące leczenia chłoniaka Hodgkina</p> <p>Leczenie ratunkowe przed przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych</p> <p>W badaniach II fazy przeciwciała z tej grupy leków (niwolumab i pembrolizumab) wykazały dużą efektywność w leczeniu nawrotowych/opornych postaci HL, w tym także u chorych po niepowodzeniu auto-HSCT i po uprzednim leczeniu brentuksymabem wedotin (IIA). Leki te są dobrze tolerowane, jednak zwraca się uwagę na ryzyko wystąpienia powikłań o charakterze schorzeń autoimmunizacyjnych, na przykład autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy, skóry, jelit, wątroby, płuc. Niektóre doniesienia wskazują także na zwiększone ryzyko wystąpienia choroby przeszczep przeciw gospodarzowi u chorych poddanych allo-HSCT leczonych uprzednio przeciwciałami anty-PD1.</p> <p><i>Poziomy jakości dowodów naukowych:</i></p> <p><i>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</i></p> <p><i>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</i></p> <p><i>Kategorie rekomendacji:</i></p> <p><i>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><i>B — Wskazania prawdopodobne i potencjał</i></p> <p><i>C — Wskazania określone indywidualnie</i></p>
NCI/NIH 2024	<p>Leczenie pierwotnego opornego na leczenie lub nawrotowego chłoniaka Hodgkina u dzieci i młodzieży</p> <p>Opcje leczenia dzieci i młodzieży z opornym lub nawrotowym chłoniakiem Hodgkina obejmują następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia i terapia celowana. <ul style="list-style-type: none"> ○ Ifosfamid, karboplatyna i etopozyd (ICE) ○ Ifosfamid i winorelbina z bortezomibem lub bez bortezomibu [poziom dowodów: B4, C3] ○ Ifosfamid, gemcytabina i winorelbina [poziom dowodów C1] ○ Winorelbina i gemcytabina [Poziom dowodów C2]. ○ Winorelbina, gemcytabina i deksametazon [Poziom dowodów C1]. ○ Etopozyd, prednizolon, ifosfamid i cisplatyna (EPIC) ○ Arabinozyd cytozyny, cisplatyna i etopozyd (APE) ○ Wysokie dawki metotreksatu, ifosfamidu, etopozydu i deksametazonu (MIED). ○ Etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina w dużych dawkach i cisplatyna (ESHAP). ○ Deksametazon, cytarabina w dużych dawkach i cisplatyna (DHAP) ○ Rytuksymab (u pacjentów z chorobą CD20-dodatnią) w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią drugiego rzutu. ○ Brentuksymab wedotin oceniano u osób dorosłych z chłoniakiem Hodgkina. Wskazania FDA do stosowania brentuksymabu wedotin u dorosłych pacjentów są następujące: (1) klasyczny chłoniak Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego HSCT lub po niepowodzeniu co najmniej dwóch wcześniejszych schematów chemioterapii wielolekowej u pacjentów, którzy nie są kandydatami do autologicznego HSCT, oraz (2) klasyczny chłoniak Hodgkina o wysokim ryzyku nawrotu lub progresji, jako terapia konsolidująca po autologicznym HSCT. • Terapia inhibitorami punktów kontrolnych. <ul style="list-style-type: none"> ○ Niwolumab: FDA zatwierdziła niwolumab u dorosłych pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina, u których wystąpił nawrót lub progresja po autologicznym HSCT i brentuksymabie wedotin lub trzech lub więcej liniach leczenia systemowego, które obejmowały autologiczny HSCT. ○ Pembrolizumab. FDA zatwierdziła pembrolizumab do stosowania u pacjentów z chorobą oporną na leczenie lub nawrotem po trzech lub więcej liniach leczenia. • Chemioterapia, a następnie autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT): Chemioterapia mieloablacyjna z autologicznym HSCT jest zalecanym podejściem u pacjentów, u których wystąpiła choroba oporna na leczenie w trakcie terapii lub nawrót choroby w ciągu 1 roku po zakończeniu terapii. [Poziom dowodów C1] Podejście to jest również zalecane u pacjentów z nawrotową, rozległą chorobą po pierwszym roku od zakończenia leczenia lub u pacjentów z nawrotową chorobą po początkowym leczeniu, które obejmowało intensywną (leki alkilujące i antracykliny) chemioterapię wieloczynnikową i radioterapię. • Chemioterapia, po której następuje allogeniczny HSCT: W przypadku pacjentów, u których nie uzyskano poprawy po autologicznym HSCT i pacjentów z chorobą oporną na chemioterapię, zastosowano przeszczep allogeniczny HSCT z zachęcającymi wynikami. Badania nad przeszczepem allogenicznym o zmniejszonej intensywności, w których zwykle stosuje się fludarabinę lub napromienianie całego ciała niskimi dawkami w celu zapewnienia nietoksycznej immunosupresji, wykazały akceptowalne wskaźniki TRM. • Radioterapia miejscowa (ISRT): SRT w miejscach nawrotu choroby może poprawić kontrolę miejscową, jeśli miejsca te nie były wcześniej napromieniane. ISRT jest zazwyczaj podawana po chemioterapii wysokodawkowej i ratunkowej terapii komórkami macierzystymi. W przypadku pacjentów, którzy nie reagują na leczenie

	<p>ratunkowe, ISRT można rozważyć przed HSCT. Konsolidacyjna ISRT jest szczególnie odpowiednia w następujących sytuacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Pacjenci niskiego ryzyka, u których skany PET są ujemne po standardowej chemioterapii ratunkowej. ○ Wybrani pacjenci standardowego i/lub wysokiego ryzyka leczeni chemioterapią wysokodawkową i HSCT. <p><i>Poziomy jakości dowodów naukowych:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • A1. Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (RCT) (podwójnie zaślepienie lub niezaślepienie) z punktem końcowym całkowitego przeżycia (OS) od określonego czasu, całkowitej śmiertelności lub śmiertelności z określonej przyczyny. • A2. Metaanaliza RCT z punktem końcowym OS od określonego czasu, całkowitej śmiertelności lub śmiertelności z określonej przyczyny. • A3. RCT (podwójnie zaślepienie lub niezaślepienie) z punktem końcowym jakości życia, która jest dobrze zebrana, klinicznie istotna i starannie oceniona. • B1. RCT (podwójnie zaślepienie lub niezaślepienie) z punktem końcowym różnicy w przeżyciu bez zdarzeń (EFS), przeżyciu bez nawrotu choroby (RFS), przeżyciu bez choroby (DFS) lub przeżyciu bez progresji choroby (PFS). • B2. Metaanaliza RCT z punktem końcowym EFS, DFS, PFS lub starannie ocenioną jakością życia. • B3. RCT (podwójnie zaślepienie lub nieślepe) z punktem końcowym wskaźnika odpowiedzi guza lub pomiaru jakości życia, który nie osiąga poziomu opisanego w A3. • B4. Nierandomizowane, wielośrodkowe, prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z zaplanowanym porównaniem skuteczności, w tym punktem końcowym OS od określonego czasu, całkowitej śmiertelności, śmiertelności z określonej przyczyny, starannie ocenionej jakości życia, EFS, DFS, PFS lub różnic w odpowiedzi guza. • C1. Seria przypadków lub inny projekt badania obserwacyjnego, w tym badania z przypadkami nienastępującymi po sobie, z punktem końcowym OS od określonego czasu, całkowitej śmiertelności, śmiertelności z określonej przyczyny lub starannie ocenionej jakości życia. • C2. Seria przypadków lub inny projekt badania obserwacyjnego, w tym badania z przypadkami nienastępującymi po sobie, z punktem końcowym EFS, RFS, DFS lub różnic w PFS. • C3. Seria przypadków lub inny projekt badania obserwacyjnego, w tym próby z przypadkami niekolejnymi, z punktem końcowym wskaźnika odpowiedzi guza lub pomiaru jakości życia, który nie osiąga poziomu opisanego w A3. • D. Doświadczenie anegdotyczne lub opinia eksperta.
<p>ASCO 2024</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia dzieci i młodzieży z chłoniakiem Hodgkina</p> <p>Praktyczne zastosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia pierwszej linii i nawrotów obejmująca nowe leki, takie jak koniugat przeciwciał ukierunkowany na CD30, brentuksymab wedotin oraz inhibitory punktów kontrolnych, niwolumab i pembrolizumab, jest bezpieczna i skuteczna u dzieci i młodzieży z klasycznym HL. Z czasem doprowadzi to do zmniejszenia zależności od konwencjonalnej chemioterapii i radioterapii. <p><i>Siła rekomendacji: nie podano</i></p>
<p>NCCN 2024</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów pediatrycznych z cHL:</p> <p>Leczenie w przypadku klasycznego cHL:</p> <p>Choroba nawrotowa/oporna na leczenie:</p> <p>Opcje terapii reindukcyjnej (w kolejności alfabetycznej)</p> <ul style="list-style-type: none"> • brentuksymab wedotin + bendamustyna; • brentuksymab wedotin + gemcytabina; • brentuksymab wedotin + niwolumab; • DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna); • GV (gemcytabina, winorelbina); • IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina) • IV (ifosfamid, winorelbina). <p>Kolejne opcje terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bortezomib, ifosfamid + winorelbina • EPIC (etopozyd, prednizolon, ifosfamid, cisplatyna) • GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna) • ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) • niwolumab • pembrolizumab <p>Po przeszczepieniu:</p> <p>Przydatny w pewnych okolicznościach, u wybranych pacjentów z chorobą wysokiego ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brentuksymab wedotin <p><i>O ile nie wskazano inaczej, wszystkie powyższe rekomendacje mają kategorię 2a według NCCN: jednolity</i></p>

	<p><i>konsensus NCCN na podstawie dowodów niższego poziomu wskazujący, że interwencja jest odpowiednia.</i></p> <p><i>Kategorie dowodów:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 – oparte na dowodach wysokiej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; • 2A – oparte na dowodach niższej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; • 2B – oparte na dowodach niższej jakości, konsensus NCCN, że technologia jest właściwa • 3 – oparte na jakichkolwiek dowodach, poważne rozbieżności NCCN dotyczące tego, że technologia jest właściwa.
<p>EuroNet 2020 (Europa)</p>	<p>W leczeniu R/R cHL pacjentów pediatrycznych przyjmuje się bardziej zindywidualizowane podejście.</p> <ul style="list-style-type: none"> • W pierwszej linii leczenia ratunkowego zaleca się 2 cykle standardowej chemioterapii SDCT (ang. standard dose salvage chemotherapy). Z powodu braku badań RCT nie wyznaczono złotego standardu SDCT. Wybór zależy od wcześniej stosowanych schematów chemioterapii i indywidualnych czynników każdego pacjenta. • U pacjentów, u których nie uzyskano CMR w badaniu PET rekomenduje się zastosowanie drugiej linii leczenia w postaci innego schematu SDCT lub brentuksymabem wedotin ± inne leki . • Immunoterapię <u>niwolumabem</u> i pembrolizumabem można rozważyć w grupie wysokiego ryzyka pacjentów opornych na leczenie SDCT oraz opornych na leczenie schematami zawierającymi brentuksymab wedotin. • RT jest zalecane u pacjentów z niskim ryzykiem oporności po uzyskaniu CMR w badaniu PET oraz u pacjentów ze standardowym/wysokim ryzykiem po HDCT/ASCT. • W terapii podtrzymującej po leczeniu konsolidacyjnym HDCT/ASCT zaleca się stosowanie brentuksymabu wedotin ± RT. <p><i>Siła rekomendacji: nie podano</i></p>

Skróty: cHL- chłoniak Hodgkina, R/R cHL (ang. Relapsed and Refractory Classical Hodgkin Lymphoma) – oporna lub nawrotowa klasyczna postać chłoniaka Hodgkina; PET (ang. Positron Emission Tomography) – pozytonowa tomografia emisyjna, CT (ang. computed tomography) – tomografia komputerowa, MRI (ang. magnetic resonance imaging) – rezonans magnetyczny; SDCT (ang. standard dose salvage chemotherapy) – standardowe dawki chemioterapii ratunkowej; CMR (ang. complete metabolic remission) – całkowita odpowiedź metaboliczna, definiowana jako uzyskanie oceny Deauville 1–3 lub qPET <1.3; allo-HSCT – allogeniczne przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation); ISRT – radioterapia okolic pierwotnie zajętych (ang. involved site radiation therapy)

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji wykonali przegląd systematyczny w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających substancję leczniczą – niwolumab w leczeniu opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina w populacji pediatrycznej po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 10.10.2024 w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via OVID) i Cochrane.

W przeglądzie zastosowano kryteria selekcji opisane zgodnie ze schematem PICO(s) przedstawionym poniżej.

Populacja: Pacjenci pediatryczni ze zdiagnozowanym klasycznym chłoniakiem Hodgkina po wcześniejszym leczeniu brentuksymabem wedotyny i/lub przeszczepieniu autologicznych komórek macierzystych szpiku (auto-HSCT).

Interwencja: Substancja czynna niwolumab.

Komparator: Bez ograniczeń.

Punkty końcowe: Dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania nierandomizowane, jednoramienne, badania obserwacyjne, opisy przypadków.

Inne: Publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu/abstraktu.

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

3.1.1. Opis badań włączonych do analizy

Odnaleziono jedno badanie spełniające kryteria włączenia do przeglądu na temat stosowania niwolumabu wśród pacjentów pediatrycznych w leczeniu opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina, leczonych również brentuksymabem z wedotyną i/lub autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku, które zostało opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4221.51.2021:

- **CheckMate 744** (Harker-Murray 2023).

Należy podkreślić, iż w badaniu CheckMate 744 w pierwszej kolejności pacjenci leczeni byli niwolumabem w skojarzeniu z brentuksymabem wedotyny, część pacjentów przyjmowała również bendamustynę, a następnie pacjenci kwalifikowani byli do przeszczepu autologicznych komórek macierzystych szpiku. Jest to odmienna kolejność terapii w porównaniu do schematu zapisanego w ramach PL B.77 (stosowanie niwolumabu przy oporności na leczenie po wcześniejszym przeszczepieniu autologicznych komórek macierzystych szpiku oraz po leczeniu brentuksymabem wedotyny albo oporność po wcześniejszym leczeniu brentuksymabem wedotyny, gdy auto-HSCT nie stanowiło opcji leczenia). Niemniej jednak, z uwagi na brak innych dowodów, postanowiono o włączeniu opracowania do niniejszego raportu.

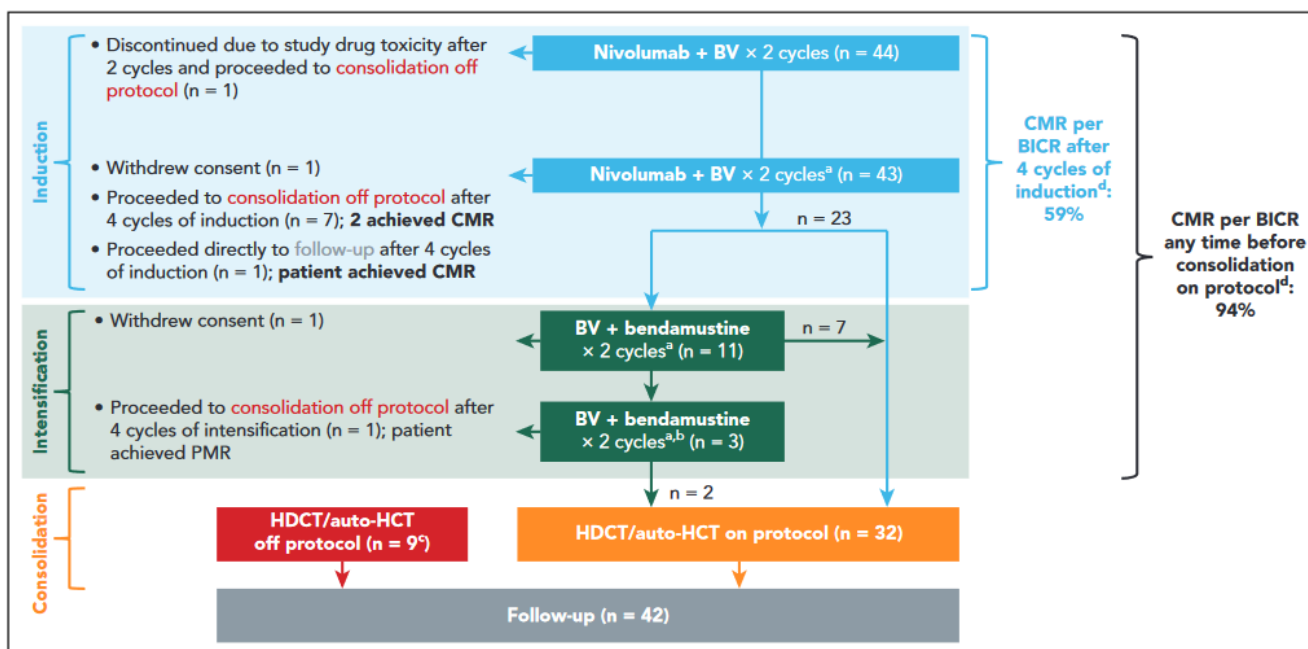
W tabeli poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badania włączonego do analizy.

Tabela 2. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Publikacja	Metodyka	Kryteria selekcji	Punkty końcowe
Harker-Murray 2023 (CheckMate 744, NCT 02927769) <u>Źródło finansowania:</u> Bristol Myers Squibb i Seagen	Międzynarodowe, otwarte, wieloośrodkowe, standaryzowane pod względem ryzyka, dostosowane do odpowiedzi badanie fazy 2. <u>Interwencje:</u> Projekt badania przedstawia rys. 1. Podczas fazy indukcji pacjenci otrzymali 4 cykle niwolumabu (3 mg/kg, dzień 8 cyklu 1; dzień 1 później) plus BV (1,8 mg/kg, dzień 1 każdego cyklu). Pacjenci, którzy osiągnęli CMR na podstawie zaślepionego niezależnego przeglądu centralnego (BICR)	<u>Charakterystyka pacjentów:</u> Liczba pacjentów: 44, średnia wieku 16 (9-30), większość (70%) była w wieku <18 lat, a około połowa (55%) miała pierwotną chorobę oporną na leczenie. Szesnastu pacjentów (36%) miało chorobę w stadium IV w momencie nawrotu. Żaden pacjent nie otrzymał wcześniej BV. W momencie odcięcia danych, z minimalną potencjalną obserwacją wynoszącą 15,6 miesiąca (mediana obserwowanej	Pierwszorzędowym punktem końcowym był wskaźnik CMR mierzony poprzez BICR w dowolnym czasie przed konsolidacją. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) poprzez BICR i badacza po 4 cyklach indukcji niwolumabem plus

Publikacja	Metodyka	Kryteria selekcji	Punkty końcowe
	po 4 cyklach mogli otrzymać do 2 dodatkowych cykli niwolumabu plus BV, jeśli zostało to zatwierdzone przez monitora medycznego badania. Pacjenci, którzy nie osiągnęli CMR według BICR po 4 cyklach indukcji, otrzymywali intensyfikację za pomocą BV plus bendamustyna (90 mg/m ² , dni 1 i 2 każdego cyklu) przez 2 cykle; dozwolone były maksymalnie 2 dodatkowe cykle BV plus bendamustyna, jeśli zostały zatwierdzone przez monitora medycznego badania. Celem tego badania była ocena CMR przed konsolidacją. Pacjenci, u których uzyskano CMR w BICR po indukcji lub intensyfikacji, byli poddawani konsolidacji z zastosowaniem wysokodawkowanej chemioterapii i auto-HCT, zgodnie z wytycznymi instytucjonalnymi.	obserwacji, 20,9 miesiąca [zakres, 2,6-29,2 miesiąca]), 44 pacjentów ukończyło 2 cykle indukcji z niwolumabem + BV, a 43 pacjentów ukończyło 4 cykle indukcji; 1 pacjent przerwał leczenie po 2 cyklach indukcji z powodu toksyczności, ale można go było ocenić pod kątem odpowiedzi. Spośród 43 pacjentów, którzy ukończyli 4 cykle indukcji, 23 przeszło do konsolidacji zgodnie z protokołem, a 11 otrzymało intensyfikację za pomocą BV z bendamustyną. Ogółem 41 pacjentów (95%) przeszło do konsolidacji z auto-HCT: 32 zgodnie z protokołem (23 po zakończeniu terapii indukcyjnej i 9 pacjentów po intensyfikacji) i 9 poza protokołem według uznania badacza.	BV, odsetek CMR na badacza w dowolnym czasie przed konsolidacją, PFS, czas trwania odpowiedzi (DOR) i bezpieczeństwo niwolumabu plus BV.

Skróty: R/R – nawrotowy i oporny (ang. relapsed and refractory), cHL – klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. classical Hodgkin lymphoma), BV – brentuksymab wedotyny, CMR – całkowita odpowiedź metaboliczna (ang. complete metabolic response), BICR – zaslepiena, niezależna centralna komisja (ang. blinded independent central review), ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate), PFS – przeżycie bez progresji choroby (ang. progression-free survival), DOR – czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response), RT – radioterapia (ang. radiation therapy),



Rysunek 1. Projekt badania kohortowego CheckMate 744 i dyspozycja pacjentów [CheckMate 744]

3.1.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu

CheckMate 744

Skuteczność

Odsetek CMR według BICR wyniósł 59% (26/44) po 4 cyklach indukcji niwolumabem i BV, 82% (9/11) po 2 cyklach intensyfikacji BV i bendamustyną i 94% (33/35) w dowolnym momencie przed konsolidacją w protokole (pierwotny punkt końcowy), przy ORR według BICR wynoszącym 100%.

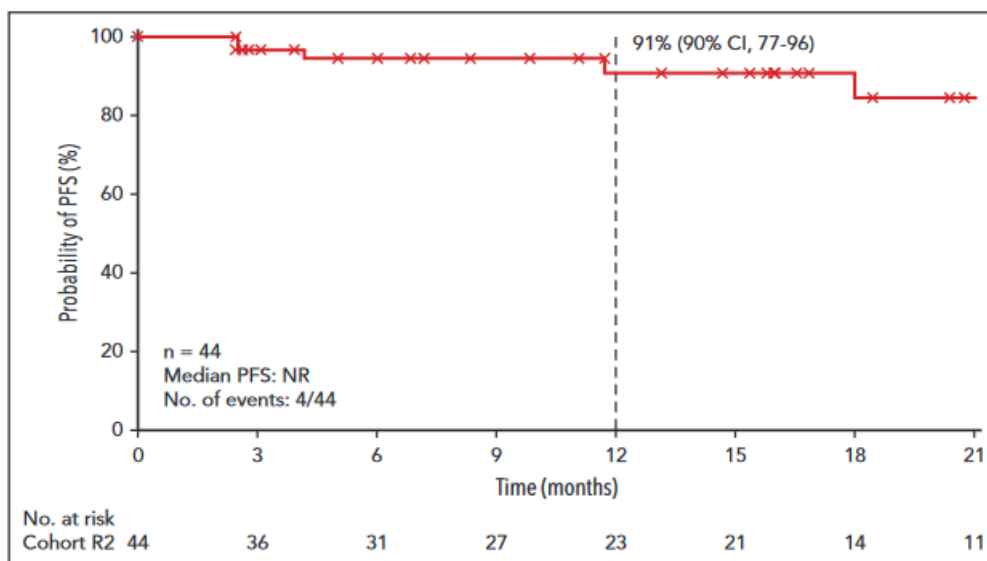
Wskaźnik CMR oceniany przez badacza wyniósł 66% (29/44) po 4 cyklach indukcji z niwolumabem i BV, 91% (10/11) po 2 cyklach intensyfikacji z BV i bendamustyną oraz 91% (32/35) w dowolnym czasie przed konsolidacją zgodnie z protokołem (ORR, 100%).

Spośród 35 pacjentów ocenianych pod kątem odpowiedzi metabolicznej przez BICR, 34 (97%) osiągnęło $\geq 25\%$ zmniejszenie objętości guza, wszyscy pacjenci osiągnęli $\geq 25\%$ zmniejszenie maksymalnej znormalizowanej

wartości wychwytu, a 33 pacjentów (94%) osiągnęło $\geq 50\%$ zmniejszenie. Mediana DOR dla BICR nie została osiągnięta.

Wśród pacjentów z pierwotną chorobą oporną na leczenie ($n = 23$), u których uzyskano odpowiedź na leczenie, w dowolnym momencie przed konsolidacją, 20 (87%) osiągnęło CMR (90% CI, 70%-96%) (*per* BICR), a 22 (96%) osiągnęło obiektywną odpowiedź (*per* BICR); 15 (63%) osiągnęło CMR (*per* BICR) po 4 cyklach indukcji. Podobnie, wśród pacjentów pediatrycznych z oceną odpowiedzi ($n = 30$), w dowolnym momencie przed konsolidacją, 27 (90%) osiągnęło CMR (90% CI, 76% - 97%) (*per* BICR), a wszyscy pacjenci osiągnęli obiektywną odpowiedź ocenianą przez BICR; 18 (58%) osiągnęło CMR (*per* BICR) po 4 cyklach indukcji.

W momencie odcięcia danych mediana PFS (*per* BICR) wśród wszystkich leczonych pacjentów nie została osiągnięta; 12-miesięczny wskaźnik PFS wynosił 91% (90% CI, 77%-96%). Czterech pacjentów doświadczyło nawrotu po osiągnięciu CMR (1 po indukcji i 3 po intensyfikacji). Szczegóły przedstawia rysunek poniżej.



Rysunek 2. PFS oceniany przez BICR. Mediana całkowitego przeżycia u wszystkich leczonych pacjentów nie została osiągnięta [CheckMate 744]

W przypadku 9 pacjentów, którzy przeszli do konsolidacji poza protokołem, 5 osiągnęło CMR (*per* BICR), a 7 osiągnęło CMR (ocenianą przez badacza) w dowolnym momencie przed konsolidacją. Spośród 9 pacjentów, 3 otrzymało leczenie poza protokołem przed auto-HCT. Pacjenci ci nie zostali uwzględnieni w ostatecznej ocenie odpowiedzi.

Terapie *off-protocol* i auto-HCT

- Terapie po auto-HCT

Spośród wszystkich pacjentów 27 (61%) otrzymało jakąkolwiek kolejną terapię. Najczęstszym powodem późniejszej terapii systemowej było leczenie podtrzymujące bez progresji choroby lub pogorszenia stanu klinicznego. Najczęstszą późniejszą terapią ogólnoustrojową była BV (13 pacjentów [30%]). Dziesięciu pacjentów otrzymało BV po auto-HCT jako leczenie podtrzymujące, 8 otrzymało RT jako konsolidację po auto-HCT, a 1 otrzymał zarówno BV, jak i RT.

- Konsolidacja poza protokołem i auto-HCT

Wszystkich 9 pacjentów, którzy przeszli do konsolidacji poza protokołem, otrzymało auto-HCT.

- Konsolidacja poza protokołem i kolejne terapie

Trzech pacjentów otrzymało chemioterapię przed konsolidacją poza protokołem: 1 otrzymał gemcytabinę, ifosfamid, prednizolon i winorelbine; 1 otrzymał ifosfamid, karboplatynę i etopozyd; a 1 otrzymał bendamustynę. U jednego pacjenta nie przeprowadzono konsolidacji po indukcji, ale przeszedł bezpośrednio do obserwacji; u tego pacjenta wystąpiła progresja i przeszedł operację, a jako kolejne terapie otrzymał BV, cisplatynę, cytarabinę, deksametazon, BEAM (karmustyna, etopozyd, cytarabina i melfalan) oraz RT (leczenie).

Ograniczenia badania wskazane przez autorów

Ograniczeniem badania była mała liczebność próby i czas trwania minimalnej obserwacji wynoszący <18 miesięcy, co uniemożliwiło wykrycie późnych lub rzadkich zdarzeń. Jednak wielkość próby została określona

zgodnie z pierwszorzędowym punktem końcowym dla kohorty R2 i jest podobna do innych badań fazy 2 przeprowadzonych w podobnej populacji pacjentów pediatrycznych i młodych dorosłych. (...) Różnorodność terapii poza protokołem była czynnikiem zakłócającym interpretację wyników PFS po auto-HCT; nie był to jednak główny punkt końcowy badania.

Chociaż stosowanie BV mogło prawdopodobnie opóźnić progresję lub zgon, tylko 10 pacjentów otrzymywało leczenie podtrzymujące BV; w związku z tym uważa się, że wpływ leczenia podtrzymującego BV na PFS był znikomy. Ze względu na małą liczebność próby i liczbę zdarzeń, PFS nie był analizowany w podgrupach pacjentów, którzy otrzymali konsolidację poza protokołem i/lub późniejszą terapię. Kolejne terapie mogą ograniczać interpretację całkowitego przeżycia. W przeciwieństwie do środków alkilujących i antracyklin, długoterminowe skutki narażenia na inhibitory punktów kontrolnych (np. niwolumab) u pacjentów pediatrycznych nie są jeszcze znane, chociaż dane z badań nad czerniakiem u dorosłych sugerują, że długoterminowe toksyczności są ograniczone. Wysoce aktywna faza indukcyjna oparta na terapiach celowanych w tym badaniu ograniczyła ekspozycję na chemioterapię bendamustyną i mogła zmniejszyć częstość występowania późnych skutków w porównaniu z wcześniej zgłaszanymi schematami.

Podsumowanie autorów badania

Podsumowując, to pierwsze podejście dostosowane do ryzyka, oparte na odpowiedzi, zaowocowało jednymi z najwyższych wskaźników CMR w ostatnich badaniach przeprowadzonych wśród pacjentów pediatrycznych i młodych dorosłych z R/R cHL. Znaczące wskaźniki CMR po indukcji niwolumabem i BV sugerują, że intensyfikacja BV i bendamustyną może być bezpiecznie zarezerwowana dla podgrupy pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie indukcyjne, eliminując w ten sposób dodatkową ekspozycję na alkilatory u większości pacjentów. Badanie CheckMate 744 jest pierwszą współpracą między COG i EuroNet-PHL dla populacji pacjentów pediatrycznych i młodych dorosłych z R/R cHL i jako największe badanie pediatryczne z zastosowaniem inhibitora punktu kontrolnego wykazało, że ta metoda leczenia jest skutecznym i dobrze tolerowanym pierwszym leczeniem ratunkowym dla tej populacji. Dalsza obserwacja pomoże ocenić trwałość kontroli choroby i długoterminowe bezpieczeństwo tego schematu w połączeniu z auto-HCT.

3.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

CheckMate 744

Bezpieczeństwo

Ogółem 31 pacjentów (70%) doświadczyło zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) podczas indukcji niwolumabem i BV, w tym TRAE stopnia 3/4 u 18% pacjentów. Najczęstszymi TRAE podczas indukcji były nadwrażliwość (20%), nudności (20%) i biegunka (14%) (wszystkie stopnia 1/2). Spośród 11 pacjentów, którzy wymagali intensyfikacji leczenia BV z bendamustyną, 8 (73%) doświadczyło TRAE (stopień 3/4 u 3 [27%] pacjentów). Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (SAE) wystąpiły u 5 pacjentów (11%) przed konsolidacją (stopień 3/4 u 3 pacjentów). Jeden TRAE doprowadził do przerwania leczenia (reakcja anafilaktyczna stopnia 3). Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem; 1 pacjent zmarł z powodu progresji choroby. Wśród leczonych pacjentów pediatrycznych (n = 31), 23 (74%) doświadczyło TRAE podczas indukcji (stopień 3/4, 19%). Najczęstszymi TRAE u pacjentów pediatrycznych podczas indukcji były nudności (n = 8, 26%), nadwrażliwość (n = 7, 23%) i biegunka (n = 5, 16%). U pacjentów z chorobą oporną na leczenie (n = 24), 18 (75%) doświadczyło TRAE podczas indukcji (stopień 3/4, 21%). Podczas indukcji 8 z 44 pacjentów (18%) było hospitalizowanych z powodu AE, 1 z powodu SAE związanych z leczeniem: gorączki 3 stopnia i reakcji związanej z infuzją (IRR), reakcji alergicznej 2 stopnia i reakcji anafilaktycznej 3 stopnia. Wszyscy zostali wypisani w ciągu 48 godzin. Pozostałych 5 pacjentów (11%) było hospitalizowanych z powodu SAE niezwiązanych z leczeniem; nie zgłoszono hospitalizacji z powodu podawania leków.

Neutropenię związaną z leczeniem (stopień 3) zgłoszono u 1 pacjenta podczas indukcji i u 1 pacjenta podczas intensyfikacji leczenia; zmniejszenie liczby neutrofilii związane z leczeniem stopnia 3 zgłoszono u 1 pacjenta podczas indukcji, a zmniejszenie liczby białych krwinek stopnia 3 zgłoszono u 1 pacjenta podczas intensyfikacji leczenia. Nie odnotowano innych hematologicznych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Obwodową neuropatię czuciową związaną z leczeniem zgłoszono u 1 pacjenta podczas indukcji (stopień 1).

Ogólnie rzecz biorąc, związane z leczeniem zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (IMAE) były głównie stopnia 1/2, a 1 pacjent doświadczył stopnia 3/4 IRR o podłożu immunologicznym. Sześć IMAE związanych z leczeniem odnotowano u pacjentów pediatrycznych; wszystkie były stopnia 1/2 i nie ograniczały dawki. Wszystkie zgłoszone IMAE, z wyjątkiem niedoczynności tarczycy, wymagały leczenia kortykosteroidami i ustąpiły. IRR odnotowano u 8 pacjentów podczas indukcji (6 w stopniu 1/2 i 2 w stopniu 3) oraz u 2 pacjentów podczas intensyfikacji (oba w stopniu 1/2). Większość IRR wystąpiła podczas cyklu indukcji 2 (15 zdarzeń).

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Opdivo

Najczęściej występujące działania niepożądane dla niwolumabu przedstawiono w tabeli poniżej. Dane zostały zaczerpnięte z ChPL Opdivo, należy wziąć pod uwagę, że poniższe dane odnoszą się do pacjentów dorosłych.

Tabela 3. Działania niepożądane związane z leczeniem występujące bardzo często ($\geq 1/10$) zgodnie z ChPL Opdivo

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<ul style="list-style-type: none"> uczucie zmęczenia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<ul style="list-style-type: none"> wysypka, świąd
Zaburzenia żołądka i jelit	<ul style="list-style-type: none"> biegunka, nudności
Badania diagnostyczne	<ul style="list-style-type: none"> zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie stężenia kreatyniny, limfocytopenia, małopłytkowość, niedokrwistość

Stosowanie niwolumabu jest najczęściej związane z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym ciężkie reakcje, ustępowała po rozpoczęciu odpowiedniej farmakoterapii lub po odstawieniu niwolumabu.

3.1.4. Ograniczenia analizy klinicznej

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak dowodów naukowych o wysokiej wiarygodności dot. omawianego problemu decyzyjnego. Dane dotyczące skuteczności klinicznej zostały opracowane na podstawie dowodów niskiej jakości – badania nierandomizowanego o ograniczonej liczebności pacjentów pediatrycznych ze wskazaniem klasyczny chłoniak Hodgkina, którzy otrzymali schemat leczenia zbliżony, lecz nie tożsamy z wnioskowanym.

3.2. Podsumowanie

W ramach przeprowadzonego przeglądu, stanowiącego aktualizację przeglądu przeprowadzonego w opracowaniu Agencji OT.4221.51.2021, odnaleziono jedno badanie – CheckMate 744 – badanie II fazy wśród pacjentów pediatrycznych i młodych dorosłych (w wieku 5-30 lat) z nawrotowym i opornym klasycznym chłoniakiem Hodgkina (kohorta standardowego ryzyka). W badaniu podawano niwolumab skojarzony z brentuksymabem wedotyny (BV) i/lub BV plus bendamustyna u pacjentów z nieoptymalną odpowiedzią metaboliczną. Stratyfikacja ryzyka opierała się przede wszystkim na czasie do nawrotu, wcześniejszym leczeniu i obecności objawów B.

Pacjenci otrzymali cztery cykle indukcyjne z niwolumabem i BV. Pacjenci bez CMR otrzymali BV i intensyfikację bendamustyną. Pacjenci z CMR po indukcji lub intensyfikacji przechodzili do konsolidacji (chemioterapia wysokodawkowa/auto-HCT zgodnie z protokołem). Pierwszorzędownym punktem końcowym był CMR w dowolnym momencie przed konsolidacją. Do badania włączono 44 pacjentów (70% poniżej 18 r.ż.). Mediana wieku wynosiła 16 lat. Minimalny czas obserwacji wyniósł 15,6 miesiąca, 43 pacjentów otrzymało 4 cykle indukcyjnej, z których 11 otrzymało intensyfikację; 32 przeszło do konsolidacji. Wskaźnik CMR wyniósł 59% po indukcji niwolumabem + BV i 94% w dowolnym momencie przed konsolidacją (niwolumab + BV ± BV + bendamustyna). Roczny wskaźnik przeżycia wolnego od progresji wyniósł 91%. Podczas indukcji u 18% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 .

Zgodnie z przytoczonym badaniem, zarówno całkowita odpowiedź metaboliczna, jak i skuteczność oceniana w zakresie przeżycia wolnego od progresji w przypadku leczenia niwolumabem wskazuje na celowość stosowania terapii w leczeniu opornego lub nawrotowego klasycznego chłoniaka Hodgkina w populacji pediatrycznej.

Przedstawiona w analizie skuteczności publikacja stanowi dowód niskiej jakości, jednak brak dowodów wyższej jakości uzasadnia przedstawienie jej wyników w ramach niniejszego opracowania.

4. Źródła

Rekomendacje kliniczne

ASCO 2024	Kahn, J. M., Mauz-Korholz, C., Hernandez, T., Milgrom, S. A., & Castellino, S. M. (2024). Pediatric and Adolescent Hodgkin Lymphoma: Paving the Way for Standards of Care and Shared Decision Making. American Society of Clinical Oncology Educational Book, 44(3), e432420.
EuroNet 2020	Daw, S., Hasenclever, D., Mascarín, M., Fernández-Teijeiro, A., Balwierz, W., Beishuizen, A., ... & Leblanc, T. (2020). Risk and response adapted treatment guidelines for managing first relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma in children and young people. Recommendations from the EuroNet Pediatric Hodgkin Lymphoma Group. Hemasphere, 4(1), e329.
NCCN 2024	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Pediatric Hodgkin Lymphoma Version 1.2024 — May 14, 2024.
NCI/NIH 2024	Childhood Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®)—Health Professional Version, https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/child-hodgkin-treatment-pdq#top [dostęp 22.10.2024]
PTOK 2020	Wróbel, T. (2020). 2.17. Chłoniak Hodgkina. Onkologia w Praktyce Klinicznej-Edukacja, 6(A), 505-523.

Badania

CheckMate 744	Harker-Murray, P., Mauz-Körholz, C., Leblanc, T., Mascarín, M., Michel, G., Cooper, S., Beishuizen, A., Leger, K. J., Amoroso, L., Buffardi, S., Rigaud, C., Hoppe, B. S., Lisano, J., Francis, S., Sacchi, M., Cole, P. D., Drachtman, R. A., Kelly, K. M., & Daw, S. (2023). Nivolumab and brentuximab vedotin with or without bendamustine for R/R Hodgkin lymphoma in children, adolescents, and young adults. Blood, 141(17), 2075–2084. https://doi.org/10.1182/blood.2022017118
----------------------	---

Pozostałe publikacje

ChPL Opdivo	Charakterystyka produktu Leczniczego Opdivo https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180730141869/anx_141869_pl.pdf [dostęp 22.10.2024]
--------------------	---

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających niwolumab finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 4. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r³.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego							
Grupa limitowa 1144.0, Niwolumab							
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	05909991220518	6388,86	6772,19	6772,18	bezpłatny	0 zł
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 4 ml	05909991220501	2555,54	2708,87	2708,87	bezpłatny	0 zł

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

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (09.10.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
44	Search: (((juvenile[Title/Abstract]) OR ("Young Adult"[Mesh]) OR (young adult[Title/Abstract])) OR (((("Child"[Mesh]) OR (child*[Title/Abstract])) OR (Children*[Title/Abstract])) OR (((("Adolescent"[Mesh]) OR (Adolescen*[Title/Abstract])) OR (Teen*[Title/Abstract])) OR (Teenager*[Title/Abstract])) OR (Youth*[Title/Abstract])) AND (((((((("Hodgkin Disease"[Mesh]) OR ((Hodgkin*[Title/Abstract]) AND (Disease*[Title/Abstract])) OR ((Hodgkin*[Title/Abstract]) AND (Granuloma*[Title/Abstract])) OR ((Hodgkin*[Title/Abstract]) AND (Lymphoma*[Title/Abstract])) AND (Nodular Sclerosing[Title/Abstract])) OR ((Hodgkin*[Title/Abstract]) AND (Lymphoma*[Title/Abstract])) AND (Mixed Cellularity[Title/Abstract])) OR ((Hodgkin*[Title/Abstract]) AND (Lymphoma*[Title/Abstract])) AND (Lymphocyte Rich Classical[Title/Abstract])) OR (((Hodgkin*[Title/Abstract]) AND (Lymphoma*[Title/Abstract])) AND (Lymphocyte Deplet*[Title/Abstract])) AND (((((((("Nivolumab"[Mesh]) OR (opdivo[Title/Abstract])) OR (ONO-4538[Title/Abstract])) OR (ONO4538[Title/Abstract])) OR (MDX-1106[Title/Abstract])) OR (MDX1106[Title/Abstract])) OR (BMS-936558[Title/Abstract])) OR (BMS936558[Title/Abstract])) Filters: from 2021 - 2024	15
43	Search: (((juvenile[Title/Abstract]) OR ("Young Adult"[Mesh]) OR (young adult[Title/Abstract])) OR (((("Child"[Mesh]) OR (child*[Title/Abstract])) OR (Children*[Title/Abstract])) OR (((("Adolescent"[Mesh]) OR (Adolescen*[Title/Abstract])) OR (Teen*[Title/Abstract])) OR (Teenager*[Title/Abstract])) OR (Youth*[Title/Abstract])) AND (((((((("Hodgkin Disease"[Mesh]) OR ((Hodgkin*[Title/Abstract]) AND (Disease*[Title/Abstract])) OR ((Hodgkin*[Title/Abstract]) AND (Granuloma*[Title/Abstract])) OR ((Hodgkin*[Title/Abstract]) AND (Lymphoma*[Title/Abstract])) AND (Nodular Sclerosing[Title/Abstract])) OR ((Hodgkin*[Title/Abstract]) AND (Lymphoma*[Title/Abstract])) AND (Mixed Cellularity[Title/Abstract])) OR ((Hodgkin*[Title/Abstract]) AND (Lymphoma*[Title/Abstract])) AND (Lymphocyte Rich Classical[Title/Abstract])) OR (((Hodgkin*[Title/Abstract]) AND (Lymphoma*[Title/Abstract])) AND (Lymphocyte Deplet*[Title/Abstract])) AND (((((((("Nivolumab"[Mesh]) OR (opdivo[Title/Abstract])) OR (ONO-4538[Title/Abstract])) OR (ONO4538[Title/Abstract])) OR (MDX-1106[Title/Abstract])) OR (MDX1106[Title/Abstract])) OR (BMS-936558[Title/Abstract])) OR (BMS936558[Title/Abstract]))	48
42	Search: (((((((("Hodgkin Disease"[Mesh]) OR ((Hodgkin*[Title/Abstract]) AND (Disease*[Title/Abstract])) OR ((Hodgkin*[Title/Abstract]) AND	187

³ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-wrzesnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2024-r> [dostęp 23.09.2024]

	(Granuloma*[Title/Abstract])) OR (((Hodgkin*[Title/Abstract]) AND (Lymphoma*[Title/Abstract]) AND (Nodular Sclerosing[Title/Abstract])) OR (((Hodgkin*[Title/Abstract]) AND (Lymphoma*[Title/Abstract]) AND (Mixed Cellularity[Title/Abstract])) OR (((Hodgkin*[Title/Abstract]) AND (Lymphoma*[Title/Abstract]) AND (Lymphocyte Rich Classical[Title/Abstract])) OR (((Hodgkin*[Title/Abstract]) AND (Lymphoma*[Title/Abstract]) AND (Lymphocyte Deplet*[Title/Abstract])) AND ((((((Nivolumab[Mesh]) OR (opdivo[Title/Abstract]) OR (ONO-4538[Title/Abstract]) OR (ONO4538[Title/Abstract]) OR (MDX-1106[Title/Abstract]) OR (MDX1106[Title/Abstract]) OR (BMS-936558[Title/Abstract]) OR (BMS936558[Title/Abstract]))	
41	Search: ((((((Hodgkin Disease[Mesh]) OR ((Hodgkin*[Title/Abstract]) AND (Disease*[Title/Abstract])) OR ((Hodgkin*[Title/Abstract]) AND (Granuloma*[Title/Abstract])) OR (((Hodgkin*[Title/Abstract]) AND (Lymphoma*[Title/Abstract]) AND (Nodular Sclerosing[Title/Abstract])) OR (((Hodgkin*[Title/Abstract]) AND (Lymphoma*[Title/Abstract]) AND (Mixed Cellularity[Title/Abstract])) OR (((Hodgkin*[Title/Abstract]) AND (Lymphoma*[Title/Abstract]) AND (Lymphocyte Rich Classical[Title/Abstract])) OR (((Hodgkin*[Title/Abstract]) AND (Lymphoma*[Title/Abstract]) AND (Lymphocyte Deplet*[Title/Abstract]))	55 533
40	Search: (((juvenile[Title/Abstract]) OR ("Young Adult"[Mesh]) OR (young adult[Title/Abstract])) OR (((("Child"[Mesh]) OR (child*[Title/Abstract])) OR (Children*[Title/Abstract])) OR (((("Adolescent"[Mesh]) OR (Adolescen*[Title/Abstract])) OR (Teen*[Title/Abstract])) OR (Teenager*[Title/Abstract])) OR (Youth*[Title/Abstract]))	4 619 775
39	Search: juvenile[Title/Abstract]	90 429
38	Search: ("Young Adult"[Mesh]) OR (young adult[Title/Abstract])	1 096 051
37	Search: young adult[Title/Abstract]	41 999
36	Search: "Young Adult"[Mesh] Sort by: Most Recent	1 068 995
35	Search: (("Child"[Mesh]) OR (child*[Title/Abstract])) OR (Children*[Title/Abstract])	2 833 885
34	Search: Children*[Title/Abstract]	1 335 582
33	Search: child*[Title/Abstract]	1 777 589
32	Search: "Child"[Mesh] Sort by: Most Recent	2 228 921
31	Search: (((("Adolescent"[Mesh]) OR (Adolescen*[Title/Abstract])) OR (Teen*[Title/Abstract])) OR (Teenager*[Title/Abstract])) OR (Youth*[Title/Abstract])	2 409 614
30	Search: Youth*[Title/Abstract]	114 993
29	Search: Teenager*[Title/Abstract]	18 229
28	Search: Teen*[Title/Abstract]	37 909
27	Search: Adolescen*[Title/Abstract]	402 997
26	Search: "Adolescent"[Mesh] Sort by: Most Recent	2 277 357
25	Search: ((((((Nivolumab[Mesh]) OR (opdivo[Title/Abstract])) OR (ONO-4538[Title/Abstract]) OR (ONO4538[Title/Abstract]) OR (MDX-1106[Title/Abstract]) OR (MDX1106[Title/Abstract]) OR (BMS-936558[Title/Abstract]) OR (BMS936558[Title/Abstract]))	6 007
24	Search: BMS936558[Title/Abstract]	19
23	Search: BMS-936558[Title/Abstract]	24
22	Search: MDX1106[Title/Abstract]	6
21	Search: MDX-1106[Title/Abstract]	6
20	Search: ONO4538[Title/Abstract]	4
19	Search: ONO-4538[Title/Abstract]	25
18	Search: opdivo[Title/Abstract]	118
17	Search: "Nivolumab"[Mesh] Sort by: Most Recent	5 927
16	Search: ((Hodgkin*[Title/Abstract]) AND (Lymphoma*[Title/Abstract]) AND (Lymphocyte Deplet*[Title/Abstract])	230
15	Search: ((Hodgkin*[Title/Abstract]) AND (Lymphoma*[Title/Abstract]) AND (Lymphocyte Rich Classical[Title/Abstract])	52
14	Search: ((Hodgkin*[Title/Abstract]) AND (Lymphoma*[Title/Abstract]) AND (Mixed Cellularity[Title/Abstract])	695
13	Search: ((Hodgkin*[Title/Abstract]) AND (Lymphoma*[Title/Abstract]) AND (Nodular Sclerosing[Title/Abstract])	270
12	Search: Lymphocyte Deplet*[Title/Abstract]	2 250
11	Search: Lymphocyte Rich Classical[Title/Abstract]	54

10	Search: Mixed Cellularity[Title/Abstract]	1 220
9	Search: Nodular Sclerosing[Title/Abstract]	558
8	Search: (Hodgkin*[Title/Abstract]) AND (Lymphoma*[Title/Abstract])	58 339
7	Search: (Hodgkin*[Title/Abstract]) AND (Granuloma*[Title/Abstract])	992
6	Search: (Hodgkin*[Title/Abstract]) AND (Disease*[Title/Abstract])	39 750
5	Search: Lymphoma*[Title/Abstract]	218 776
4	Search: Granuloma*[Title/Abstract]	82 431
3	Search: Disease*[Title/Abstract]	5 243 322
2	Search: Hodgkin*[Title/Abstract]	76 538
1	Search: "Hodgkin Disease"[Mesh] Sort by: Most Recent	36 276

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid) (10.10.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp Hodgkin disease/	53020
2	exp classical Hodgkin lymphoma/	7151
3	1 or 2	53020
4	"Hodgkin*".ab,kw,ti.	97164
5	"Disease*".ab,kw,ti.	6590287
6	"Granuloma*".ab,kw,ti.	94291
7	"Lymphoma*".ab,kw,ti.	300796
8	4 and 5	47768
9	4 and 6	1053
10	4 and 7	86812
11	Nodular Sclerosing.ab,kw,ti.	686
12	10 and 11	474
13	Mixed Cellularity.ab,kw,ti.	1700
14	10 and 13	1248
15	Lymphocyte Rich Classical.ab,kw,ti.	76
16	10 and 15	74
17	3 or 8 or 9 or 10 or 12 or 14 or 16	110422
18	exp nivolumab/	44297
19	Nivolumab.ab,kw,ti.	23273
20	Opdivo.ab,kw,ti.	183
21	ONO-4538.ab,kw,ti.	137
22	ONO4538.ab,kw,ti.	2
23	MDX-1106.ab,kw,ti.	34
24	MDX1106.ab,kw,ti.	3
25	BMS-936558.ab,kw,ti.	144
26	BMS936558.ab,kw,ti.	0
27	18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26	45944
28	exp adolescent/	1725046

29	"Adolescen*".ab,kw,ti.	486308
30	"Teen*".ab,kw,ti.	49736
31	"Teenager*".ab,kw,ti.	24304
32	"Youth*".ab,kw,ti.	131200
33	28 or 29 or 30 or 31 or 32	1884150
34	exp child/	2589143
35	"child*".ab,kw,ti.	2038148
36	"Children*".ab,kw,ti.	1578355
37	34 or 35 or 36	3416719
38	exp young adult/	572314
39	"young adult*".ab,kw,ti.	168167
40	exp juvenile/	3780377
41	38 or 39 or 40	4191014
42	17 and 27	22280
43	33 or 37 or 41	4710435
44	42 and 43	277
45	44 and 2021:2024.(sa_year).	141

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (17.09.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Hodgkin Disease] explode all trees	1068
#2	Hodgkin*:ti,ab,kw	6502
#3	Disease*:ti,ab,kw	572090
#4	Granuloma*:ti,ab,kw	1408
#5	Lymphoma*:ti,ab,kw	14699
#6	#2 and #3	4164
#7	#2 and #4	18
#8	#2 and #5	5546
#9	Nodular Sclerosing:ti,ab,kw	22
#10	#8 and #9	7
#11	Mixed Cellularity:ti,ab,kw	39
#12	#8 and #11	24
#13	Lymphocyte Rich Classical:ti,ab,kw	12
#14	#8 and #13	11
#15	Lymphocyte Deplet*:ti,ab,kw	968
#16	#8 and #15	36
#17	#1 or #6 or #7 or #8 or #10 or #12 or #14 or #16	6458
#18	MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	993
#19	(Opdivo):ti,ab,kw	1219
#20	(ONO-4538):ti,ab,kw	78
#21	(ONO4538):ti,ab,kw	0
#22	(MDX-1106):ti,ab,kw	20
#23	(MDX1106):ti,ab,kw	30
#24	(BMS-936558):ti,ab,kw	161

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#25	(BMS936558):ti,ab,kw	50
#26	#18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25	1219
#27	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	138513
#28	(Adolescen*):ti,ab,kw	176819
#29	(Teen*):ti,ab,kw	3687
#30	(Teenager*):ti,ab,kw	1333
#31	(Youth*):ti,ab,kw	11071
#32	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	82998
#33	(child*):ti,ab,kw	210894
#34	(Children*):ti,ab,kw	137477
#35	MeSH descriptor: [Young Adult] explode all trees	98529
#36	(young adult):ti,ab,kw	129091
#37	(juvenile):ti,ab,kw	5124
#38	#28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37	398760
#39	#17 and #26	24
#40	#38 and #39	7

5.3. Pozostałe załączniki

Raport nr: OT.4221.51.2021, Niwolumab stosowany w programie lekowym: B.100 „Leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C81)”. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.