

**Niwolumab (Opdivo®)  
w leczeniu  
chłoniaka Hodgkina**

**Analiza kliniczna**

---



Warszawa

luty 2017



**Autorzy raportu:**

- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDACTED] HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDACTED] HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.

**Wkład pracy:**

- [REDACTED] wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza jakościowa, opis wyników, formułowanie wniosków;
- [REDACTED] wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, kontrola syntezy jakościowej, formułowanie wniosków;
- [REDACTED] formułowanie wniosków.

**Adres do korespondencji:**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
ul. Mickiewicza 63  
Budynek Megadex A  
01-625 Warszawa  
[REDACTED]

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Bristol-Myers Squibb.

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[REDACTED]  
Bristol-Myers Squibb  
Armii Ludowej 26  
00-609 Warszawa  
[REDACTED]

**Cytowanie:**

[REDACTED] Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina. Analiza kliniczna. Warszawa, luty 2017.

## Streszczenie

### Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu (Opdivo®) w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplant*, ASCT) i leczeniu brentuksymabem vedotin.

Jako komparatory dla niwolumabu w analizowanej populacji wybrano aktualną praktykę kliniczną w Polsce wskazaną przez ekspertów klinicznych, która może być zdefiniowane w ramach następujących schematów:



### Metody

Przeprowadzono systematyczny przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano także z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia.

Poszukiwano badań, których głównym celem była ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania interwencji (niwolumab) oraz technologii opcjonalnych (leczenie standardowe).

Podczas wyszukiwania badań pierwotnych w pierwszej kolejności poszukiwano randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych. W razie ich braku szukano badań klinicznych o niższym poziomie wiarygodności, tj. badań nierandomizowanych z grupą kontrolną, badań jednoramiennych oraz badań opisowych.

W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących niwolumab z wybranym komparatorem poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.

Mając na uwadze ściśle zdefiniowaną, wąską populację chorych (chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin) w analizie nie ograniczono się do komparatorów stanowiących aktualną praktykę kliniczną w Polsce (poszukiwano badań z jakąkolwiek interwencją stosowaną w analizowanej populacji).

### Wyniki

Do dnia 20 lutego 2017 r. nie odnaleziono badań randomizowanych ani badań z grupą kontrolną oceniających stosowanie niwolumabu w populacji chorych z nawrotowym lub opornym na lecze-

nie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin, a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań z niższego poziomu wiarygodności.

Ocenę skuteczności niwolumabu przedstawiono na podstawie 2 wieloośrodkowych otwartych badań klinicznych przeprowadzonych w pojedynczej grupie (badanie CA209205 – publikacja Younes 2016 i badanie CA209039 – publikacja Ansell 2015). Wyniki badań uzupełniono o dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę. Wyniki badania CA209039 ograniczono do subpopulacji chorych z nawrotem choroby po ASCT i leczeniu brentuksymabem vedotin (N=15). Ze względu na brak wyników dotyczących bezpieczeństwa dla subpopulacji chorych, u których wystąpiła progresja choroby po ASCT i leczeniu brentuksymabem w badaniu CA209039, ocenę bezpieczeństwa niwolumabu przedstawiono na podstawie 1 wieloośrodkowego otwartego badania klinicznego przeprowadzonego w pojedynczej grupie (badanie CA209205).

W publikacji Younes 2016 przedstawiono jedynie wyniki dla kohorty B badania CA209205 (chorzy z klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu zarówno ASCT, jak i leczenia brentuksymabem vedotin stosowanego po ASCT). Ze względu na brak zdefiniowanej sekwencji terapii stosowanych przed wprowadzeniem leczenia niwolumabem, w analizie przedstawiono także wyniki dla kohorty C pochodzące z raportu klinicznego badania CA209205 (chorzy z klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu zarówno ASCT, jak i leczenia brentuksymabem vedotin stosowanego zarówno przed, jak i po ASCT; dane nieopublikowane). Należy zaznaczyć jednak, że w warunkach polskich, ze względu na refundację brentuksymabu po ASCT, niwolumab będzie stosowany w populacji chorych po niepowodzeniu zarówno ASCT, jak i późniejszego leczenia brentuksymabem vedotin. Z tego względu w analizie przedstawiono także dostępne dane dla subpopulacji chorych z kohorty C, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do kohorty B (dane Wnioskodawcy).

Ze względu na brak opublikowanych badań bezpośrednio porównujących niwolumab z leczeniem standardowym oraz brak badań z grupą kontrolną dla niwolumabu w analizowanym wskazaniu, w niniejszej analizie przedstawiono zestawienie wyników dla niwolumabu i dla leczenia standardowego.

Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia standardowego oceniano na podstawie 4 badań bez grupy kontrolnej: Bartlett 2014, Cheah 2016, Zinzani 2015 i Armand 2016, przy czym leczenie standardowe było w każdym z badań definiowane z uwzględnieniem pojedynczej terapii lub schematów leczenia odpowiadających aktualnej lokalnej praktyce.

Poniżej przedstawiono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu i komparatorów (leczenia standardowego) w analizowanym wskazaniu.

#### **Wyniki analizy skuteczności:**

- W badaniach dla niwolumabu nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego, co oznacza iż po medianie okresu obserwacji [REDAKTOWANE] w kohorcie B badania CA209205 oraz [REDAKTOWANE] w kohorcie C badania CA209205 u ponad 50% chorych nie wystąpił zgon. W badaniach dla komparatorów medianę przeżycia całkowitego osiągnięto jedynie w badaniu Cheah 2016 (najdłuższa mediana okresu obserwacji chorych; mediana przeżycia całkowitego 25,2 mies.).

- W badaniach dla niwolumabu odsetki chorych przeżywających 6 miesięcy wynosiły [redacted] w kohorcie B badania CA209205, [redacted] w kohorcie C badania CA209205 oraz [redacted] w subpopulacji chorych z kohorty C, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do kohorty B. Odsetek chorych przeżywających 12 miesięcy wynosił [redacted] w kohorcie B badania CA209205. Dla komparatora odsetek chorych przeżywających 6 miesięcy w badaniu Armand 2016 wynosił 100%.
- Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w przypadku leczenia niwolumabem wynosiła od [redacted] w przypadku wyników dla subpopulacji chorych z kohorty C, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do kohorty B w badaniu CA209205 (krótki okres obserwacji chorych), do [redacted] dla kohorty B w badaniu CA209205 (ocena Niezależnego Komitetu Kontroli Radiologicznej). Mediany przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniach dla komparatorów wynosiły 3,5 mies. [bd] w badaniu Cheah 2016 i 9,9 mies. [95%CI: 3,4; 13,4] w badaniu Bartlett 2014.
- 6-miesięczne odsetki przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniach dla niwolumabu wynosiły od [redacted] (wyniki dla subpopulacji chorych z kohorty C, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do kohorty B w badaniu CA209205 – krótki okres obserwacji) do [redacted] (w subpopulacji chorych z nawrotem choroby po ASCT i leczeniu brentuksymabem vedotin z badania CA209039). 6-miesięczny odsetek przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu Armand 2016 wynosił 69%.
- 12-miesięczne odsetki przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniach dla niwolumabu wynosiły od [redacted] (kohorta B badania CA209205, ocena Niezależnego Komitetu Kontroli Radiologicznej) do [redacted] (kohorta B badania CA209205, ocena badacza). 12-miesięczny odsetek przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu Armand 2016 wynosił 46%.
- Mediany czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie w badaniach dla niwolumabu wynosiły od [redacted]. (kohorty B i C w badaniu CA209205, ocena Niezależnego Komitetu Kontroli Radiologicznej) do [redacted] (kohorta B w badaniu CA209205, ocena badacza). W badaniach dla komparatorów nie przedstawiono informacji dotyczącej mediany czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie.
- Mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie w badaniach dla niwolumabu wynosiły od [redacted] (kohorta C w badaniu CA209205 – krótki okres obserwacji) do [redacted] (kohorta B w badaniu CA209205, ocena Niezależnego Komitetu Kontroli Radiologicznej). W badaniach dla komparatorów mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiły od 9 mies. [zakres: 6-12] w badaniu Zinzani 2015 do 9,2 mies. [95%CI: 2,1; nie osiągnięto] w badaniu Bartlett 2014.
- Odsetki obiektywnych odpowiedzi na leczenie (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie) w badaniach dla niwolumabu wynosiły od [redacted] (kohorta C w badaniu CA209205, ocena badacza) do [redacted] (kohorta C w badaniu CA209205, ocena Niezależnego Komitetu Kontroli Radiologicznej). W badaniach dla komparatorów odsetki obiektywnych odpowiedzi na leczenie wynosiły od 34% w badaniu Cheah 2016 do 73% w badaniu Armand 2016.
- Całkowitą odpowiedź na leczenie obserwowano u 7-28% chorych w badaniach dla niwolumabu (7% w subpopulacji chorych z nawrotem choroby po ASCT i leczeniu brentuksy-

mabem vedotin z badania CA209039 i 28% w kohorcie B badania CA209205, ocena badacza). W badaniach dla komparatorów całkowitą odpowiedź na leczenie obserwowano u 14-37% chorych (14% w badaniu Armand 2016 oraz 37% w badaniu Zinzani 2015).

- Częściową odpowiedź na leczenie obserwowano u 40-80% chorych w badaniach dla niwolumabu (■■■■) w kohorcie C badania CA209205 [krótki okres obserwacji], oraz 80% w subpopulacji chorych z nawrotem choroby po ASCT i leczeniu brentuksymabem vedotin z badania CA209039). W badaniach dla komparatorów częściową odpowiedź na leczenie obserwowano u 19-59% chorych (19% w badaniu Zinzani 2015 oraz 37% w badaniu Armand 2016).
- W badaniach dla niwolumabu progresję choroby obserwowano u 0-8% chorych (0% w subpopulacji chorych z nawrotem choroby po ASCT i leczeniu brentuksymabem vedotin z badania CA209039 i 8% w kohorcie B badania CA209205 [ocena Niezależnego Komitetu Kontroli Radiologicznej]). W badaniach dla komparatorów progresję choroby obserwowano u 9-37% chorych (9% w badaniu Armand 2016 i 37% w badaniu Zinzani 2015).

### Wyniki analizy bezpieczeństwa:

- W badaniu dla niwolumabu (CA209205) zdarzenia niepożądane łącznie raportowano u ■■■■ chorych w kohorcie C i 99% chorych w kohorcie B. W badaniu dla komparatora (Armand 2016) zdarzenia niepożądane łącznie raportowano u 97% chorych.
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w badaniu dla niwolumabu (CA209205) raportowano u ■■■■ chorych w kohorcie C i 89% chorych w kohorcie B, w tym odpowiednio u 11% i 25% stopnia 3-4. W badaniu dla komparatora (Armand 2016) zdarzenia niepożądane związane z leczeniem obserwowano u 68% chorych, w tym u 23% stopnia 3-4.
- W badaniu dla niwolumabu (CA209205) zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia obserwowano u ■■■■ chorych w kohorcie C i 4% chorych w kohorcie B. W badaniu dla komparatora (Armand 2016) zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia wystąpiły u 6% chorych.
- W badaniu CA209205 najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: zmęczenie (25% w kohorcie B, ■■■■ w kohorcie C), zdarzenia związane z infuzją (20% w kohorcie B, ■■■■ w kohorcie C), wysypka (16% w kohorcie B, ■■■■ w kohorcie C), ból stawów (14% w kohorcie B), gorączka (14% w kohorcie B, ■■■■ w kohorcie C), nudności (13% w kohorcie B, ■■■■ w kohorcie C), biegunka (10% w kohorcie B, ■■■■ w kohorcie C) oraz świąd (10% w kohorcie B, ■■■■ w kohorcie C). W badaniu dla komparatora (Armand 2016) najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: niedoczynność tarczycy (16%), biegunka (16%) oraz nudności (13%).

### Wnioski

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, numeryczne zestawienie wyników dla przeżycia wolnego od progresji choroby wskazuje na znaczną przewagę leczenia niwolumabem w porównaniu do stosowania leków w ramach istniejącej praktyki klinicznej. Pomimo braku osiągnięcia mediany przeżycia całkowitego badaniu CA209205, dostępne dane wskazują, że **6-miesięczne przeżycie całkowite** wyniosło ■■■■ w kohorcie B badania CA209205, ■■■■ w kohorcie C badania CA209205 oraz ■■■■ w subpopulacji chorych z kohorty C, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do kohorty B. **Odsetek chorych przeżywających 12 miesięcy** wynosił ■■■■ w kohorcie B badania CA209205. Brak osiągnięcia mediany przeżycia całkowitego oznacza iż po

---

medianie okresu obserwacji [REDAKTOWANE], w kohorcie B badania CA209205 oraz [REDAKTOWANE] w kohorcie C badania CA209205 u ponad 50% chorych nie wystąpił zgon.

Stosowanie niwolumabu związane było z osiągnięciem mediany przeżycia wolnego od progresji choroby na poziomie od [REDAKTOWANE] (w przypadku wyników dla subpopulacji chorych z kohorty C, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do kohorty B w badaniu CA209205; krótki okres obserwacji chorych) do [REDAKTOWANE] (dla kohorty B w badaniu CA209205; ocena Niezależnego Komitetu Kontroli Radiologicznej).

Stosowanie niwolumabu w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin wiązało się z uzyskiwaniem dobrych odpowiedzi na leczenie oraz dobrych wyników dotyczących przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby i czasu trwania odpowiedzi na leczenie, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Obserwowane zdarzenia niepożądane niwolumabu są akceptowalne w kontekście obserwowanej aktywności przeciwnowotworowej.

Dostępność dowodów naukowych dla niwolumabu i komparatorów jest specyficzna dla wskazania, a także stanowi konsekwencję cech choroby rzadkiej i pozycjonowania leku w kolejnej linii leczenia chłoniaka Hodgkina. Przy czym należy podkreślić, że **niwolumab jest pierwszym lekiem o potwierdzonej skuteczności i bezpieczeństwie w populacji chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin.**

Chorzy z postacią oporną lub nawrotową choroby, szczególnie ci, u których bez powodzenia przeprowadzono autogeniczny przeszczep komórek macierzystych i zastosowano brentuksymab vedotin, stanowią populację, dla której w obrębie schorzenia istnieją największe niezaspokojone potrzeby. Proponowana technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby chorych, którzy obecnie nie mają dostępu do innej opcji terapeutycznej o skuteczności potwierdzonej badaniami klinicznymi.

Wprowadzenie finansowania niwolumabu zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o skuteczności potwierdzonej badaniami klinicznymi i uwzględnionej w wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* z 2016 roku jako opcja terapeutyczna u chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina.



## **Słowa kluczowe**

niwolumab, chłoniak Hodgkina, analiza kliniczna

---

## Spis treści

<b>Streszczenie</b> .....	<b>4</b>
<b>Słowa kluczowe</b> .....	<b>9</b>
<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>13</b>
<b>1 Cel raportu</b> .....	<b>14</b>
<b>2 Analiza problemu decyzyjnego</b> .....	<b>15</b>
2.1 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne .....	16
2.2 Opis technologii opcjonalnych – aktualny status finansowania .....	19
<b>3 Metody</b> .....	<b>20</b>
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia .....	20
3.1.1 Kryteria włączenia .....	20
3.1.2 Kryteria wykluczenia .....	21
3.2 Źródła danych .....	21
3.3 Strategia wyszukiwania badań .....	22
3.4 Selekcja informacji .....	24
3.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych .....	24
3.6 Strategia ekstrakcji danych .....	25
<b>4 Wyniki przeglądu systematycznego</b> .....	<b>26</b>
4.1 Wyniki wyszukiwania badań .....	26
4.2 Opracowania wtórne .....	29
4.3 Badania pierwotne .....	29
4.3.1 Metody badań .....	29
4.3.2 Ocena jakości badań .....	36
4.3.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia .....	38
4.3.4 Charakterystyka populacji .....	41
4.3.5 Zestawienie punktów końcowych .....	44
4.3.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badań .....	45
<b>5 Analiza kliniczna – ocena skuteczności</b> .....	<b>48</b>
5.1 Niwolumab .....	50
5.1.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS) .....	50

5.1.2	Odpowiedź na leczenie .....	56
5.1.3	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie i czas trwania odpowiedzi na leczenie .....	59
5.1.4	Ocena jakości życia.....	61
5.2	Leczenie standardowe .....	63
5.2.1	Przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS) .....	63
5.2.2	Odpowiedź na leczenie .....	66
5.2.3	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie i czas trwania odpowiedzi na leczenie .....	67
<b>6</b>	<b>Analiza kliniczna – ocena bezpieczeństwa .....</b>	<b>69</b>
6.1	Niwolumab .....	70
6.1.1	Zdarzenia niepożądane niezależnie od przyczyny.....	70
6.1.2	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem .....	73
6.1.3	Poważne zdarzenia niepożądane.....	76
6.1.4	Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.....	77
6.1.5	Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu.....	78
6.1.6	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.....	78
6.1.7	Zaburzenia hematologiczne .....	79
6.1.8	Zgony .....	79
6.2	Leczenie standardowe .....	80
6.2.1	Zdarzenia niepożądane.....	80
<b>7</b>	<b>Zestawienie wyników .....</b>	<b>81</b>
7.1	Analiza skuteczności.....	81
7.2	Analiza bezpieczeństwa.....	84
<b>8</b>	<b>Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....</b>	<b>86</b>
8.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych .....	86
8.2	Europejska Agencja Leków .....	86
8.3	Agencja rejestracyjna Stanów Zjednoczonych Ameryki.....	88
<b>9</b>	<b>Ograniczenia.....</b>	<b>89</b>
<b>10</b>	<b>Dyskusja.....</b>	<b>92</b>

---

<b>11 Wyniki końcowe przeglądu badań pierwotnych.....</b>	<b>97</b>
<b>12 Wnioski .....</b>	<b>101</b>
<b>13 Aneks.....</b>	<b>103</b>
13.1 Arkusz oceny jakości badań opisowych wg NICE.....	103
13.2 Spis badań włączonych do przeglądu .....	104
13.3 Spis badań wykluczonych z przeglądu .....	105
13.4 Wyniki przeszukiwania rejestrów badań klinicznych.....	107
13.5 Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych.....	108
13.6 Opis technologii opcjonalnych – aktualny status finansowania.....	115
13.7 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	120
<b>Spis tabel.....</b>	<b>123</b>
<b>Spis rycin .....</b>	<b>125</b>
<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>126</b>

## Skróty i akronimy

95% CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
alloSCT	allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych (ang. <i>allogeneic stem cell transplantation</i> )
ASCT	autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku (ang. <i>autologous stem cell transplant</i> )
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i> )
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
ECOG	skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
GVHD	ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. <i>acute graft-versus-host-disease</i> )
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i> )
IQR	przedział międzykwartyłowy
IRRC	Niezależny Komitet Kontroli Radiologicznej (ang. <i>Independent Radiological Review Committee</i> )
N	liczba chorych w badaniu
NA	nie osiągnięto/nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i> )
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> )
TTR	czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>time to response</i> )
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZN	zdarzenia niepożądane

## 1 Cel raportu

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu (Opdivo®) w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplant*, ASCT) i leczeniu brentuksymabem vedotin.

Jako komparatory dla niwolumabu w analizowanej populacji wybrano aktualną praktykę kliniczną w Polsce wskazaną przez ekspertów klinicznych, tj.:



Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz definicję najlepszego leczenia podtrzymującego w oparciu o opinię ekspertów klinicznych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: [redacted] *Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, luty 2017.*).

## 2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie: *Dobek M, Chudziak D, Macioch T, Wrona W, Niewada M. Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, luty 2017.*

Wnioskowaną populację docelową stanowią dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplant, ASCT*) i leczeniu brentuksymabem vedotin.


Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) przedstawiono w poniższej tabeli.





Jako komparatory dla niwolumabu w analizowanej populacji wybrano aktualną praktykę kliniczną w Polsce wskazaną przez ekspertów klinicznych, tj.:



Aktualne częstości stosowania poszczególnych terapii oraz spodziewaną praktykę kliniczną po wprowadzeniu finansowania niwolumabu przedstawiono szczegółowo w osobnym dokumencie: *Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, luty 2017.*

**Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.**

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. <i>autologous stem cell transplant, ASCT</i> ) i leczeniu brentuksymabem vedotin
Interwencja (I)	niwolumab (Opdivo®)
Komparator (C)	leczenie standardowe – aktualna praktyka kliniczna w Polsce wskazana przez ekspertów klinicznych, tj.: 

Kryterium	Charakterystyka
	
	
	
	
Efekty zdrowotne (0)	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS);</li> <li>• odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. <i>objective response rate</i>, ORR);</li> <li>• najlepsza odpowiedź (ang. <i>best overall response</i>);</li> <li>• całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i>);</li> <li>• częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i>);</li> <li>• stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i>);</li> <li>• progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>);</li> <li>• przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>);</li> <li>• jakość życia zależna od zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i>).</li> </ul> <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane z jakiegokolwiek przyczyny:</li> <li>• 1-2. stopnia;</li> <li>• 3. stopnia;</li> <li>• 4. stopnia;</li> <li>• poważne zdarzenia niepożądane z jakiegokolwiek przyczyny;</li> <li>• zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.</li> </ul>

\* niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. podawanej dożylnie w ciągu 60 minut co 2 tygodnie, zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego.<sup>1</sup>

## 2.1 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne

Zachorowalność jest na poziomie około 2-3 przypadków/100 000/rok, z niewielką przewagą u mężczyzn (1,3:1).<sup>2,3,4</sup> Współczynnik śmiertelności standaryzowanej wiekiem w Polsce wynosi 0,27 (kobiety, WHO 2013 r.) - 0,39 (mężczyźni, WHO 2013 r.) – 0,4 (GLOBOCAN, 2012 r.) na 100 000/rok.<sup>5,8</sup> Współczynniki chorobowości (przeliczeniu na 100 000) wynoszą dla mężczyzn 2,2, 6,3 i 10,1, zaś dla kobiet 1,5, 4,2 oraz 6,7, odpowiednio dla 1 roku, 2 i 5 lat.<sup>7</sup> Wskaźniki 5-letnich przeżyć wśród pacjentów z chorobą Hodgkina w ciągu pierwszej dekady XXI znacząco poprawiły się: u mężczyzn z 71,5% do 77,8%, natomiast u kobiet z 77,6% do 82,7% (porównanie okresu 2000-2002 z okresem 2003-2005).<sup>6</sup>

Dane z raportu GLOBOCAN 2012 dla Polski wskazują na roczne rozpowszechnienie chłoniaków Hodgkina na poziomie 595 (1,8/100 000), 3-letnie rozpowszechnienie na poziomie 1700 (5,2/100 000), 5-letnie rozpowszechnienie na poziomie 2711 (8,3/100 000) oraz zapadalność wynoszącą 683.<sup>7</sup> Śmiertelność wynosi 219 przypadków (surowy

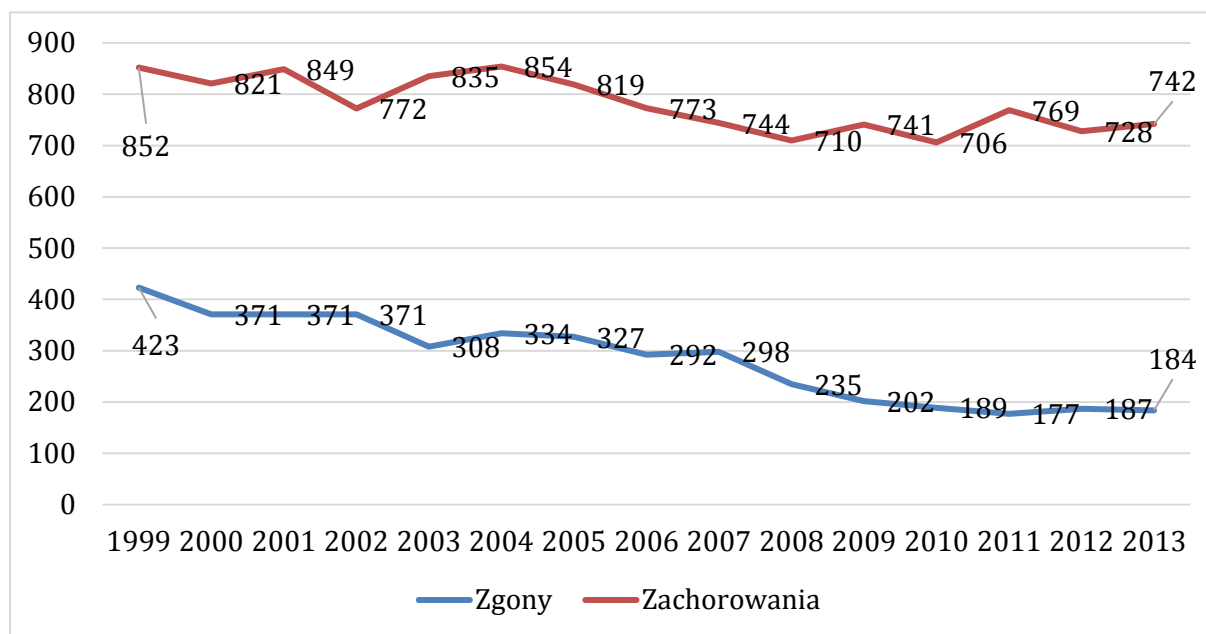


współczynnik: 0,6/100 000; współczynnik standaryzowany względem wieku: 0,6/100 000; ryzyko kumulatywne: 0,04% [0-74]).

Współczynniki standaryzowane wg wieku są w Polsce relatywnie niskie, należy jednak mieć na uwadze, że dane dla Polski są uznane za mniej wiarygodne i brak jest danych wysokiej jakości.<sup>7,8</sup>

Poniższy wykres obrazuje liczbę zachorowań na chłoniaki Hodgkina (kod ICD-10: C81 Chłoniak Hodgkina) oraz zgonów z ich powodu na przestrzeni lat 1999-2013. Dane pochodzą z Krajowego Rejestru Nowotworów.<sup>6,9</sup> W 2013 roku liczba zachorowań na chłoniaka Hodgkina wyniosła 742 przypadki. Liczba zgonów wykazuje tendencję spadkową na przestrzeni lat: w 1999 roku odnotowano 423 zgony z powodu chłoniaka Hodgkina, natomiast w 2013 roku liczba zgonów wyniosła 184.

**Ryc. 1. Zachorowania na chłoniaka Hodgkina (C81) – dane Krajowego Rejestru Nowotworów z lat 1999-2013.**

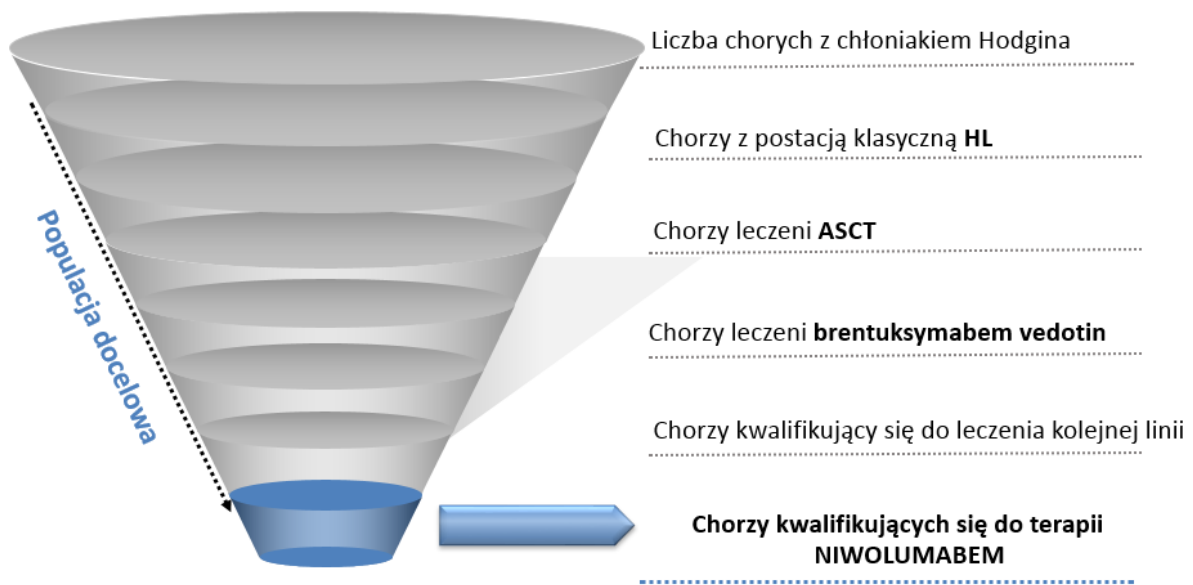


Zgodnie z danymi z publikacji Lin 2017,<sup>10</sup> w której analizowano rozpowszechnienie chłoniaków Hodgkina w Stanach Zjednoczonych, zapadalność na nawracającą lub oporną postać chłoniaka Hodgkina wynosi 4077 pacjentów, (12,8/mln), co stanowi 2,7% wszystkich chłoniaków Hodgkina raportowanych w publikacji. Liczba pacjentów, odpowiadających wnioskowanej populacji, tj. po ASCT i terapii brentuksymabem vedotin wynosi 402 (1,3/mln). Wyniki w publikacji pochodzą z medycznych baz danych i obejmują zakres lat 2009-2013.

Szczegółowe dane epidemiologiczne, z uwzględnieniem liczb chorych stosujących poszczególne terapie w Polsce, przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: [REDACTED] *Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, luty 2017.*).

Populację docelową, wskazaną we wniosku stanowią dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin. Jest to populacja zgodna z uwzględnioną w Charakterystyce Produktu Leczniczego.<sup>1</sup>

**Ryc. 2. Diagram obrazujący selekcję pacjentów stanowiących populację docelową.**



Szczegółowe szacowanie populacji docelowej na poszczególnych etapach zobrazowano w poniższej tabeli. Dane z oszacowań własnych, przeprowadzonych w oparciu o zidentyfikowane dane literaturowe (por. rozdział 2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą) i z dostępnych rejestrów, zestawiono z danymi uzyskanymi wskutek komunikacji z ekspertami klinicznymi.

**Tab. 2. Szacowanie populacji docelowej – podsumowanie uzyskanych danych.**

LICZBA chorych z <b>chłoniakiem Hodgkina po przeszczepie ASCT</b>	105
Odsetek chorych z postacią klasyczną chłoniaka Hodgkina	[REDACTED]
LICZBA chorych z postacią klasyczną chłoniaka Hodgkina po przeszczepie ASCT	[REDACTED]
Odsetek chorych po ASCT, którzy będą leczeni brentuksymabem vedotin	[REDACTED]
LICZBA chorych po ASCT, którzy będą leczeni brentuksymabem vedotin	[REDACTED]

Odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia kolejnej linii	■
LICZBA chorych kwalifikujących się do leczenia kolejnej linii	■
Odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia NIWOLUMABEM	■
<b>LICZBA chorych kwalifikujących się do leczenia NIWOLUMABEM</b>	■

Potencjalną populację docelową, wskazaną we wniosku, u których wnioskowana technologia może być zastosowana można przybliżyć na [REDACTED].

## 2.2 Opis technologii opcjonalnych – aktualny status finansowania

Aktualne potrzeby chorych z najcięższymi postaciami choroby wydają się nie być zaspokojone w kontekście dostępu do nowych leków. W przypadku nawrotowego i opornego chłoniaka Hodgkina refundowany jest obecnie brentuksymab vedotin. Brak jest natomiast dostępnych refundowanych opcji terapeutycznych dla pacjentów, u których leczenie brentuksymabem vedotin okazało się nieskuteczne.

Jako komparatory dla niwolumabu w analizowanej populacji wybrano aktualną praktykę kliniczną w Polsce wskazaną przez ekspertów klinicznych, tj.:



Szczegółowy opis wyboru komparatorów oraz definicję najlepszego leczenia podtrzymującego w oparciu o opinię ekspertów klinicznych przedstawiono w osobnym dokumencie: [REDACTED] *Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, luty 2017.*

Zestawienie substancji refundowanych w analizowanym wskazaniu wraz z cenami i poziomem odpłatności (na podstawie Obwieszczenie z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 133)),<sup>11</sup> a także aktualną wycenę procedur alloSCT (Zarządzenie Nr 1/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 stycznia 2017 r.) oraz historyczne dane z 2015 dotyczące kosztów tych procedur (średnia wartość hospitalizacji) w oparciu o sprawozdania JGP<sup>12,13</sup> przedstawiono w aneksie 13.6.

### 3 Metody

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu i komparatorów w analizowanym wskazaniu.

#### 3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

##### 3.1.1 Kryteria włączenia

###### Populacja (P):

- dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplant, ASCT*) i leczeniu brentuksymabem vedotin.<sup>1</sup>

###### Interwencja (I):

- niwolumab (Opdivo®) w dawce 3 mg/kg mc. podawanej dożylnie w ciągu 60 minut co 2 tygodnie.

###### Komparatory (C):

- leczenie standardowe – aktualna praktyka kliniczna w Polsce wskazana przez ekspertów klinicznych, tj.:



###### Punkty końcowe (O):

- patrz rozdz. 2, Tab. 1.

---

<sup>1</sup> Dla leczenia standardowego poszukiwano badań przeprowadzonych w populacji jak najbardziej zbliżonej do wnioskowanej (100% chorych leczonych brentuksymabem vedotin).

<sup>2</sup> Mając na uwadze ściśle zdefiniowaną, wąską populację chorych (chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin) w analizie nie ograniczono się do komparatorów stanowiących aktualną praktykę kliniczną w Polsce (poszukiwano badań z jakąkolwiek interwencją stosowaną w analizowanej populacji).

### Rodzaj badań:

Poszukiwano badań, których głównym celem była ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania interwencji (niwolumab) oraz technologii opcjonalnych (leczenie standardowe).

Podczas wyszukiwania badań pierwotnych w pierwszej kolejności poszukiwano randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych. W razie ich braku szukano badań klinicznych o niższym poziomie wiarygodności, tj. badań nierandomizowanych z grupą kontrolną, badań jednoramiennych oraz badań opisowych.

W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących niwolumab z wybranym komparatorem poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.

Poszukiwano także badań umożliwiających ocenę efektywności praktycznej niwolumabu, a więc wiarygodnych i rzetelnych badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world data*, RWD;; *real world evidence*, RWE) – badań prospektywnych oraz retrospektywnych (pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych oraz baz danych, w tym rejestrów pacjentów, baz danych płatnika oraz innych podmiotów).

Włączono publikacje w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Do przeglądu badań wtórnych włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo niwolumabu w analizowanej populacji zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.

### **3.1.2 Kryteria wykluczenia**

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- pogładowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania przeprowadzone w populacji  $\leq 10$  chorych,
- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia.

### **3.2 Źródła danych**

Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 20 lutego 2017 r.,
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 20 lutego 2017 r.,
- The Cochrane Library z datą odcięcia 20 lutego 2017 r.,
- Centre for Reviews and Dissemination z datą odcięcia 20 lutego 2017 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- NCCHTA (*National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu).

Konsultowano się z producentem leku w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych (w tym badań i danych nieopublikowanych).

### 3.3 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 20 lutego 2017 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (D.M., W.W.). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: tabele poniżej, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Elsevier*), *The Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych, komparatora, rodzaju badań ani języka publikacji. Zaproponowane podejście minimalizuje błąd selekcji.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań pierwotnych dotyczących stosowania niwolumabu i komparatorów oraz opracowań wtórnych dotyczących stosowania niwolumabu zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

**Tab. 3. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu i komparatorów w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 20.02.2017 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	"Hodgkin Disease"[Mesh]	32 350

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#2	Hodgkin*[tw]	84 982
#3	#1 OR #2	84 982
#4	transplant*[tw]	654 206
#5	brentuximab vedotin [Supplementary Concept]	277
#6	Brentuximab[tw]	496
#7	#5 OR #6	496
<b>#8</b>	<b>#3 AND #4 AND #7</b>	<b>161</b>

**Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu i komparatorów w systemie bazy EMBASE (*Elsevier*); dane na dzień 20.02.2017 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'hodgkin disease'/exp	52 648
#2	'hodgkin lymphoma'/exp	52 648
#3	Hodgkin*	104 313
#4	#1 OR #2 OR #3	104 313
#5	transplant*	897 704
#6	'brentuximab vedotin'/exp	1 828
#7	brentuximab	1 969
#8	#6 OR #7	1 969
#9	#4 AND #5 AND #8	695
<b>#10</b>	<b>#9 AND [embase]/lim</b>	<b>689</b>

**Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu i komparatorów w systemie bazy *The Cochrane Library*; dane na dzień 20.02.2017 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Hodgkin Disease] explode all trees	674
#2	Hodgkin*	4 070
#3	#1 OR #2	4 070
#4	transplant*	29 256
#5	brentuximab	58
<b>#6</b>	<b>#3 AND #4 AND #5</b>	<b>30</b>
#7	#6 in Cochrane Reviews	3
#8	#6 in Trails	24
#9	#6 in Technology Assessment	3





- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu systematycznego przedstawia tabela w rozdziale 4.3.2.

W aneksie 13.5 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań pierwotnych.

### **3.6 Strategia ekstrakcji danych**

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych [REDACTED] przy użyciu elektronicznego formularza przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza [REDACTED] pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka populacji badanych,
- wyniki zdrowotne,
- zdarzenia niepożądane.

## 4 Wyniki przeglądu systematycznego

### 4.1 Wyniki wyszukiwania badań

Poszukiwano badań, których głównym celem była ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania interwencji (niwolumab) oraz technologii opcjonalnych (leczenie standardowe).

Podczas wyszukiwania badań pierwotnych w pierwszej kolejności poszukiwano randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych. W razie ich braku szukano badań klinicznych o niższym poziomie wiarygodności, tj. badań nierandomizowanych z grupą kontrolną, badań jednoramiennych oraz badań opisowych.

W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących niwolumab z wybranym komparatorem poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.

Nie odnaleziono badań randomizowanych ani badań z grupą kontrolną oceniających stosowanie niwolumabu w populacji chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin, a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań z niższego poziomu wiarygodności.

Do opracowania włączono 2 wieloośrodkowe otwarte badania kliniczne dla niwolumabu, które zostały przeprowadzone w pojedynczej grupie (badanie CA209205 – publikacja Younes 2016<sup>15</sup> i badanie CA209039 – publikacja Ansell 2015<sup>16</sup>). Wyniki badań uzupełniono o dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę.

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących niwolumab z leczeniem standardowym ani badań z grupą kontrolną dla niwolumabu w analizowanym wskazaniu, a zatem poszukiwano badań oceniających stosowanie leczenia standardowego w analizowanej populacji chorych.

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano łącznie 15 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUOROM<sup>17</sup>/PRISMA<sup>18</sup>, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych), przedstawiono na poniższym rysunku.

Ostatecznie do analizy włączono:

- 2 badania dla niwolumabu (CA209205 i CA209039);
- 4 badania dla leczenia standardowego (Bartlett 2014,<sup>19</sup> Cheah 2016,<sup>20</sup> Armand 2016<sup>21</sup> i Zinzani 2015<sup>22</sup>).

W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie zidentyfikowano dodatkowych badań oceniających efektywność praktyczną niwolumabu, w tym badań pragmatycznych, tj. badań randomizowanych bez określonych protokołem kryteriów włączenia.

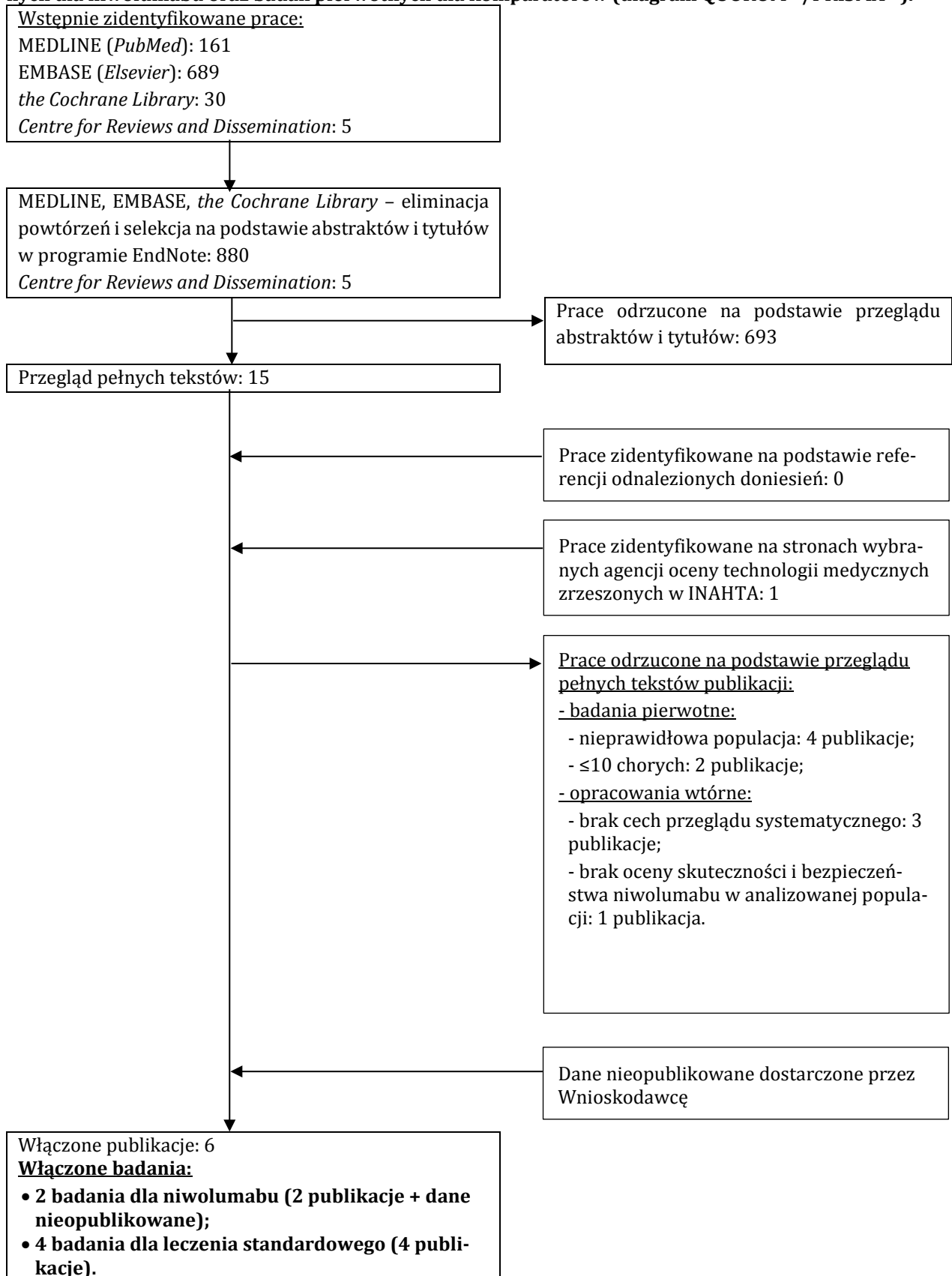
Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 13.2.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 13.3.

Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych przedstawiono w aneksie

Ryc. 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla niwolumabu oraz badań pierwotnych dla komparatorów (diagram QUOROM<sup>17</sup>/PRISMA<sup>18</sup>).



## 4.2 Opracowania wtórne

Poszukiwano przeglądów systematycznych dotyczących stosowania niwolumabu w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin, posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury<sup>3</sup> lub raportów HTA/opracowań oceniających raporty HTA. Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 20 lutego 2017 r. (patrz rozdz. 3.3).

W bazach przeszukanych pod kątem badań wtórnych odnaleziono 3 publikacje, spośród których żadna nie spełniła kryteriów włączenia do przeglądu (patrz Spis badań wykluczonych z przeglądu).

Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*) odnaleziono dodatkową 1 publikację, która nie spełniła kryteriów włączenia do przeglądu (patrz Spis badań wykluczonych z przeglądu).

Diagram wg QUOROM<sup>17</sup>/PRISMA<sup>18</sup>, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych), przedstawiono w rozdz. 4.1.

**Ostatecznie do analizy nie włączono żadnych opracowań wtórnych ani raportów HTA dla niwolumabu w analizowanym wskazaniu.**

## 4.3 Badania pierwotne

### 4.3.1 Metody badań

Nie odnaleziono badań randomizowanych ani badań z grupą kontrolną oceniających stosowanie niwolumabu w populacji chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin, a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań z niższego poziomu wiarygodności.

Do przeglądu włączono 2 wieloośrodkowe otwarte badania kliniczne dla niwolumabu, które zostały przeprowadzone w pojedynczej grupie (badanie CA209205 – publikacja Younes 2016 i badanie CA209039 – publikacja Ansell 2015). Wyniki badań uzupełniono o dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę.

W publikacji Younes 2016 przedstawiono jedynie wyniki dla kohorty B badania CA209205 (chorzy z klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu zarówno

---

<sup>3</sup> Co najmniej 2 autorów, przedstawiona strategia wyszukiwania badań, wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej 2 bazach danych.

ASCT, jak i leczenia brentuksymabem vedotin stosowanego po ASCT). Ze względu na brak zdefiniowanej sekwencji terapii stosowanych przed wprowadzeniem leczenia niwolumabem, w analizie przedstawiono także wyniki dla kohorty C pochodzące z raportu klinicznego badania CA209205 (chorzy z klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu zarówno ASCT, jak i leczenia brentuksymabem vedotin stosowanego zarówno przed, jak i po ASCT; dane nieopublikowane). Należy zaznaczyć jednak, że w warunkach polskich, ze względu na refundację brentuksymabu po ASCT, niwolumab będzie stosowany w populacji chorych po niepowodzeniu zarówno ASCT, jak i późniejszego leczenia brentuksymabem vedotin. Z tego względu w analizie przedstawiono także dostępne dane dla subpopulacji chorych z kohorty C, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do kohorty B (dane Wnioskodawcy).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących niwolumab z leczeniem standardowym ani badań z grupą kontrolną dla niwolumabu w analizowanym wskazaniu, a zatem do analizy włączono badania stosowanie leczenia standardowego w analizowanej populacji chorych.

Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia standardowego oceniano na podstawie 4 badań bez grupy kontrolnej: Bartlett 2014, Cheah 2016, Zinzani 2015 i Armand 2016.

Włączone do analizy badania były badaniami jednoramiennymi (4 badania: CA209205, CA209039, Bartlett 2014, Armand 2016) lub opisowymi (2 badania: Cheah 2016 i Zinzani 2015). Badania Cheah 2016 i Zinzani 2015 były badaniami retrospektywnymi.

Populację w badaniach stanowili chorzy z nawrotowym lub opornym chłoniakiem Hodgkina. W badaniu CA209039 15 spośród 23 chorych stanowiło populację wnioskowaną (chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin). W badaniu CA209205 populację wnioskowaną stanowiło 80 chorych z kohorty B oraz ■■■ chorych z kohorty C. Do badań dla komparatorów włączono od 21 do 97 chorych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem Hodgkina (odpowiednio w badaniach Bartlett 2014 i Cheah 2016). Szczegółową charakterystykę populacji chorych włączonych do poszczególnych badań przedstawiono w rozdz. 4.3.4.

W badaniach dla komparatorów w populacji chorych po ASCT i leczeniu brentuksymabem vedotin stosowano następujące interwencje:

- badanie Bartlett 2014: ponowne leczenie brentuksymabem vedotin;
- badanie Cheah 2016:
  - leki stosowane w ramach badań klinicznych (35%);
  - gemcytabina (19%);
  - bendamustyna (15%);
  - inny lek alkilujący (8%);
  - ponowne leczenie brentuksymabem vedotin (8%);
  - schematy oparte na pochodnych platyny (5%);

- ASCT (4%);
- inne (6%).
- badanie Armand 2016: pembrolizumab;
- badanie Zinzani 2015: bendamustyna.

Badanie Cheah 2016 było badaniem retrospektywnym, a zatem należy przyjąć, że stosowane w badaniu interwencje odpowiadają praktyce klinicznej w USA.

W badaniu CA209039 skuteczność i bezpieczeństwo oceniano u chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku. W badaniu Zinzani 2015 skuteczność i bezpieczeństwo oceniono u wszystkich chorych włączonych do badania. W badaniu CA209205 skuteczność oceniono u wszystkich chorych włączonych do badania, natomiast bezpieczeństwo – u chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (80 chorych w kohorcie B oraz 97 chorych w kohorcie C). W badaniach Bartlett 2014 i Armand 2016 odpowiedź na leczenie oceniono u chorych z co najmniej 1 pomiarem poza wartością początkową, natomiast bezpieczeństwo – u wszystkich chorych włączonych do badania. W badaniu Cheah 2016 nie podano informacji o liczbie chorych, u których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo (domyślnie: liczba chorych, dla których dostępne były dane).

Mediana okresu obserwacji w kohorcie B badania CA209205 na podstawie publikacji Younes 2016 wynosiła 8,9 mies. (przedział międzykwartylowy: 7,8-9,9 mies.). Dane dla kohorty B uzupełniono o dane nieopublikowane dla mediany okresu obserwacji [REDACTED]. Dodatkowo przedstawiono nieopublikowane wyniki dla kohorty C – mediana okresu obserwacji [REDACTED] (dane Wnioskodawcy).

Mediana okresu obserwacji w badaniu CA209039 na podstawie publikacji Ansell 2015 wynosiła 40 tyg. (zakres: 0-75 tyg.). Wyniki badania uzupełniono o dane nieopublikowane dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego dla mediany okresu obserwacji [REDACTED] (dane Wnioskodawcy).

W badaniu Bartlett 2014 nie podano informacji o medianie obserwacji chorych. Mediana czasu leczenia wynosiła 5 mies. (zakres: 1-38 mies.). W badaniu Cheah 2016 mediana okresu obserwacji chorych wynosiła 25 mies. (zakres: 1-74), w badaniu Armand 2016 – 17,6 mies. (zakres: 10,5-22,5), natomiast w badaniu Zinzani 2015 – 12 mies.

Charakterystykę badań włączonych do analizy oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tab. 7. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do opracowania.**

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
<b>Niwolumab</b>							
<b>CA209039 (Ansell 2015)</b>	wieloośrodkowe otwarte badanie kliniczne fazy I przeprowadzone w pojedynczej grupie	jednoramiennie	bd	23*	mediana: 40 tyg. (zakres: 0-75 tyg.) <sup>^</sup>	dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym chłoniakiem Hodgkina	• niwolumab 3 mg/kg w tyg. 1, 4 i co 2 tyg., N=23*
<b>CA209205 (Younes 2016)</b>	wieloośrodkowe otwarte badanie kliniczne fazy II przeprowadzone w pojedynczej grupie	jednoramiennie†	34 ośrodki w Europie, Kanadzie i USA	80+100 (kohorty B i C)	mediana: 8,9 mies. (przedział międzykwartylowy: 7,8-9,9 tyg.) <sup>†</sup>	dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym chłoniakiem Hodgkina <b>(kohorta B:</b> chorzy z klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu zarówno ASCT, jak i późniejszego leczenia brentuksymabem vedotin) <b>(kohorta C:</b> chorzy z klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu zarówno ASCT, jak i leczenia brentuksymabem vedotin stosowanego zarówno przed, jak i po ASCT)	• <b>kohorta B:</b> niwolumab 3 mg/kg i.v. przez 60 min. co 2 tyg., N=80** • <b>kohorta C:</b> niwolumab 3 mg/kg i.v. przez 60 min. co 2 tyg., ████████***



Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
<b>Leczenie standardowe</b>							
<b>Bartlett 2014</b>	międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne fazy II	jednoramiennie	10 ośrodków w USA i 1 ośrodek we Francji	21+8 <sup>#</sup>	mediana czasu leczenia: 5 mies. (zakres: 1-38 mies.)	chorzy z chłoniakiem Hodgkina lub chłoniakiem anaplastycznym z dużych limfocytów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie brentuksymabem vedotin we wcześniejszym badaniu klinicznym, a następnie progresja lub nawrót choroby	• brentuksymab vedotin 1,8 mg/kg i.v. przez 30 min. co 3 tyg., N=29
<b>Cheah 2016</b>	badanie opisowe (opis serii przypadków z bazy danych)	opisowe	1 ośrodek w USA	97	mediana: 25 mies. (zakres: 1-74)	chorzy z klasycznym chłoniakiem Hodgkina, z progresją choroby po leczeniu brentuksymabem vedotin	• leczenie standardowe##
<b>Armand 2016</b>	otwarte badanie kliniczne fazy IIb	jednoramiennie	bd	31	mediana: 17,6 mies. (zakres: 10,6-22,5)	chorzy z nawrotowym lub opornym klasycznym chłoniakiem Hodgkina, z progresją choroby po leczeniu brentuksymabem vedotin	• pembrolizumab 10 mg/kg co 2 tyg., N=31

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
<b>Zinzani 2015</b>	wieloośrodkowe, obserwacyjne badanie retrospektywne	opisowe	9 ośrodków we Włoszech	27	mediana: 12 mies.	chorzy z nawrotowym lub opornym chłoniakiem Hodgkina, leczeni bendamustyną	• bendamustyna 90 mg/m <sup>2</sup> i.v. w dniach 1 i 2 każdego 28-dniowego cyklu, N=27

\* 15 chorych z nawrotem choroby po ASCT i leczeniu brentuksymabem vedotin;

^ wyniki badania uzupełniono o dane nieopublikowane dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego dla mediany okresu obserwacji 21,9 mies. (dane Wnioskodawcy);

\*\* chorzy z klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu zarówno ASCT, jak i leczenia brentuksymabem vedotin stosowanego po ASCT (kohorta B);

\*\*\* chorzy z klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu zarówno ASCT, jak i leczenia brentuksymabem vedotin stosowanego zarówno przed, jak i po ASCT (kohorta C);

‡ badanie przeprowadzone w wielu kohortach (A – chorzy po niepowodzeniu ASCT nieleczeni brentuksymabem vedotin; B – chorzy po niepowodzeniu zarówno ASCT, jak i późniejszego leczenia brentuksymabem vedotin; C – chorzy po niepowodzeniu zarówno ASCT, jak i leczenia brentuksymabem vedotin stosowanego zarówno przed, jak i po ASCT; D – chorzy z nowozdiagnozowanym zaawansowanym chłoniakiem Hodgkina), jednak w publikacji Younes 2016 przedstawiono jedynie wyniki dla kohorty B;

† na podstawie publikacji Younes 2016, dane dla kohorty B uzupełniono o dane nieopublikowane dla mediany okresu obserwacji [REDACTED] dodatkowo przedstawiono nieopublikowane wyniki dla kohorty C – mediana okresu obserwacji [REDACTED] (dane Wnioskodawcy);

# 21 chorych z chłoniakiem Hodgkina i 8 chorych z chłoniakiem anaplastycznym z dużych limfocytów;

## leki stosowane w ramach badań klinicznych (35%), gemcytabina (19%), bendamustyna (15%), inny lek alkilujący (8%), ponowne leczenie brentuksymabem vedotin (8%), schematy oparte na pochodnych platyny (5%), ASCT (4%), inne (6%).

Tab. 8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – cd.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
<b>Niwolumab</b>						
<b>CA209039 (Ansell 2015)</b>	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Tak*	Nd	Tak
<b>CA209205 (Younes 2016)</b>	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane m.in. przez <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Tak**	Nd	Tak
<b>Leczenie standardowe</b>						
<b>Bartlett 2014</b>	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez <i>Seattle Genetics, Inc.</i> i <i>Takeda Pharmaceuticals International Co.</i>	Tak#	Nd	Nie
<b>Cheah 2016</b>	Tak	Opisane	Bd	Tak##	Nd	Nie
<b>Armand 2016</b>	Tak	Nieopisane	Badanie sponsorowane przez <i>Merck</i>	Tak#	Nd	Nie
<b>Zinzani 2015</b>	Tak	Nieopisane	Badanie sponsorowane przez <i>The Italian Association for Leukemias, Lymphomas and Myeloma</i>	Tak**	Nd	Nie

\* analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono u chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku; \*\* analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich chorych włączonych do badania; # bezpieczeństwo oceniono u wszystkich chorych, odpowiedź na leczenie oceniono u chorych z co najmniej 1 pomiarem poza wartością początkową; ## w publikacji nie podano informacji o liczbie chorych, u których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo (domyślnie: liczba chorych, dla których dostępne były dane); Bd – brak danych; Nd – nie dotyczy.

### **4.3.2 Ocena jakości badań**

Jakość badań bez grupy kontrolnej oceniono na podstawie skali zaproponowanej przez NICE (patrz aneks 13.1).<sup>14</sup> Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 8.

Wszystkie badania bez grupy kontrolnej charakteryzowały się stosunkowo wysoką jakością (6-7 punktów), w tym jakość badań dla niwolumabu oceniano na wysoką (7 punktów).

Zestawienie oceny jakości badań wg NICE wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przedstawia tabela poniżej.

**Tab. 9. Ocena jakości badań niekontrolowanych wg skali NICE oraz wytycznych AOTMiT.**

Badanie	> 1 ośrodek	Hipoteza/cel badania	Kryteria włączenia/wykluczenia	Definicja punktów końcowych	Dane zbierane prospektywnie	Pacjenci rekrutowani kolejno	Główne wnioski z badania	Grupowa- nie wyni- ków	Suma	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
<b>Niwolumab</b>										
<b>CA209039 (Ansell 2015)</b>	1	1	1	1	1	0	1	1*	7	IID
<b>CA209205 (Younes 2016)</b>	1	1	1	1	1	0	1	1**	7	IID**
<b>Leczenie standardowe</b>										
<b>Bartlett 2014</b>	1	1	1	1	1	0	1	1#	7	IID
<b>Cheah 2016</b>	0	1	1	1	0	0	1	1##	6	IVB
<b>Armand 2016</b>	0	1	1	1	1	0	1	1†	6	IID
<b>Zinzani 2015</b>	1	1	1	1	0	0	1	1††	6	IVB

\* wyniki dotyczące skuteczności przedstawione w 3 subpopulacjach: chorych po nieskuteczności ASCT i leczenia brentuksymabem vedotin, chorych po nieskuteczności brentuksymabu, u których nie stosowano ASCT oraz chorych nieleczonych brentuksymabem vedotin;

\*\* badanie przeprowadzone w wielu kohortach (A – chorzy po niepowodzeniu ASCT nieleczeni brentuksymabem vedotin; B – chorzy po niepowodzeniu zarówno ASCT, jak i późniejszego leczenia brentuksymabem vedotin; C – chorzy po niepowodzeniu zarówno ASCT, jak i leczenia brentuksymabem vedotin stosowanego zarówno przed, jak i po ASCT; D – chorzy z nowozdiagnozowanym zaawansowanym chłoniakiem Hodgkina), jednak w publikacji Younes 2016 przedstawiono jedynie wyniki dla kohorty B;

# wyniki przedstawione osobno u chorych z chłoniakiem Hodgkina i chłoniakiem anaplastycznym z dużych limfocytów;

## wyniki dotyczące przeżycia całkowitego przedstawiono w zależności od odpowiedzi na leczenie i rodzaju przeprowadzonej transplantacji;

† wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie przedstawiono osobno u chorych z progresją po transplantacji oraz u chorych niekwalifikujących się do transplantacji;

†† wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie przedstawiono w zależności od rodzaju odpowiedzi na leczenie brentuksymabem vedotin.

### 4.3.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badań włączonych do analizy.

**Tab. 10. Zestawienia kryteriów kwalifikacji i wykluczenia chorych.**

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Niwolumab</b>		
<b>CA209039*</b> <b>(Ansell 2015)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek: co najmniej 18 lat;</li> <li>- potwierdzony histologicznie nawrotowy lub oporny chłoniak Hodgkina z co najmniej 1 zmianą mierzalną &gt; 1,5 cm (zgodnie z <i>Revised Response Criteria for Malignant Lymphomas</i>);<sup>23</sup></li> <li>- skala sprawności wg <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) 0-1;</li> <li>- wcześniejsze leczenie co najmniej 1 schematem chemioterapii;</li> <li>- brak ASCT w ciągu ostatnich 100 dni.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- rak obejmujący ośrodkowy układ nerwowy obecnie lub w przeszłości;</li> <li>- choroba autoimmunologiczna obecnie lub w przeszłości;</li> <li>- współistniejący drugi nowotwór;</li> <li>- wcześniejszy przeszczep narządu lub alloSCT.</li> </ul>
<b>CA209205**</b> <b>kohorta B (Younes 2016)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- chorzy z nawrotowym klasycznym chłoniakiem Hodgkina po nieskuteczności zarówno ASCT, jak i późniejszego leczenia brentuksymabem vedotin;</li> <li>- wiek: co najmniej 18 lat;</li> <li>- wcześniejsze stosowanie brentuksymabu vedotin;</li> <li>- brak oporności na brentuksymab vedotin;</li> <li>- odpowiedź na wcześniejsze leczenie brentuskymabem vedotin oraz późniejsza progresja choroby;</li> <li>- skala sprawności wg <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) 0-1;</li> <li>- udokumentowany brak osiągnięcia co najmniej częściowej remisji po ostatecznie stosowanym leczeniu lub udokumentowany nawrót choroby (po remisji całkowitej), lub progresja choroby (po remisji częściowej lub chorobie stabilnej);</li> <li>- stosowanie chemioterapii wysokodaw-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- leczenie brentuksymabem vedotin przed pierwszym ASCT;</li> <li>- ASCT w ciągu 90 dni przed pierwszą dawką niwolumabu;</li> <li>- chemioterapia w ciągu ostatnich 4 tyg.; pochodne nitrozomocznika w ciągu ostatnich 6 tyg.; leki przeciwrakowe w ciągu ostatnich 4 tyg.; immunokoniugaty (z wyjątkiem brentuksymabu vedotin) w ciągu ostatnich 10 tyg.; brentyksymab vedotin w ciągu ostatnich 4 tyg.; poważna operacja chirurgiczna w ciągu 2 tygodni po podaniu pierwszej dawki niwolumabu; karmustyna w dawce co najmniej 600 mg/m<sup>2</sup> podawana przed transplantacją; radioterapia w ciągu 3 tyg. lub napromieniowanie klatki piersiowej w ciągu 24 tyg. przed podaniem pierwszej dawki niwolumabu; wcześniejsze leczenie przeciwciałami anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CD137 lub anty-CTLA-4 (w tym ipilimumab); wcześniejszy alloSCT;</li> <li>- choroby współistniejące takie jak: aktywne śródmiąższowe zapalenie płuc; każde po-</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>kowej przed ASCT, jako część terapii ratunkowej.</p> <p><b>CA209205 kohorta C#</b> - chorzy z nawrotowym klasycznym chłoniakiem Hodgkina po nieskuteczności zarówno ASCT, jak i leczenia brentuksymabem vedotin (stosowanego zarówno przed, jak i po ASCT).</p>	<p>ważne lub niekontrolowane zaburzenie medyczne, które może prowadzić do zwiększonego ryzyka związanego z uczestnictwem w badaniu lub przyjmowaniem badanej interwencji, które może ograniczać zdolność chorego do przyjmowania niwolumabu, lub które może zaburzać interpretację wyników badania; aktywny nowotwór w ciągu ostatnich 3 lat (z wyjątkiem lokalnych nowotworów, które zostały wyleczone); aktywna, znana lub podejrzewana choroba autoimmunologiczna (z wyjątkiem bielactwa, cukrzycy typu 1, resztkowej niedoczynności tarczycy z powodu stanu autoimmunologicznego wymagająca jedynie terapii hormonalnej, łuszczycy niewymagającej leczenia systemowego, lub stanów, dla których nie oczekuje się pojawienia w przypadku braku obecności zewnętrznego bodźca); stany wymagające leczenia systemowego kortykosteroidami (&gt;10 mg ekwiwalentu prednizonu) lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni przed podaniem niwolumabu.</p>
<b>Leczenie standardowe</b>		
<b>Bartlett 2014</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- chorzy z chłoniakiem Hodgkina lub chłoniakiem anaplastycznym z dużych limfocytów;</li> <li>- chorzy, u których obserwowano całkowitą lub częściową remisję choroby podczas leczenia brentuksymabem vedotin, którzy przerwali leczenie z powodu remisji, a następnie doświadczyli progresji lub nawrotu choroby;</li> <li>- chorzy po alloSCT zostali włączeni w przypadku wykonania alloSCT &gt;100 dni wcześniej oraz w przypadku braku</li> </ul>	bd

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Cheah 2016</b>	<p>obecności wirusa cytomegalii w łańcuchowej reakcji polimerazy.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chorzy z klasycznym chłoniakiem Hodgkina leczeni brentuksymabem vedotin w ośrodku MD Anderson Cancer Center w okresie od czerwca 2007 do stycznia 2015;</li> <li>- potwierdzony histologicznie chłoniak Hodgkina;</li> <li>- leczenie brentuksymabem vedotin z powodu nawrotowego chłoniaka Hodgkina;</li> <li>- progresja choroby po leczeniu brentuksymabem vedotin.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- chorzy stosujący brentuksymab vedotin w ramach I linii leczenia chłoniaka Hodgkina.</li> </ul>
<b>Armand 2016</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek: co najmniej 18 lat;</li> <li>- chorzy z nawrotowym lub opornym potwierdzonym klasycznym chłoniakiem Hodgkina;</li> <li>- nawrót choroby po ASCT lub chorzy niekwalifikujący się/odmawiający zastosowania ASCT;</li> <li>- progresja choroby po leczeniu brentuksymabem vedotin;</li> <li>- skala sprawności wg <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) &lt;2;</li> <li>- prawidłowe parametry hematologiczne, prawidłowe funkcje nerek, wątroby i układu krzepnięcia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- aktywna lub udokumentowana w przeszłości choroba autoimmunologiczna;</li> <li>- aktywne klinicznie zaangażowanie ośrodkowego układu nerwowego;</li> <li>- dowody śródmiąższowej choroby płuc;</li> <li>- drugi nowotwór;</li> <li>- infekcja HIV;</li> <li>- wcześniejsza blokada szlaku kostymulacji limfocytów T;</li> <li>- systemowe leczenie immunosupresyjne w ciągu ostatnich 7 dni;</li> <li>- alloSCT w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem leczenia w badaniu.</li> </ul>
<b>Zinzani 2015</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- chorzy z nawrotowym lub opornym chłoniakiem Hodgkina;</li> <li>- stosowanie monoterapii bendamustyną poza warunkami badania klinicznego od czerwca 2011 do grudnia 2013;</li> <li>- wcześniejsze leczenie brentuksymabem vedotin jako ostatnie leczenie przed zastosowaniem bendamustyny, z progresją lub nawrotem choroby, lub opornością na leczenie.</li> </ul>	bd

\* na podstawie publikacji Ansell 2015 (bez uwzględnienia pełnego protokołu); \*\* na podstawie publikacji Younes 2016 (bez uwzględnienia materiałów uzupełniających); # dane nieopublikowane.



#### 4.3.4 Charakterystyka populacji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystyki populacji chorych włączonych do badań klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie.

Populację w badaniach stanowili chorzy z nawrotowym lub opornym chłoniakiem Hodgkina. Mediana wieku chorych w badaniach wynosiła od 30 do 37 lat, natomiast odsetek mężczyzn – od 48% do 64%. W badaniach CA209205, CA209039 i Bartlett 2014 większość populacji stanowili chorzy rasy kaukaskiej (86-90%). W pozostałych badaniach nie podano informacji o rasach chorych.

Populację wnioskowaną stanowią dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplant*, ASCT) i leczeniu brentuksymabem vedotin.

Ze względu na brak zdefiniowanej sekwencji terapii stosowanych przed wprowadzeniem leczenia niwolumabem, populację zgodną z wnioskowaną w ramach badań dla niwolumabu stanowi:

- 15 chorych z badania CA209039 (chorzy z nawrotem choroby po ASCT i leczeniu brentuksymabem vedotin);
- 80 chorych z kohorty B badania CA209205 (chorzy po niepowodzeniu zarówno ASCT, jak i leczenia brentuksymabem vedotin stosowanego po ASCT);
- ██████████ z kohorty C badania CA209205 (chorzy po niepowodzeniu zarówno ASCT, jak i leczenia brentuksymabem vedotin stosowanego zarówno przed, jak i po ASCT).

Należy zaznaczyć jednak, że w warunkach polskich, ze względu na refundację brentuksymabu po ASCT, niwolumab będzie stosowany w populacji chorych po niepowodzeniu zarówno ASCT, jak i późniejszego leczenia brentuksymabem vedotin. Z tego względu w analizie przedstawiono także dostępne dane dla subpopulacji chorych z kohorty C, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do kohorty B (dane Wnioskodawcy).

Nie odnaleziono badań dla leczenia standardowego przeprowadzonych w populacji całkowicie zgodnej z wnioskowaną. Brentuksymab vedotin stosowało 100% chorych w badaniach dla leczenia standardowego, jednak nie u wszystkich chorych przeprowadzono wcześniej ASCT (68-85%).

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych chorych włączonych do badań uwzględnionych w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

W publikacji Ansell 2015 przedstawiono charakterystykę wszystkich chorych (brak danych dla populacji zgodnej z wnioskowaną: chorych z nawrotem choroby po ASCT i leczeniu brentuksymabem vedotin – 15 z 23 chorych).

**Tab. 11. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy.**

Badanie, grupa	Liczba- ność po- pulacji, n	Wiek w latach, mediana (za- kres)	Mężczyźni, n (%)	Stadium choroby, n (%)				Rasa, n (%)		
				I	II	III	IV	Biała	Czarna	Inna
<b>Niwolumab</b>										
<b>CA209039 (Ansell 2015)</b>	23	35 (20-54)	12 (52)	bd	bd	bd	bd	20 (87)	2 (9)	1 (4)
<b>CA209205 (Younes 2016)</b>	80	37 (28-48)	51 (64)	1 (1)	11 (14)	14 (18)	54 (68)	█	█	█
<b>CA209205 kohorta C#</b>	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
<b>Leczenie standardowe</b>										
<b>Bartlett 2014</b>	21*	30 (16-65)	10 (48)	bd	bd	bd	bd	19 (90)	2 (10)	0 (0)
<b>Cheah 2016**</b>	97	32 (18-84)/89	51 (53)	2 (3)/84	25 (30)/84	18 (21)/84	39 (46)/84	bd	bd	bd
<b>Armand 2016</b>	31	32 (20-67)	18 (58)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
<b>Zinzani 2015</b>	27	32 (15-79)	14 (52)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

\* chorzy z chłoniakiem Hodgkina; \*\* przedstawiono charakterystykę chorych po progresji po leczeniu brentuksymabem vedotin (n/N, gdzie N – liczba chorych, dla których dostępne były dane); # dane nieopublikowane.

Tab. 12. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy – cd.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Wcześniej-sza terapia brentuksymabem vedotin, n (%)	Wcześniej-sza ASCT, n (%)	Stopień sprawności wg ECOG, n (%)			Liczba wcześniejszych terapii, n (%)			Mediana (zakres)
				0	1	2	2-3	4-5	≥6	
<b>Niwolumab</b>										
CA209039 (Ansell 2015)	23	18 (78)	18 (78)	6 (26)	17 (74)	0 (0)	8 (35)*	7 (30)*	8 (35)*	bd
CA209205 (Younes 2016)	80	80 (100)	80 (100)**	42 (53)	38 (48)	0 (0)	bd	bd	39 (49)***	4 (IQR:4-7)
CA209205 kohorta C^	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
<b>Leczenie standardowe</b>										
Bartlett 2014	21#	21 (100)	bd##	8 (38)	12 (57)	1 (5)	bd	bd	bd	4 (2-12)
Cheah 2016	97	97 (100)	66 (68)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	3 (0-9)‡
Armand 2016	31	31 (100)	22 (71)	bd	bd	bd	10 (32)	4 (13)†	17 (55)††	bd
Zinzani 2015	27	27 (100)	23 (85)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	5 (3-14)‡

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; IQR – przedział międzykwartyłowy; \* wcześniejsze terapie systemowe; \*\* u 74 chorych (93%) 1 ASCT, u 6 chorych (8%) ≥2 ASCT; \*\*\* 5 lub więcej wcześniejszych terapii; # chorzy z chłoniakiem Hodgkina; ## w poprzednich badaniach (w których brali udział chorzy włączeni do badania Bartlett 2014) średnio 91%; ‡ liczba wcześniejszych terapii przed brentuksymabem vedotin; † 4 wcześniejsze terapie; †† ≥5 wcześniejszych terapii; ‡ liczba wcześniejszych schematów chemioterapii; ^ dane nieopublikowane.

### 4.3.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Odpowiedź na leczenie w badaniach Ansell 2015, Younes 2016, Bartlett 2014, Armand 2016 i Zinzani 2015 oceniono zgodnie z kryteriami *International Working Group (IWG) criteria for Malignant Lymphoma 2007*.<sup>23</sup> W badaniu Cheah 2016 odpowiedź na leczenie oceniono zgodnie z *Lugano Classification 2014*.<sup>24</sup>

**Tab. 13. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.**

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
<b>Niwolumab</b>		
<b>CA209039 (Ansell 2015)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpieczeństwo i zdarzenia niepożądane</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS);</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS; czas od przyjęcia pierwszej dawki leku do pierwszej progresji choroby lub zgonu);</li> <li>• odpowiedź na leczenie;</li> <li>• czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (czas od przyjęcia pierwszej dawki leku do uzyskania pierwszej odpowiedzi);</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie (czas od pierwszej odpowiedzi na leczenia do pierwszej progresji choroby lub zgonu);</li> <li>• analiza ligandów dla receptora PD-1.</li> </ul>
<b>CA209205 (Younes 2016)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• obiektywna odpowiedź na leczenie (odsetek chorych z częściową lub całkowitą odpowiedzią na leczenie jako odpowiedzią najlepszą)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie;</li> <li>• całkowita odpowiedź na leczenie;</li> <li>• częściowa odpowiedź na leczenie;</li> <li>• obiektywna odpowiedź na leczenie – ocena badacza;</li> <li>• czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie – ocena badacza;</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS; czas od przyjęcia pierwszej dawki leku do pierwszej progresji choroby lub zgonu);</li> <li>• przeżycie całkowite (OS, czas od przyjęcia pierwszej dawki leku do zgonu);</li> <li>• bezpieczeństwo;</li> <li>• jakość życia;</li> <li>• zmiany w chromosomie 9p24.1 i ekspresja ligandów</li> </ul>

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
dla receptora PD-1.		
<b>Leczenie standardowe</b>		
<b>Bartlett 2014</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpieczeństwo, zdarzenia niepożądane;</li> <li>• odpowiedź na leczenie;</li> <li>• czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie;</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);</li> <li>• przeżycie całkowite (OS).</li> </ul>
<b>Cheah 2016</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);</li> <li>• przeżycie całkowite (OS).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• czynniki prognostyczne przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby;</li> <li>• odpowiedź na leczenie.</li> </ul>
<b>Armand 2016</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• całkowita odpowiedź na leczenie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpieczeństwo, zdarzenia niepożądane;</li> <li>• odpowiedź na leczenie;</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).</li> </ul>
<b>Zinzani 2015</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• obiektywna odpowiedź na leczenie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie;</li> <li>• bezpieczeństwo leczenia.</li> </ul>

#### 4.3.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badań

Przyczyny nieukończenia badań włączonych do analizy (lub leczenia) przedstawiono w poniższej tabeli.

W badaniu Bartlett 2014 nie podano liczby chorych, którzy przerwali badanie. Zdarzenia niepożądane powodujące leczenie w badaniu wystąpiły u 9 chorych (31%).

Badanie Cheah 2016 miało charakter retrospektywny. W badaniu przedstawiono jedynie przyczyny przerwania leczenia brentuksymabem vedotin. Najczęstszą przyczynę przerwania leczenia w badaniu stanowiła progresja choroby (76 chorych, 78%). 10 chorych (10%) przerwało leczenie z powodu kwalifikacji do transplantacji, 4 chorych (4%) – z powodu toksyczności, 4 chorych (4%) z powodu decyzji chorego oraz 3 chorych (3%) z innych przyczyn.

W badaniu Armand 2016 nie podano liczby chorych, którzy przerwali badanie. Podano jedynie przyczyny i liczby chorych, którzy przerwali leczenie analizowaną interwencją.

Badanie Zinzani 2015 miało charakter retrospektywny. W badaniu przedstawiono jedynie przyczyny przerwania leczenia bendamustyną: progresja choroby (3 chorych, 11%) i trombocytopenia stopnia 4 (2 chorych, 7%).

Analizę odsetków chorych, którzy przerywali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych oraz analizę zgonów przedstawiono w rozdziale 6.

**Tab. 14. Przyczyny i liczba chorych, którzy nie ukończyli badania.**

Badanie, randomizowani	Populacja ITT, N	Kontynuacja badania, n (%)	Przerwanie badania, n (%)	Zdarzenia niepożądane, n (%)	Przyczyny przerwania badania				
					Progresja choroby, n (%)	Wybór chorego, n (%)	Wycofanie zgody, n (%)	Utrata z obserwacji, n (%)	Inne, n (%)
<b>Niwolumab</b>									
<b>CA209039 (Ansell 2015)</b>	21	11 (48)	12 (52)	2 (9)	4 (17)	6 (26)*	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>CA209205 (Younes 2016)</b>	80	51 (64)	29 (36)	4 (5)	13 (16)	8 (10)**	2 (3)	1 (1)	1 (1)***
<b>Leczenie standardowe</b>									
<b>Armand 2016#</b>	31	8 (26)##	23 (74)†	2 (6)	15 (48)	3 (10)*	1 (3)	0 (0)	2 (6)††

\* chorzy zdecydowali się poddać alloSCT lub ASCT;

\*\* pozostałe przyczyny tj.: alloSCT, ASCT, planowane alloSCT, brak odpowiedzi na leczenie;

\*\*\* nieraportowane przyczyny;

# powody przerwania leczenia pembrolizumabem;

## kontynuacja leczenia pembrolizumabem;

† przerwanie leczenia pembrolizumabem;

†† u 1 chorego całkowita remisja choroby i u 1 chorego zmiana terapii na doksorubicynę liposomalną.

## 5 Analiza kliniczna – ocena skuteczności

Nie odnaleziono badań randomizowanych ani badań z grupą kontrolną oceniających stosowanie niwolumabu w populacji chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin, a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań z niższego poziomu wiarygodności.

Ze względu na brak opublikowanych badań bezpośrednio porównujących niwolumab z leczeniem standardowym oraz brak badań z grupą kontrolną dla niwolumabu w analizowanym wskazaniu, w niniejszej analizie przedstawiono zestawienie wyników dla niwolumabu i dla leczenia standardowego.

Ocenę skuteczności niwolumabu przedstawiono na podstawie 2 wielośrodkowych otwartych badań klinicznych przeprowadzonych w pojedynczej grupie (badanie CA209205 – publikacja Younes 2016 i badanie CA209039 – publikacja Ansell 2015). Wyniki badań uzupełniono o dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę. Wyniki badania CA209039 ograniczono do subpopulacji chorych z nawrotem choroby po ASCT i leczeniu brentuksymabem vedotin (N=15).

W publikacji Younes 2016 przedstawiono jedynie wyniki dla kohorty B badania CA209205 (chorzy z klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu zarówno ASCT, jak i leczenia brentuksymabem vedotin stosowanego po ASCT). Ze względu na brak zdefiniowanej sekwencji terapii stosowanych przed wprowadzeniem leczenia niwolumabem, w analizie przedstawiono także wyniki dla kohorty C pochodzące z *Clinical Study Report* (chorzy z klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu zarówno ASCT, jak i leczenia brentuksymabem vedotin stosowanego zarówno przed, jak i po ASCT; dane nieopublikowane). Należy zaznaczyć jednak, że w warunkach polskich, ze względu na refundację brentuksymabu po ASCT, niwolumab będzie stosowany w populacji chorych po niepowodzeniu zarówno ASCT, jak i późniejszego leczenia brentuksymabem vedotin. Z tego względu w analizie przedstawiono także dostępne dane dla subpopulacji chorych z kohorty C, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do kohorty B (dane Wnioskodawcy dostępne w postaci prezentacji: *International Symposium on Hodgkin Lymphoma (ISHL) 2016 Congress Presentations*).

Skuteczność dla leczenia standardowego oceniano na podstawie 4 badań: Bartlett 2014, Cheah 2016, Zinzani 2015 i Armand 2016.

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS),
- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS),
- odpowiedź na leczenie,



- czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. *time to response*, TTR),
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DOR),
- ocena jakości życia.

Nie przedstawiono wyników dotyczących zmian w chromosomie 9p24.1 i ekspresji ligan-dów dla receptora PD-1.

W badaniach CA209205, CA209039 i Zinzani 2015 skuteczność oceniono u wszystkich chorych włączonych do badania. W badaniach Bartlett 2014 i Armand 2016 odpowiedź na leczenie oceniono u chorych z co najmniej 1 pomiarem poza wartością początkową. W badaniu Cheah 2016 nie podano informacji o liczbie chorych, u których oceniano sku-teczność (domyślnie: liczba chorych, dla których dostępne były dane).

Mediana okresu obserwacji w kohorcie B badania CA209205 na podstawie publikacji Yo-unes 2016 wynosiła 8,9 mies. (przedział międzykwartylowy: 7,8-9,9 mies.). Dane dla ko-horty B uzupełniono o dane nieopublikowane dla mediany okresu obserwacji [REDACTED]. Dodatkowo przedstawiono nieopublikowane wyniki dla kohorty C – mediana okresu obserwacji [REDACTED] (dane Wnioskodawcy).

Mediana okresu obserwacji w badaniu CA209039 na podstawie publikacji Ansell 2015 wynosiła 40 tyg. (zakres: 0-75 tyg.). Wyniki badania uzupełniono o dane nieopublikowane dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego dla mediany okresu obserwacji [REDACTED] dane Wnioskodawcy).

W badaniu Bartlett 2014 nie podano informacji o medianie obserwacji chorych. Mediana czasu leczenia wynosiła 5 mies. (zakres: 1-38 mies.). W badaniu Cheah 2016 mediana okresu obserwacji chorych wynosiła 25 mies. (zakres: 1-74), w badaniu Armand 2016 – 17,6 mies. (zakres: 10,5-22,5), natomiast w badaniu Zinzani 2015 – 12 mies.

## 5.1 Niwolumab

Do analizy włączono 80 chorych z kohorty B w badaniu CA209205 (publikacja Younes 2016), [REDACTED] chorych z kohorty C w badaniu CA209205 (dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę) oraz 15 chorych w badaniu CA209039 (chorzy, którzy spełniają kryteria włączenia do kohorty B w badaniu CA209205; publikacja Ansell 2015).

W badaniu CA209039 analizę ligandów dla receptora PD-1 wykonano u chorych z dostępną próbką zmiany chorobowej. Nie przedstawiono wyników w subpopulacji chorych, u których wystąpiła progresja choroby po ASCT i leczeniu brentuksymabem.

### 5.1.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS)

#### **Badanie CA209039**

W badaniu CA209039 (publikacja Ansell 2015) odsetek przeżycia wolnego od progresji choroby (odsetek chorych, u których nie wystąpił zgon ani progresja choroby) po 24 tyg. wynosił 85% [95%CI: 52; 96].

Nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego.

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła [REDACTED] (dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę).

#### **Badanie CA209205, kohorta B – publikacja Younes 2016**

W badaniu CA209205 w kohorcie B (publikacja Younes 2016) w przypadku mediany okresu obserwacji 8,9 mies. 6-miesięczny odsetek przeżycia wolnego od progresji choroby (odsetek chorych, u których nie wystąpił zgon ani progresja choroby) wynosił 76,9% [95%CI: 64,9; 85,3], natomiast 12-miesięczna mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (ocena Niezależnego Komitetu Kontroli Radiologicznej, ang. *Independent Radiological Review Committee*, IRRC) wynosiła 10,0 mies. [95%CI: 8,41; nie osiągnięto]. U 23 chorych obserwowano progresję choroby, natomiast u 1 chorego zgon.

6-miesięczny odsetek przeżycia całkowitego (odsetek chorych, u których nie wystąpił zgon) wynosił 98,7% [95%CI: 91,0; 99,8].

#### **Badanie CA209205, kohorta B – przedłużona obserwacja (dane z Clinical Study Report)**

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]



**Badanie CA209205, kohorta C**



W subpopulacji chorych z kohorty C, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do kohorty B w badaniu CA209205 (kohorta C1; N=57) 6-miesięczny odsetek przeżycia wolnego od progresji choroby (odsetek chorych, u których nie wystąpił zgon ani progresja choroby) wynosił 71% [95%CI: 57; 82]. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (ocena IRRC) wynosiła 9 mies. [95%CI: 8; nie osiągnięto]].

6-miesięczny odsetek przeżycia całkowitego (odsetek chorych, u których nie wystąpił zgon) wynosił 91% [95%CI: 80; 96].


Poniżej przedstawiono wyniki dla przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w badaniach CA209205 i CA209039.

**Tab. 15. Przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS) w badaniach CA209205 i CA209039.**

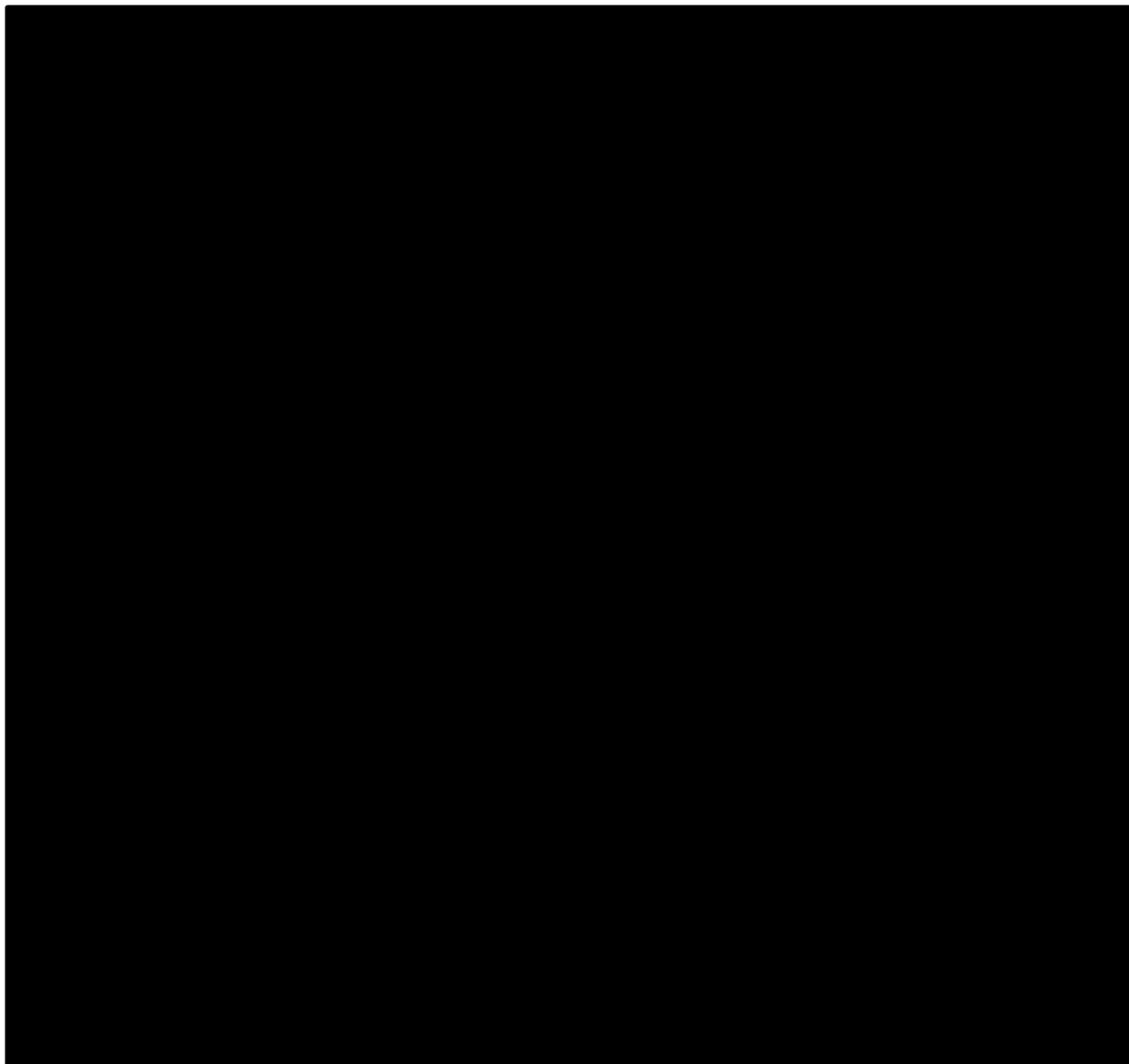
Badanie	CA209205 oc. IRRC, kohorta B N=80	CA209205 oc. badacza, kohorta B N=80	CA209205 oc. IRRC, kohorta C†	CA209205 oc. badacza, kohorta C†	CA209205 oc. IRRC, kohorta C1††,* N=57	CA209039 N=15
<b>Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)***</b>						
Mediana okresu obserwacji, mies.	█	█	█	█	bd	10 [zakres: 0-19]
Mediana OS, mies.		█		█	NA	NA†,^

Badanie	CA209205 oc. IRRC, kohorta B N=80	CA209205 oc. badacza, kohorta B N=80	CA209205 oc. IRRC, kohorta C†	CA209205 oc. badacza, kohorta C†	CA209205 oc. IRRC, kohorta C1††,* N=57	CA209039 N=15
OS po 6 mies., %					91 [95%CI: 80; 96]	bd
OS po 12 mies., %					bd	bd
Mediana PFS, mies.					9 [95%CI: 8; NA]	12,7†,^ [bd]##
PFS po 6 mies., %					71 [95%CI: 57; 82]	85 [95%CI: 52; 96]
PFS po 12 mies., %					bd	bd

† dane z *Clinical Study Report*; †† dane Wnioskodawcy dostępne w postaci prezentacji: *International Symposium on Hodgkin Lymphoma (ISHL) 2016 Congress Presentations*; ^ dane dla mediany okresu obserwacji chorych 21,9 mies. (dane Wnioskodawcy); \* chorzy z kohorty C, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do kohorty B; \*\*\* w badaniach dla niwolumabu przedstawiono dane dla najdłuższego możliwego okresu obserwacji (dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę); ## ocena IRRC; NA – nie osiągnięto.

Na poniższym rysunku przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) dla 80 chorych z kohorty B badania CA209205,  chorych z kohorty C badania CA209205 oraz 15 chorych z badania CA209039 (dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę).

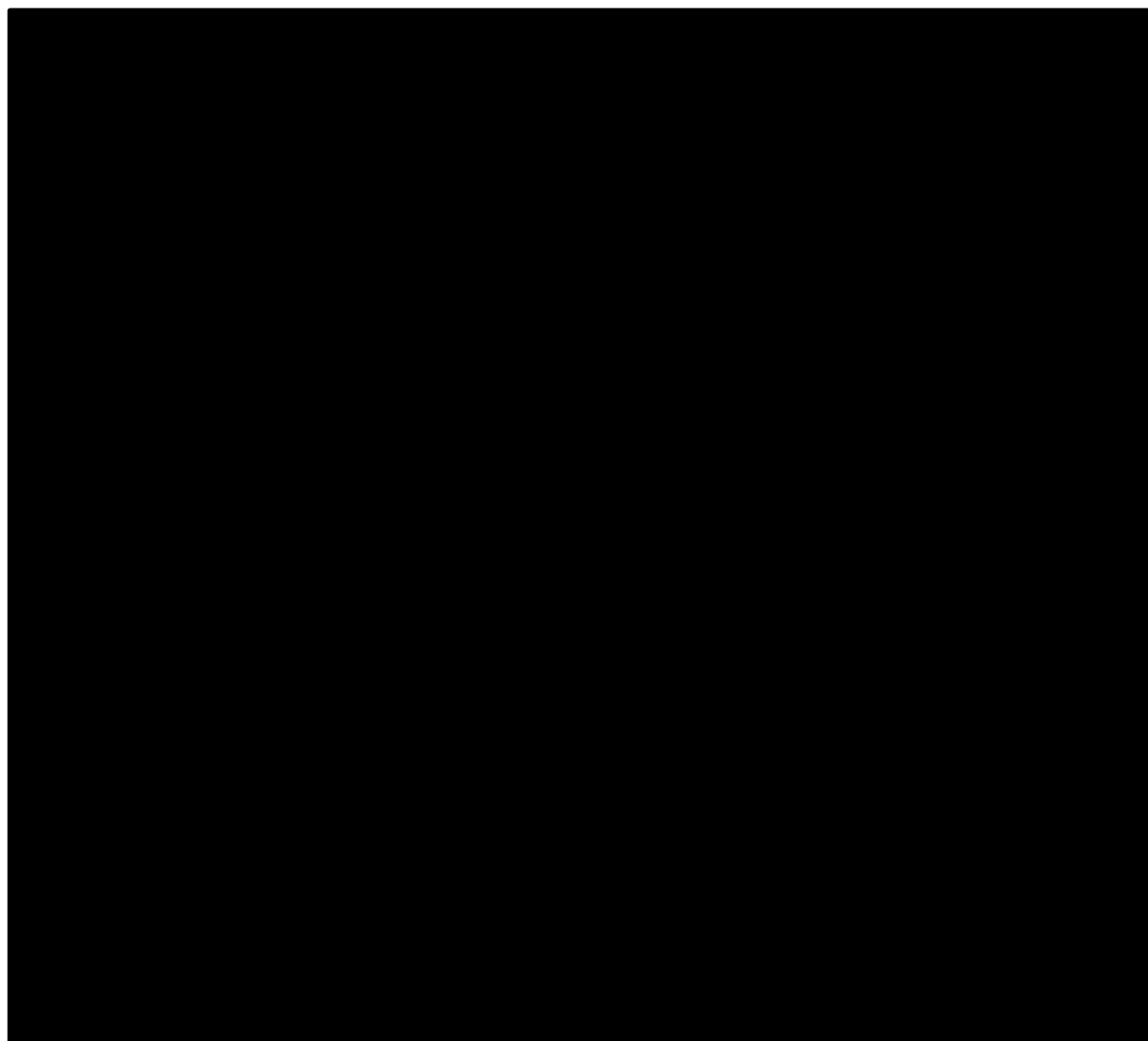
**Ryc. 4. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) dla 195 chorych włączonych do analizy (dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę).**



Poniżej przedstawiono porównanie krzywych Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) dla różnych wariantów populacji:

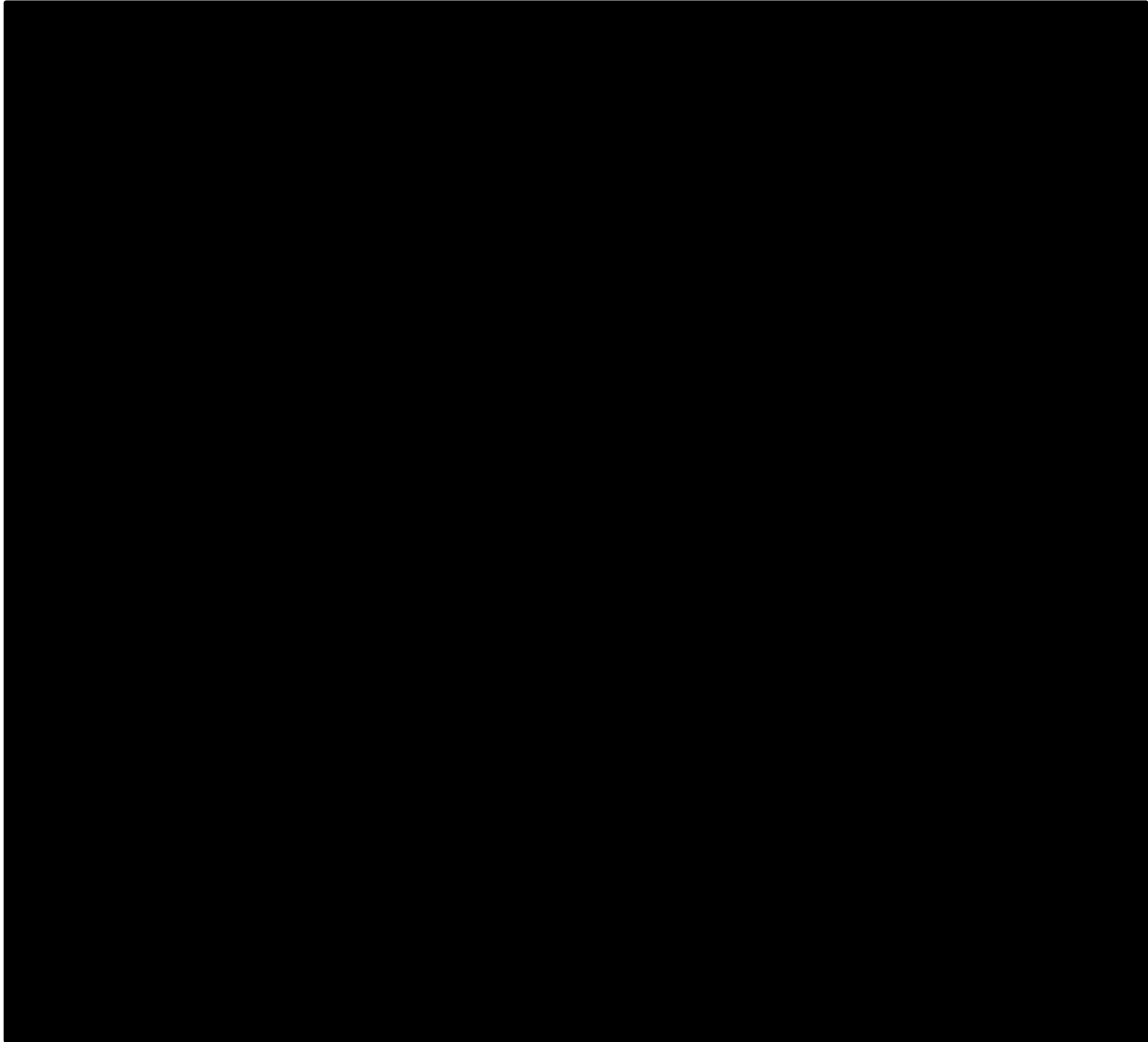
- kohorty B i C w badaniu CA209205 i badania CA209039;
- kohorty B w badaniu CA209205, chorych z kohorty C, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do kohorty B w badaniu CA209205, i badania CA209039;
- kohorty B i C w badaniu CA209205.

**Ryc. 5. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS) dla różnych wariantów populacji (dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę).**



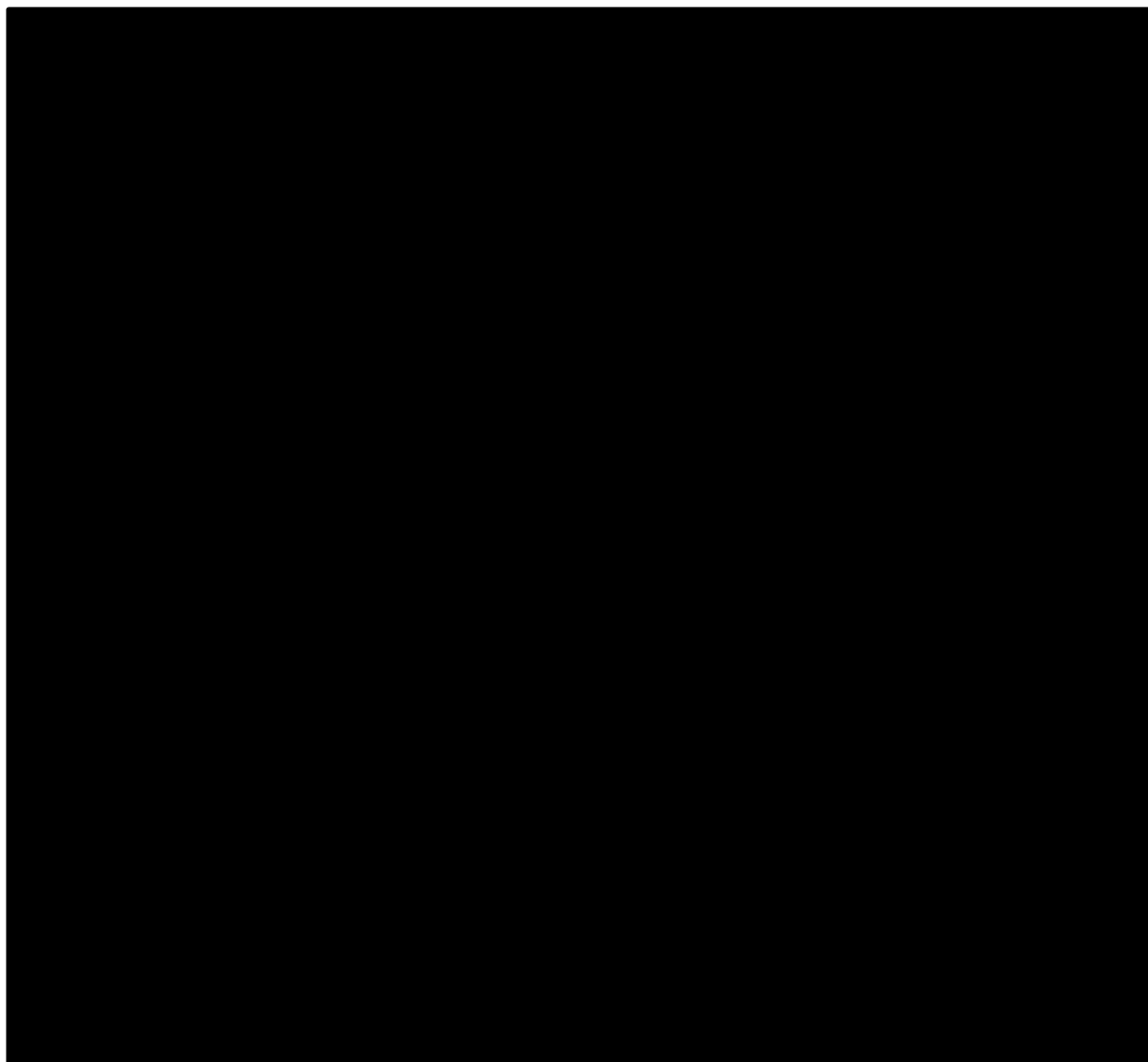
Overall Survival (Months)

**Ryc. 6. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) na podstawie oceny badacza dla różnych wariantów populacji (dane nieopublikowane dostarczone przez Wnio-skodawcę).**



Progression Free Survival (Months)

Ryc. 7. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) na podstawie oceny IRRC dla różnych wariantów populacji (dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę).



Progression Free Survival (Months)

### 5.1.2 Odpowiedź na leczenie

#### **Badanie CA209039**

Wśród 15 chorych, u których wystąpiła progresja choroby po ASCT i leczeniu brentuksymabem, obiektywną odpowiedź na leczenie obserwowano u 87% [95%CI: 60; 98]. U 1 chorego (7%) obserwowano całkowitą odpowiedź na leczenie (jako najlepszą osiągniętą odpowiedź), u 12 chorych (80%) – odpowiedź częściową natomiast u 2 chorych (13%) – chorobę stabilną.



**Badanie CA209205, kohorta B – publikacja Younes 2016**

Wśród 80 chorych z kohorty B w badaniu CA209205 obiektywną odpowiedź na leczenie zgodnie z oceną IRRC obserwowano u 53 chorych (66,3% [95%CI: 54,8; 76,4]). U 7 chorych (9%) obserwowano całkowitą odpowiedź na leczenie (jako najlepszą osiągniętą odpowiedź), u 46 chorych (58%) – odpowiedź częściową, u 18 chorych (23%) – chorobę stabilną, u 6 chorych (8%) – progresję choroby, natomiast u 3 chorych (4%) nie oceniono odpowiedzi na leczenie.

Obiektywną odpowiedź na leczenie zgodnie z oceną badacza obserwowano u 58 chorych (72,5% [95%CI: 61,4; 81,9]). U 22 chorych (28%) obserwowano całkowitą odpowiedź na leczenie (jako najlepszą osiągniętą odpowiedź), u 36 chorych (45%) – odpowiedź częściową, u 18 chorych (23%) – chorobę stabilną, u 3 chorych (4%) – progresję choroby natomiast u 1 chorego (1%) nie oceniono odpowiedzi na leczenie.

**Badanie CA209205, kohorta C**

The table content is completely redacted with black bars. It appears to be a table with multiple rows and columns, but no data is visible.

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie dla 80 chorych z kohorty B badania CA209205, [redacted] chorych z kohorty C badania CA209205, 57 chorych z kohorty C, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do kohorty B w badaniu CA205209 oraz 15 chorych z badania CA209039.

**Tab. 16. Odpowiedź na leczenie w badaniach CA209205 i CA209039.**

Punkt końcowy	CA209205	CA209205	CA209205	CA209205	CA209039, n (%)
	ocena IRRC, n (%)	ocena badacza, n (%)	ocena IRRC, n (%)	ocena IRRC, n (%)	
	kohorta B N=80	kohorta B N=80	kohorta C† —	kohorta C1††,*,‡ N=57	
<b>Najlepsza odpowiedź na leczenie</b>					
Całkowita odpowiedź na leczenie	7 (9)	22 (28)	█	7 (12)‡	1 (7)
Częściowa odpowiedź na leczenie	46 (58)	36 (45)	█	34 (60)‡	12 (80)
Choroba stabilna	18 (23)	18 (23)	█	9 (16)	2 (13)
Progresja choroby	6 (8)	3 (4)	█	3 (5)	0 (0)
Brak oceny odpowiedzi na leczenie	3 (4)	1 (1)	█	bd	0 (0)
<b>Obiektywna odpowiedź na leczenie</b>					
Obiektywna odpowiedź na leczenie	53 (66,3% [95%CI: 54,8; 76,4])	58 (72,5% [95%CI: 61,4; 81,9])	█	41 (72)‡	13 (87% [95%CI: 60; 98])

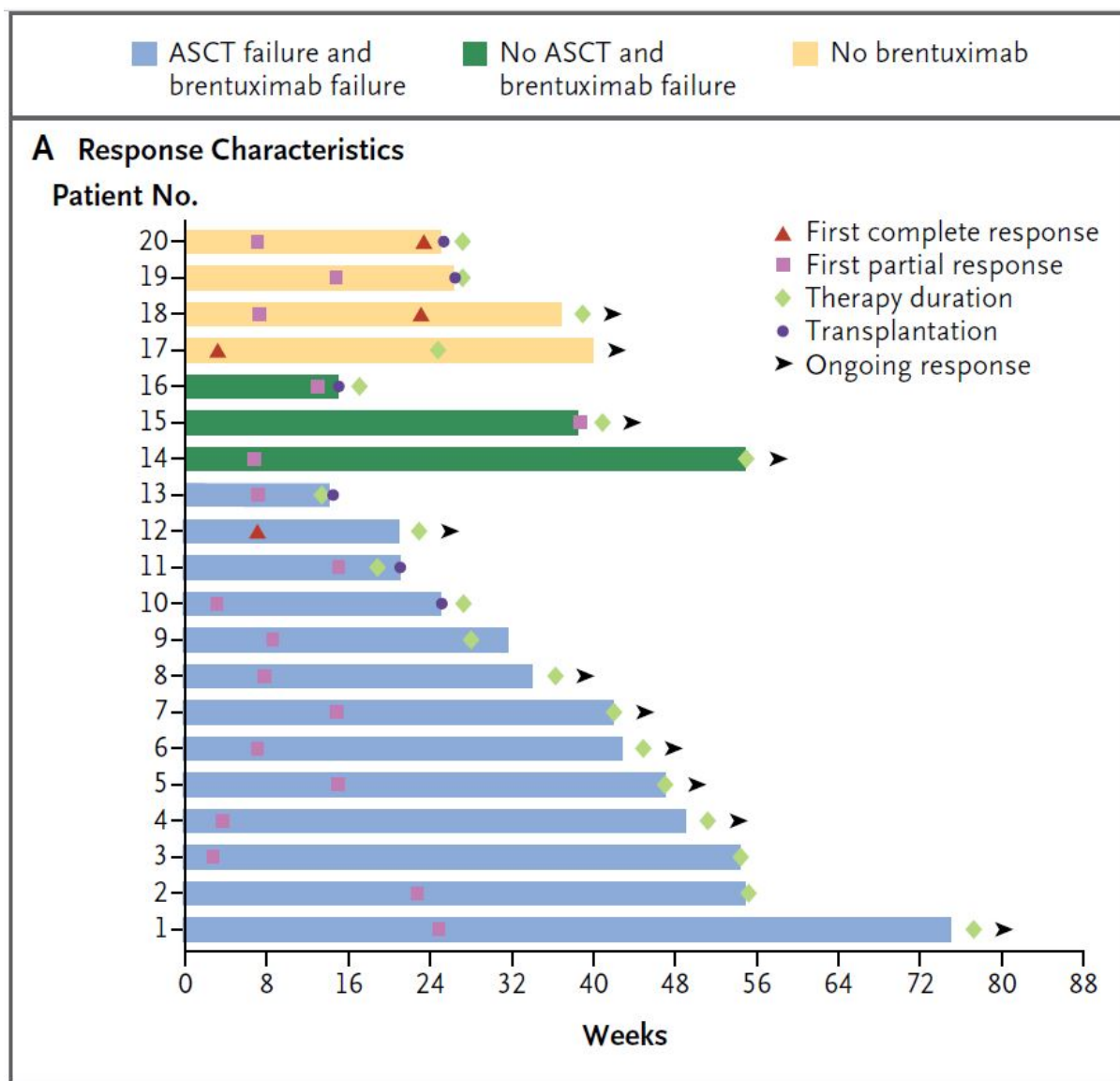
† dane z *Clinical Study Report*; †† dane Wnioskodawcy dostępne w postaci prezentacji: *International Symposium on Hodgkin Lymphoma (ISHL) 2016 Congress Presentations*; \* chorzy z kohorty C, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do kohorty B; ‡ liczbę chorych obliczono na podstawie podanego odsetka.

### 5.1.3 Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie i czas trwania odpowiedzi na leczenie

#### **Badanie CA209039**

W publikacji Ansell 2015 nie podano mediany czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie ani mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie. Wyniki w zakresie tych punktów końcowych przedstawiono graficznie dla poszczególnych chorych osobno (patrz rysunek poniżej).

**Ryc. 8. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie i czas trwania odpowiedzi na leczenie w badaniu CA209039 (publikacja Ansell 2015).**



---

**Badanie CA209205, kohorta B – publikacja Younes 2016**

W kohorcie B w badaniu CA209205, w przypadku mediany okresu obserwacji 8,9 mies., mediana czasu do uzyskania pierwszej obiektywnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z oceną IRRC wynosiła 2,1 mies. [przedział międzykwartylowy: 1,9; 3,0].

U 33 chorych (62%) odpowiedź na leczenie zgodnie z oceną IRRC utrzymywała się do końca obserwacji. U 20 spośród tych chorych odpowiedź na leczenie utrzymywała się przez co najmniej 4 miesiące.

Progresję choroby po osiągnięciu obiektywnej odpowiedzi na leczenie obserwowano u 11 chorych (21% spośród chorych z odpowiedzią; 1 spośród 7 chorych z odpowiedzią całkowitą i 10 spośród 46 chorych z odpowiedzią częściową).

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie zgodnie z oceną IRRC wynosiła 7,8 mies. [95%CI: 6,6; nie osiągnięto].

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie zgodnie z oceną badacza wynosiła 9,1 mies. [95%CI: 6,75; nie osiągnięto], mediana czasu trwania odpowiedzi całkowitej – 8,7 mies. [95%CI: nie osiągnięto], natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi częściowej – 7,8 mies. [95%CI: 6,7; 7,8].

**Badanie CA209205, kohorta B – przedłużona obserwacja (dane z Clinical Study Report)**

[Redacted text block]

**Badanie CA209205, kohorta C**

[Redacted text block]

**Tab. 17. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w badaniach CA209205 i CA209039.**

Badanie	CA209205	CA209205	CA209205	CA209205	CA209205	CA209039
	oc. IRRC, kohorta B N=80	oc. badacza, kohorta B N=80	oc. IRRC, kohorta C†	oc. badacza, kohorta C†	oc. IRRC, kohorta C1†,* N=57	
<b>Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)***</b>						
Mediana okresu obserwacji, mies.					bd	10 [zakres: 0-19]
Mediana TTR, mies.					bd	bd
Mediana DOR, mies.					bd	bd

TTR – time to response; DOR – duration of response; † dane z *Clinical Study Report*; \* chorzy z kohorty C, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do kohorty B; \*\*\* w badaniach dla niwolumabu przedstawiono dane dla najdłuższego możliwego okresu obserwacji (dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę); NA – nie osiągnięto.

#### 5.1.4 Ocena jakości życia

##### **Badanie CA209205, kohorta B – publikacja Younes 2016**

Ocenę jakości życia w badaniu CA209205 przeprowadzono przy pomocy kwestionariuszy EQ-5D oraz *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30* (EORTC QLQ-C30).

Średni wynik kwestionariusza EQ-5D (wizualna skala analogowa, zakres 0-100) w kohorcie B badania CA209205 wzrósł od 62 pkt (SD=30) na początku badania (n=76) do 80 pkt (SD=18) w 33. tygodniu (n=44). Istotną klinicznie zmianę wyniku kwestionariusza obserwowano od 9. tygodnia (n=62; zmiana o 7,9 p.p.).

Ocena jakości życia przy pomocy kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wykazała poprawę w zakresie skal związanych z funkcjonowaniem i objawami oraz skali globalnej.

W poniższej tabeli przedstawiono zmianę wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 od wartości początkowej w ramach poszczególnych podskal.

**Tab. 18. Jakość życia w badaniu CA209205, kohorta B – publikacja Younes 2016, skala EORTC QLQ-C30.**

	Początek badania, średnia (SD) n=75	Zmiana po 9 tyg., średnia (SD) n=64	Zmiana po 17 tyg., średnia (SD) n=60	Zmiana po 25 tyg., średnia (SD) n=51	Zmiana po 33 tyg., średnia (SD) n=44
<b>Zdrowie ogólne i funkcjonowanie*</b>					
Zdrowie ogólne	65,2 (25,2)	9,8 (19,0)	4,2 (20,9)	9,4 (21,5)	6,7 (24,2)
Funkcjonowanie fizyczne	77,6 (24,9)	7,5 (17,6)	5,5 (16,8)	7,1 (19,9)	4,9 (13,3)
Funkcjonowanie w rolach społecznych	69,8 (33,1)	10,7 (29,0)	5,1 (22,2)	7,1 (22,3)	6,1 (20,7)
Funkcjonowanie emocjonalne	78,1 (21,6)	4,4 (18,3)	-0,6 (20,4)	5,7 (20,6)	4,9 (11,9)
Funkcjonowanie poznawcze	87,1 (17,9)	0,6 (17,5)	-2,4 (19,7)	-1,0 (20,2)	0,0 (15,8)
Funkcjonowanie społeczne	72,7 (28,6)	7,1 (24,8)	2,7 (26,9)	4,8 (27,2)	10,6 (23,5)
<b>Objawy**</b>					
Zmęczenie	27,0 (28,9)	-8,1 (26,0)	-6,9 (23,3)	-9,8 (23,9)	-7,6 (20,1)
Nudności i wymioty	4,4 (14,3)	-2,0 (14,9)	0,0 (14,9)	-1,7 (16,0)	0,4 (19,9)
Ból	18,4 (21,5)	-8,2 (20,6)	-6,3 (22,6)	-7,8 (25,7)	-4,5 (22,4)
Duszność	23,1 (30,0)	-9,0 (23,0)	-4,8 (20,5)	-6,8 (24,5)	-4,1 (20,0)
Bezsensowność	29,8 (32,2)	-5,7 (28,5)	-4,2 (31,2)	-4,9 (27,5)	-12,2 (25,6)
Utrata apetytu	21,8 (30,3)	-9,0 (24,6)	-6,6 (25,0)	-7,5 (25,7)	-7,3 (26,4)
Zaparcia	11,6 (22,9)	-1,1 (30,9)	-3,0 (25,6)	-2,7 (28,7)	-8,1 (20,8)
Biegunka	10,7 (25,2)	0,0 (24,8)	3,0 (26,4)	-2,0 (22,0)	-0,8 (19,0)
Trudności finansowe	35,6 (36,1)	-8,5 (31,9)	-3,0 (32,6)	-5,4 (36,2)	-5,7 (27,8)

\* wyższe wartości oznaczają lepszą jakość życia, zaś dodatnia zmiana – poprawę jakości życia względem wartości początkowej; \*\* niższe wartości oznaczają lepszą ocenę objawów, zaś ujemna zmiana – poprawę oceny objawów względem wartości początkowej.

### **Badanie CA209039**

W badaniu CA209039 nie oceniano jakości życia chorych.

## 5.2 Leczenie standardowe

### 5.2.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS)

W badaniu Bartlett 2014 mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła 9,9 mies. [95%CI: 3,4; 13,4]. Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta (NA [95%CI: 11,4; NA]).

W badaniu Cheah 2016 mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła 3,5 mies., natomiast mediana przeżycia całkowitego – 25,2 mies. (w publikacji nie podano zakresów zmienności wyników).

W badaniu Zinzani 2015 nie podano informacji o przeżyciu wolnym od progresji choroby i przeżyciu całkowitym.

W badaniu Armand 2016 6-miesięczne przeżycie wolne od progresji choroby wynosiło 69%, natomiast 6-miesięczne przeżycie całkowite – 100%. 12-miesięczne przeżyci wolne od progresji choroby wynosiło 46%.

Poniżej przedstawiono wyniki dla przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w badaniach dla komparatorów.

**Tab. 19. Przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS) w badaniach dla komparatorów.**

Badanie	Bartlett 2014 N=20	Cheah 2016 N=97	Zinzani 2015 N=27	Armand 2016 N=31
<b>Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</b>				
Mediana okresu obserwacji, mies.	5** [zakres: 1-38]	25 [zakres: 1-76]	12 [bd]	17,6 [zakres: 10,6-22,5]
Mediana OS, mies.	NA [95%CI: 11,4; NA]	25,2 [bd]	bd	bd
OS po 6 mies., %	bd	bd	bd	100 [bd]
OS po 12 mies., %	bd	bd	bd	bd
Mediana PFS, mies.	9,9 [95%CI: 3,4; 13,4]	3,5 [bd]	bd	bd
PFS po 6 mies., %	bd	bd	bd	69 [bd]
PFS po 12 mies., %	bd	bd	bd	46 [bd]

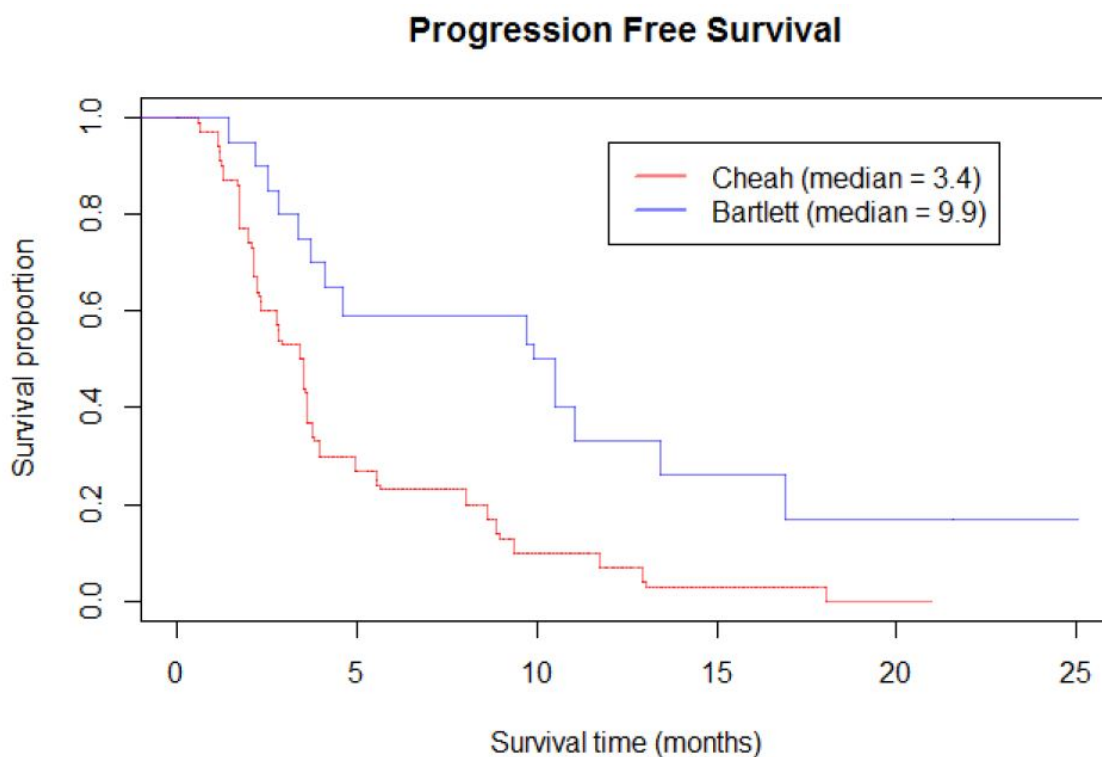
\*\* mediana czasu stosowania leczenia; NA – nie osiągnięto.

Na poniższym rysunku przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) w badaniach dla komparatorów.

W badaniu Zinzani 2015 nie raportowano przeżycia wolnego od progresji choroby ani przeżycia całkowitego.

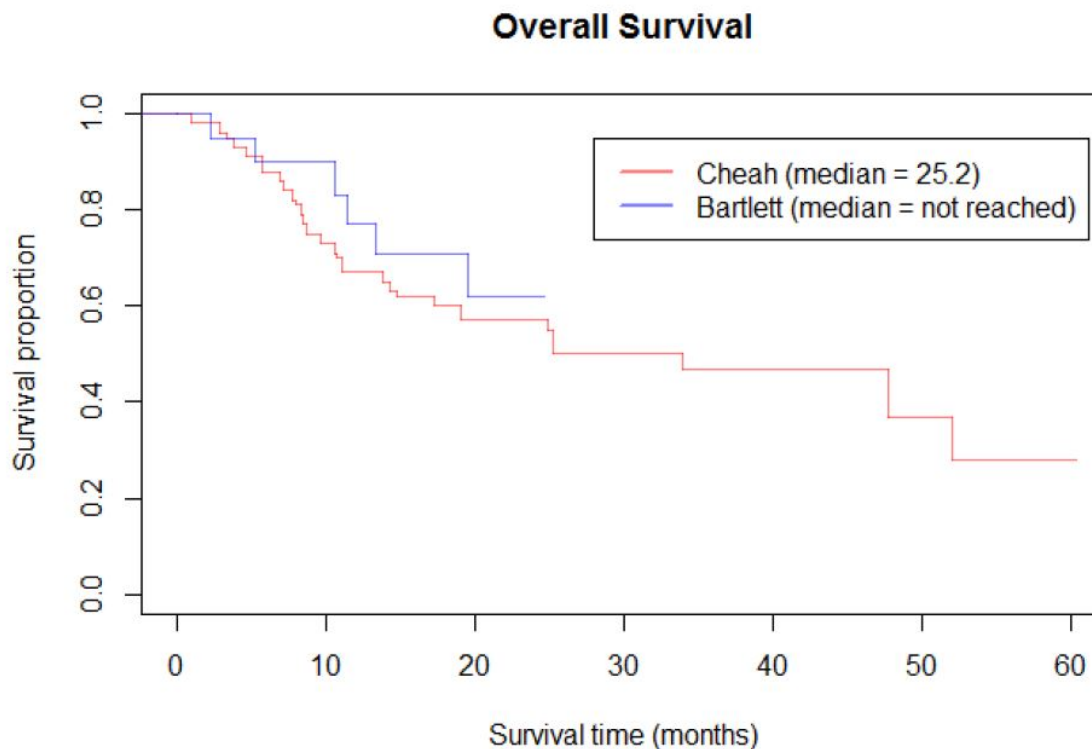
W przypadku badania Cheah 2016 przedstawiono nieopublikowane dane dotyczące subpopulacji chorych po niepowodzeniu zarówno ASCT, jak i leczenia brentuksymabem vedotin (68% chorych biorących udział w badaniu; dane Wnioskodawcy). Wyniki dla subpopulacji były zbliżone do wyników uzyskanych dla populacji całkowitej.

**Ryc. 9. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) u 20 chorych z chłoniakiem Hodgkina w badaniu Bartlett 2014 i u 66 chorych po niepowodzeniu zarówno ASCT, jak i leczenia brentuksymabem vedotin w badaniu Cheah 2016 (dane Wnioskodawcy).**

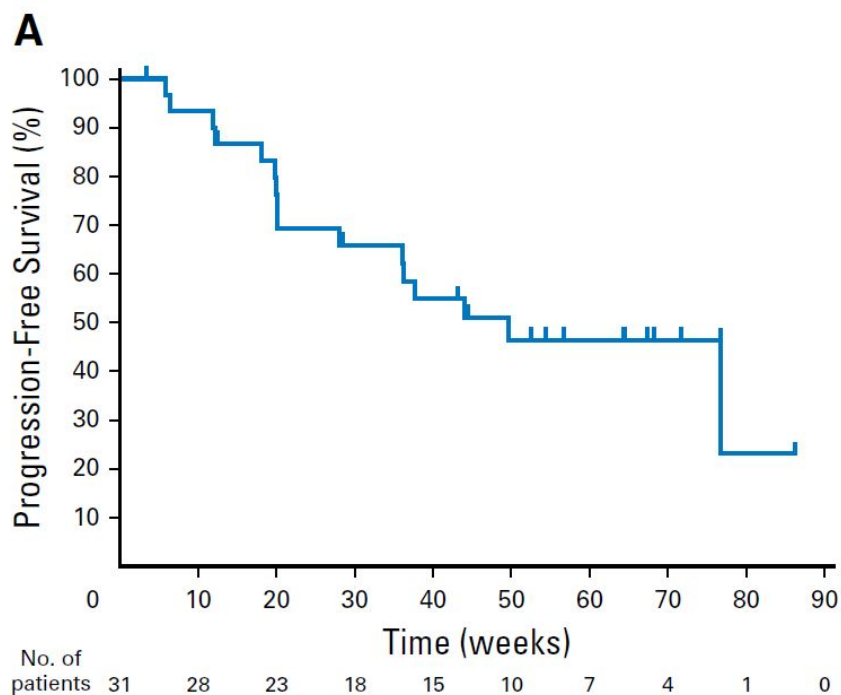




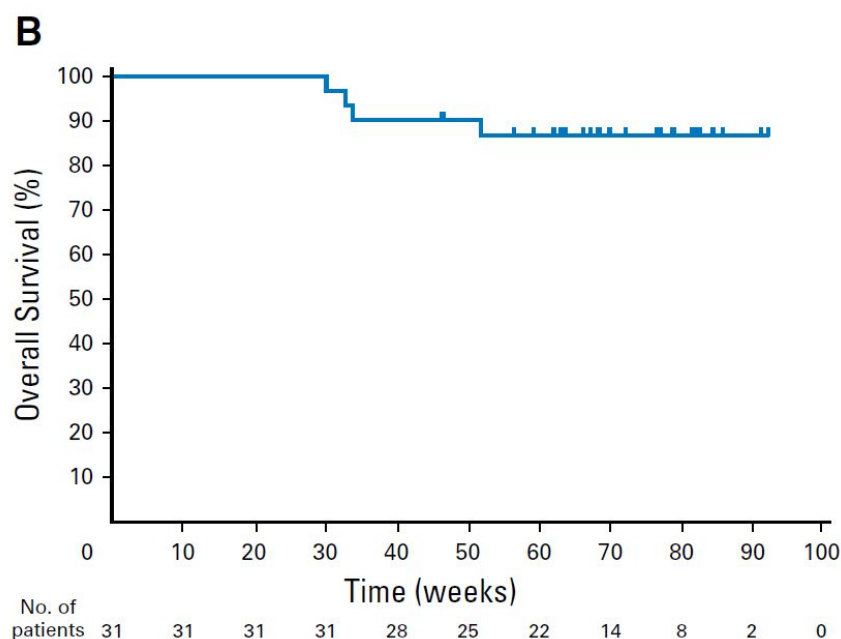
Ryc. 10. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS) u 20 chorych z chłoniakiem Hodgkina w badaniu Bartlett 2014 i u 66 chorych po niepowodzeniu zarówno ASCT, jak i leczenia brentuksymabem vedotin w badaniu Cheah 2016 (dane Wnioskodawcy).



Ryc. 11. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) u 31 chorych w badaniu Armand 2016.



Ryc. 12. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS) u 31 chorych w badaniu Armand 2016.



### 5.2.2 Odpowiedź na leczenie

W badaniu Bartlett 2014 całkowitą odpowiedź na leczenie (jako najlepszą osiągniętą odpowiedź) obserwowano u 6 chorych (30%), odpowiedź częściową – u 6 chorych (30%), chorobę stabilną – u 4 chorych (20%), natomiast progresję choroby – u 4 chorych (20%). Obiektywną odpowiedź na leczenie obserwowano u 12 chorych (60% [95%CI: 36,1; 80,9]).

W badaniu Cheah 2016 całkowitą odpowiedź na leczenie (jako najlepszą osiągniętą odpowiedź) obserwowano u 12 chorych (15%), natomiast odpowiedź częściową – u 15 chorych (19%). Obiektywną odpowiedź na leczenie obserwowano u 27 chorych (34%).

W badaniu Zinzani 2015 całkowitą odpowiedź na leczenie (jako najlepszą osiągniętą odpowiedź) obserwowano u 10 chorych (37%), odpowiedź częściową – u 5 chorych (19%), natomiast progresję choroby – u 10 chorych (37%). Obiektywną odpowiedź na leczenie obserwowano u 15 chorych (56%).

W badaniu Armand 2016, w subpopulacji chorych z progresją choroby po ASCT (22 z 31 chorych), całkowitą odpowiedź na leczenie (jako najlepszą osiągniętą odpowiedź) obserwowano u 3 chorych (14%), odpowiedź częściową – u 13 chorych (59%), chorobę stabilną – u 4 chorych (18%), natomiast progresję choroby – u 2 chorych (9%). Obiektywną odpowiedź na leczenie obserwowano u 16 chorych (73% [95%CI: 53; 87]).

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie w badaniach dla komparatorów. W badaniu Armand 2016 przedstawiono wyniki dla subpopulacji chorych

z progresją choroby po ASCT (22 z 31 chorych). W badaniu Cheah 2016 wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie dostępne były dla 79 z 97 chorych.

**Tab. 20. Odpowiedź na leczenie w badaniach dla komparatorów.**

Badanie	Bartlett 2014 N=20	Ceah 2016 N=79	Zinzani 2015 N=27	Armand 2016 N=22#
<b>Najlepsza odpowiedź na leczenie, n (%)</b>				
Całkowita odpowiedź na leczenie	6 (30)	12 (15)	10 (37)	3 (14)
Częściowa odpowiedź na leczenie	6 (30)	15 (19)	5 (19)	13 (59)
Choroba stabilna	4 (20)	bd	0 (0)	4 (18)
Progresja choroby	4 (20)	bd	10 (37)	2 (9)
Brak oceny odpowiedzi na leczenie	0 (0)	bd	2 (7)	0 (0)
<b>Obiektywna odpowiedź na leczenie, n (%)</b>				
Obiektywna odpowiedź na leczenie	12 (60% [95%CI: 36,1; 80,9])	27 (34)	15 (56)	16 (73% [95%CI: 53; 87])

# chorzy z progresją choroby po ASCT.

### 5.2.3 Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie i czas trwania odpowiedzi na leczenie

W badaniach dla komparatorów nie odnaleziono informacji dotyczących czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie. Czas trwania odpowiedzi na leczenie wynosił 9,2 mies. [95%CI: 2,1; nie osiągnięto] w badaniu Bartlett 2014 oraz 9 mies. [zakres: 6-12] w badaniu Zinzani 2015. W pozostałych badaniach nie przedstawiono informacji dotyczącej czasu trwania odpowiedzi na leczenie.

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) i czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w badaniach dla komparatorów.

**Tab. 21. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w badaniach dla komparatorów.**

Badanie	Bartlett 2014 N=20	Cheah 2016 N=97	Zinzani 2015 N=27	Armand 2016 N=31
<b>Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)</b>				
Mediana okresu obserwacji, mies.	5** [zakres: 1-38]	25 [zakres: 1-76]	12 [bd]	17,6 [zakres: 10,6-22,5]
Mediana TTR, mies.	bd	bd	bd	bd
Mediana DOR, mies.	9,2 [95%CI: 2,1; NA]	bd	9 [zakres: 6-12]	bd

\*\* mediana czasu stosowania leczenia; NA – nie osiągnięto.

## 6 Analiza kliniczna – ocena bezpieczeństwa

Nie odnaleziono badań randomizowanych ani badań z grupą kontrolną oceniających stosowanie niwolumabu w populacji chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin, a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań z niższego poziomu wiarygodności.

Ze względu na brak opublikowanych badań bezpośrednio porównujących niwolumab z leczeniem standardowym oraz brak badań z grupą kontrolną dla niwolumabu w analizowanym wskazaniu, w niniejszej analizie przedstawiono zestawienie wyników dla niwolumabu i dla leczenia standardowego.

Ze względu na brak wyników dotyczących bezpieczeństwa dla subpopulacji chorych, u których wystąpiła progresja choroby po ASCT i leczeniu brentuksymabem w badaniu CA209039 (publikacja Ansell 2015), ocenę bezpieczeństwa niwolumabu przedstawiono na podstawie 1 wieloośrodkowego otwartego badania klinicznego przeprowadzonego w pojedynczej grupie (badanie CA209205 – publikacja Younes 2016).

W publikacji Younes 2016 przedstawiono jedynie wyniki dla kohorty B badania CA209205 (chorzy z klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu zarówno ASCT, jak i leczenia brentuksymabem vedotin stosowanego po ASCT). Z względu na brak zdefiniowanej sekwencji terapii stosowanych przed wprowadzeniem leczenia niwolumabem, w analizie przedstawiono także nieopublikowane wyniki dla kohorty C pochodzące z *Clinical Study Report* (chorzy z klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu zarówno ASCT, jak i leczenia brentuksymabem vedotin stosowanego zarówno przed, jak i po ASCT).

Bezpieczeństwo dla leczenia standardowego oceniano na podstawie 4 badań: Bartlett 2014, Cheah 2016, Zinzani 2015 i Armand 2016.

W badaniu Bartlett 2014 nie przedstawiono wyników oceny bezpieczeństwa w populacji chorych z chłoniakiem Hodgkina. Wyniki dotyczyły jedynie populacji łącznej chorych z chłoniakiem Hodgkina i chłoniakiem anaplastycznym z dużych limfocytów.

W badaniach Cheah 2016 i Zinzani 2015, ze względu na retrospektywny charakter, nie raportowano szczegółowo częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

W analizie bezpieczeństwa niwolumabu i komparatorów oceniano następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane niezależnie od przyczyny,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- poważne zdarzenia niepożądane,
- poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,

- zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- zaburzenia hematologiczne,
- zgony.

Przeżycie całkowite chorych analizowano w ramach analizy skuteczności (patrz rozdz. 5.1.1 i 5.2.1).

W badaniu CA209205 bezpieczeństwo oceniono u chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (80 chorych w kohorcie B oraz █████ chorych w kohorcie C). W badaniach Bartlett 2014, Armand 2016 i Zinzani 2015 bezpieczeństwo oceniono u wszystkich chorych włączonych do badania. W badaniu Cheah 2016 nie podano informacji o liczbie chorych, u których oceniano bezpieczeństwo (domyślnie: liczba chorych, dla których dostępne były dane).

Mediana okresu obserwacji w kohorcie B badania CA209205 wynosiła 8,9 mies. (przedział międzykwartylowy: 7,8-9,9 mies.; publikacja Younes 2016), natomiast w kohorcie C █████ (dane Wnioskodawcy). W badaniu Bartlett 2014 nie podano informacji o medianie obserwacji chorych. Mediana czasu leczenia wynosiła 5 mies. (zakres: 1-38 mies.). W badaniu Cheah 2016 mediana okresu obserwacji chorych wynosiła 25 mies. (zakres: 1-74), w badaniu Armand 2016 – 17,6 mies. (zakres: 10,5-22,5), natomiast w badaniu Zinzani 2015 – 12 mies.

Zestawienie działań niepożądanych wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.<sup>25</sup>

## 6.1 Niwolumab

### 6.1.1 Zdarzenia niepożądane niezależnie od przyczyny

#### **Badanie CA209205, kohorta B**

W kohorcie B badania CA209205 zdarzenia niepożądane niezależnie od przyczyny raportowano u 79 chorych (99%), w tym u 46 chorych (58%) stopnia 1-2, u 26 chorych (33%) stopnia 3, u 6 chorych (8%) stopnia 4 oraz u 1 chorego (1%) zgon z powodu niewydolności wielonarządowej.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi niezależnie od przyczyny były: zmęczenie (29 chorych; 36%), gorączka (25 chorych; 31%), biegunka (21 chorych; 26%), nudności (19 chorych; 24%), infekcje górnych dróg oddechowych (19 chorych; 24%) oraz świąd (18 chorych; 23%). Większość z tych zdarzeń była stopnia 1-2, z wyjątkiem gorączki stopnia 3 (u 1 chorego) i infekcji górnych dróg oddechowych stopnia 3 (u 1 chorego).

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3-4 były: neutropenia i zwiększone stężenie lipazy.

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane niezależnie od przyczyny raportowane w kohorcie B badania CA209205 (zdarzenia niepożądane stopnia 1-2 występujące u  $\geq 10\%$  chorych oraz wszystkie zdarzenia niepożądane stopnia 3-4).

**Tab. 22. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CA209205 – publikacja Younes 2016, zdarzenia niepożądane niezależnie od przyczyny (N=80).†**

Zdarzenie niepożądane	Stopnia 1-2, n (%)	Stopnia 3, n (%)	Stopnia 4, n (%)
<b>Łącznie</b>			
ZN łącznie (niezależnie od stopnia)		79 (99)*	
ZN łącznie	46 (58)	26 (33)	6 (8)
<b>Poszczególne ZN niezależnie od przyczyny</b>			
Zmęczenie	29 (36)	0 (0)	0 (0)
Gorączka	24 (30)	1 (1)	0 (0)
Biegunka	21 (26)	0 (0)	0 (0)
Nudności	19 (24)	0 (0)	0 (0)
Infekcje górnych dróg oddechowych	18 (23)	1 (1)	0 (0)
Świąd	18 (23)	0 (0)	0 (0)
Wysypka	15 (19)	2 (3)	0 (0)
Ból stawów	17 (21)	0 (0)	0 (0)
Zdarzenia związane z infuzją	16 (20)	0 (0)	0 (0)
Zapalenie nosogardzieli	16 (20)	0 (0)	0 (0)
Wymioty	12 (15)	1 (1)	0 (0)
Zaparcia	12 (15)	0 (0)	0 (0)
Duszność	8 (10)	2 (3)	0 (0)
Neuropatia obwodowa	10 (13)	0 (0)	0 (0)
Ból brzucha	7 (9)	2 (3)	0 (0)
Ból mięśni	9 (11)	0 (0)	0 (0)
Odoskrzelowe zapalenie płuc	9 (11)	0 (0)	0 (0)

Zdarzenie niepożądane	Stopnia 1-2, n (%)	Stopnia 3, n (%)	Stopnia 4, n (%)
Ból pleców	8 (10)	1 (1)	0 (0)
Ból głowy	8 (10)	1 (1)	0 (0)
Anemia	6 (8)	2 (3)	0 (0)
Hiperglikemia	7 (9)	1 (1)	0 (0)
Zwiększone stężenie lipazy	3 (4)	3 (4)	2 (3)
Neutropenia	3 (4)	4 (5)	0 (0)
Zmniejszony apetyt	6 (8)	1 (1)	0 (0)
Zwiększone stężenie amylazy	3 (4)	2 (3)	0 (0)
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	3 (4)	2 (3)	0 (0)
Infekcje płuc	2 (3)	2 (3)	0 (0)
Infekcje skórne	3 (4)	1 (1)	0 (0)
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	2 (3)	2 (3)	0 (0)
Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	3 (4)	1 (1)	0 (0)
Zmniejszenie masy ciała	3 (4)	1 (1)	0 (0)
Zmniejszenie liczby limfocytów	2 (3)	1 (1)	0 (0)
Leukopenia	1 (1)	2 (3)	0 (0)
Zapalenie płuc	1 (1)	2 (3)	0 (0)
Wysypka grudkowo-plamkowa	2 (3)	1 (1)	0 (0)
Zmniejszona liczba neutrofilii	0 (0)	1 (1)	1 (1)
Zmniejszona liczba płytek krwi	1 (1)	1 (1)	0 (0)
Progresja nowotworu złośliwego	0 (0)	1 (1)	1 (1)
Arytmia	1 (1)	1 (1)	0 (0)
Zapalenie opon mózgowych	1 (1)	1 (1)	0 (0)
Obrzęk uogólniony	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Wysięk opłucnowy	0 (0)	1 (1)	0 (0)





(10 chorych; 13%), biegunka (8 chorych; 10%) oraz świąd (8 chorych; 10%). Większość z tych zdarzeń była stopnia 1-2.

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3-4 były: neutropenia i zwiększone stężenie lipazy.

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowane w kohorcie B badania CA209205 (zdarzenia niepożądane stopnia 1-2 występujące u  $\geq 10\%$  chorych oraz wszystkie zdarzenia niepożądane stopnia 3-4).

**Tab. 23. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CA209205, kohorta B – publikacja Younes 2016, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (N=80).†**

Zdarzenie niepożądane	Stopnia 1-2, n (%)	Stopnia 3, n (%)	Stopnia 4, n (%)
<b>Łącznie</b>			
ZN łącznie (niezależnie od stopnia)		71 (89)	
ZN łącznie	51 (64)	17 (21)	3 (4)
<b>Poszczególne ZN związane z leczeniem</b>			
Zmęczenie	20 (25)	0 (0)	0 (0)
Gorączka	11 (14)	0 (0)	0 (0)
Biegunka	8 (10)	0 (0)	0 (0)
Nudności	10 (13)	0 (0)	0 (0)
Infekcje górnych dróg oddechowych	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Świąd	8 (10)	0 (0)	0 (0)
Wysypka	12 (15)	1 (1)	0 (0)
Ból stawów	11 (14)	0 (0)	0 (0)
Zdarzenia związane z infuzją	16 (20)	0 (0)	0 (0)
Zapalenie nosogardzieli	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Wymioty	6 (8)	0 (0)	0 (0)
Zaparcia	5 (6)	0 (0)	0 (0)
Duszność	2 (3)	1 (1)	0 (0)
Neuropatia obwodowa	3 (4)	0 (0)	0 (0)
Ból brzucha	4 (5)	2 (3)	0 (0)
Ból mięśni	6 (8)	0 (0)	0 (0)

Zdarzenie niepożądane	Stopnia 1-2, n (%)	Stopnia 3, n (%)	Stopnia 4, n (%)
Odoskrzelowe zapalenie płuc	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ból pleców	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Ból głowy	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Anemia	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Hiperglikemia	4 (5)	0 (0)	0 (0)
Zwiększone stężenie lipazy	2 (3)	2 (3)	2 (3)
Neutropenia	3 (4)	4 (5)	0 (0)
Zmniejszony apetyt	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Zwiększone stężenie amylazy	2 (3)	2 (3)	0 (0)
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	2 (3)	2 (3)	0 (0)
Infekcje płuc	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Infekcje skórne	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	1 (1)	2 (3)	0 (0)
Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	3 (4)	0 (0)	0 (0)
Zmniejszenie masy ciała	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zmniejszenie liczby limfocytów	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Leukopenia	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Zapalenie płuc	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Wysypka grudkowo-plamkowa	2 (3)	1 (1)	0 (0)
Zmniejszona liczba neutrofilii	0 (0)	1 (1)	1 (1)
Zmniejszona liczba płytek krwi	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Progresja nowotworu złośliwego	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Arytmia	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zapalenie opon mózgowych	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Obrzęk uogólniony	0 (0)	0 (0)	0 (0)



były: gorączka (3 chorych; 4%), progresja nowotworu złośliwego (2 chorych; 3%), zapalenie płuc (2 chorych; 3%), arytmia (2 chorych; 3%), zapalenie opon mózgowych (2 chorych; 3%) oraz zdarzenia związane z infuzją (2 chorych; 3%).

W poniższej tabeli przedstawiono poważne zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 2% chorych.

**Tab. 24. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CA209205, kohorta B – publikacja Younes 2016, poważne zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 2% chorych (N=80).**

Zdarzenie niepożądane	Niezależnie od stopnia, n (%)	Stopnia 3-4, n (%)	Stopnia 5, n (%)
<b>Łącznie</b>			
Poważne ZN łącznie	20 (25)	10 (13)	1 (1)
<b>Poszczególne poważne ZN</b>			
Gorączka	3 (4)	1 (1)	0 (0)
Progresja nowotworu złośliwego	2 (3)	2 (3)	0 (0)
Zapalenie płuc	2 (3)	1 (1)	0 (0)
Arytmia	2 (3)	1 (1)	0 (0)
Zapalenie opon mózgowych	2 (3)	1 (1)	0 (0)
Zdarzenia związane z infuzją	2 (3)	1 (1)	0 (0)


### **Badanie CA209205, kohorta C**


### **6.1.4 Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem**

#### **Badanie CA209205, kohorta B**

W kohorcie B badania CA209205 poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowano u 5 chorych (6%). Najczęściej występującymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były zdarzenia związane z infuzją (2 chorych; 3%).

---

**Badanie CA209205, kohorta C**  
**6.1.5 Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu****Badanie CA209205, kohorta B**

W kohorcie B badania CA209205 najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi o szczególnym znaczeniu (raportowanymi niezależnie od związku z zastosowanym leczeniem) były: zaburzenia skóry (33 chorych; 41%), zaburzenia układu pokarmowego (21 chorych; 26%), nadwrażliwość lub reakcje związane z infuzją (17 chorych; 21%), zaburzenia układu hormonalnego (14 chorych; 18%), zaburzenia wątroby (8 chorych; 10%), zaburzenia nerek (4 chorych; 5%) oraz zaburzenia płuc (1 chory; 1%).


Zapalenie płuc niezależnie o przyczyny raportowano u 2 chorych (3%; u 1 chorego stopnia 2 i u 1 chorego stopnia 3) w okresie od podania pierwszej dawki leku do 35 dni po podaniu ostatniej dawki. Oba przypadki zostały uznane za mające związek z zastosowanym leczeniem. Zdarzenia ustąpiły po leczeniu kortykosteroidami.

U 1 chorego zapalenie płuc stopnia 3 wystąpiło 35 dni po podaniu ostatniej dawki niwolumabu, zaś leczenie niwolumabem zostało przerwane z powodu wystąpienia autoimmunologicznego zapalenia wątroby.

Większość spośród raportowanych zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu była stopnia 1-2 i została uznana przez badaczy za mająca związek z zastosowanym leczeniem.

**6.1.6 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia****Badanie CA209205, kohorta B**

Zdarzeniami niepożądanymi powodującymi przerwanie leczenia w kohorcie B badania CA209205 były: autoimmunologiczne zapalenie wątroby związane z leczeniem (1 chory), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej związana z leczeniem (1 chory) oraz zgon z powodu niewydolności wielonarządowej, który nie został uznany za mający związek z zastosowanym leczeniem (1 chory).

**Badanie CA209205, kohorta C**  


### **6.1.7 Zaburzenia hematologiczne**

#### **Badanie CA209205, kohorta B**

Raportowane w kohorcie B badania CA209205 zaburzenia hematologiczne (raportowane oddzielnie od zdarzeń niepożądanych) w ciągu trwania leczenia lub do 30 dni po podaniu ostatniej dawki leku były w większości stopnia 1-2. Zaburzeniami hematologicznymi stopnia 3-4 raportowanymi u co najmniej 4 chorych (5%) były: zmniejszenie liczby limfocytów (stopnia 3 u 15 chorych; 19%), zmniejszenie liczby neutrofilii (stopnia 3 u 3 chorych [4%], stopnia 4 u 2 chorych [3%]). Zwiększenie stężenia hemoglobiny stopnia 2-3 raportowano u 1 chorego.

#### **Badanie CA209205, kohorta C**

[Redacted text block]

### **6.1.8 Zgony**

#### **Badanie CA209205, kohorta B**

Zgon wystąpił u 3 chorych z kohorty B w badaniu CA209205: u 1 z powodu progresji choroby, u 1 z powodu nieustalonej przyczyny po utracie z obserwacji i 1 z powodu niewydolności wielonarządowej (limfocyty T z wynikiem pozytywnym na obecność wirusa Epsteina-Barr). Niewydolność wielonarządowa została uznana za niemającą związku z zastosowanym leczeniem.

#### **Badanie CA209205, kohorta C**

[Redacted text block]

## 6.2 Leczenie standardowe

### 6.2.1 Zdarzenia niepożądane

W badaniu Bartlett 2014 nie przedstawiono wyników oceny bezpieczeństwa w populacji chorych z chłoniakiem Hodgkina. Wyniki dotyczyły jedynie populacji łącznej chorych z chłoniakiem Hodgkina i chłoniakiem anaplastycznym z dużych limfocytów.

W badaniach Cheah 2016 i Zinzani 2015, ze względu na retrospektywny charakter, nie raportowano szczegółowo częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

W badaniu Armand 2016 zdarzenia niepożądane łącznie raportowano i 30 chorych (97%). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 21 chorych (68%), w tym u 7 chorych (23%) stopnia 3-4. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia raportowano u 2 chorych (6%). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: niedoczynność tarczycy (5 chorych; 16%), biegunka (5 chorych; 16%) oraz nudności (4 chorych; 13%).

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniach dla komparatorów.

**Tab. 25. Zdarzenia niepożądane łącznie w badaniach dla komparatorów.**

Badanie	Bartlett 2014 N=20*	Cheah 2016 N=97	Zinzani 2015 N=27	Armand 2016 N=31
<b>Zdarzenia niepożądane, n (%)</b>				
ZN łącznie	bd	bd	bd	30 (97)
ZN stopnia 3-4	bd	bd	bd	bd
ZN zw. z leczeniem łącznie	bd	bd	bd	21 (68)
ZN st. 3-4 zw. z leczeniem łącznie	bd	bd	bd	7 (23)
Poważne ZN łącznie	bd	bd	bd	bd
Poważne ZN stopnia 3-4	bd	bd	bd	bd
Poważne ZN zw. z leczeniem	bd	bd	bd	bd
ZN powodujące przerw. leczenia	bd	bd	5 (19)	2 (6)
Zgony	bd	46 (47)	bd	bd**

\* w badaniu Bartlett 2014 nie przedstawiono wyników oceny bezpieczeństwa w populacji chorych z chłoniakiem Hodgkina; \*\* w badaniu nie obserwowano zgonów związanych z zastosowanym leczeniem; ZN – zdarzenia niepożądane.



## 7 Zestawienie wyników

### 7.1 Analiza skuteczności

Tab. 26. Zestawienie wyników skuteczności dla niwolumabu i komparatorów.

Badanie	NIWOLUMAB					KOMPARATOR				
	CA209205 oc. IRRC, kohorta B	CA209205 oc. badacza, kohorta B	CA209205 oc. IRRC, kohorta C†	CA209205 oc. badacza, kohorta C†	CA209205 oc. IRRC, kohorta C1††,*	CA209039	Bartlett 2014	Cheah 2016	Zinzani 2015	Armand 2016
	N=80	N=80			N=57	N=15	N=20	N=97	N=27	N=31
<b>Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)***</b>										
Mediana okresu obserwacji, mies.							5** [zakres: 1-38]	25 [zakres: 1-76]	12 [bd]	17,6 [zakres: 10,6-22,5]
Mediana OS, mies.							NA [95%CI: 11,4; NA]	25,2 [bd]	bd	bd
OS po 6 mies., %							bd	bd	bd	100 [bd]
OS po 12 mies., %							bd	bd	bd	bd

Badanie	NIWOLUMAB						KOMPARATOR			
	CA209205 oc. IRRC, kohorta B	CA209205 oc. badacza, kohorta B	CA209205 oc. IRRC, kohorta C†	CA209205 oc. badacza, kohorta C†	CA209205 oc. IRRC, kohorta C1††,*	CA209039	Bartlett 2014	Cheah 2016	Zinzani 2015	Armand 2016
	N=80	N=80			N=57	N=15	N=20	N=97	N=27	N=31
Mediana PFS, mies.							9,9 [95%CI: 3,4; 13,4]	3,5 [bd]	bd	bd
PFS po 6 mies., %							bd	bd	bd	69 [bd]
PFS po 12 mies., %							bd	bd	bd	46 [bd]
<b>Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)***</b>										
Mediana TTR, mies.							bd	bd	bd	bd
Mediana DOR, mies.							9,2 [95%CI: 2,1; NA]	bd	9 [zakres: 6- 12]	bd
<b>Najlepsza odpowiedź na leczenie, n (%)</b>										N=22#

Badanie	NIWOLUMAB					KOMPARATOR				
	CA209205 oc. IRRC, kohorta B	CA209205 oc. badacza, kohorta B	CA209205 oc. IRRC, kohorta C†	CA209205 oc. badacza, kohorta C†	CA209205 oc. IRRC, kohorta C1††,*	CA209039	Bartlett 2014	Cheah 2016	Zinzani 2015	Armand 2016
	N=80	N=80			N=57	N=15	N=20	N=97	N=27	N=31
Całkowita odpowiedź na leczenie	7 (9)	22 (28)	■	■	7 (12)‡	1 (7)	6 (30)	12 (15)/79	10 (37)	3 (14)
Częściowa odpowiedź na leczenie	46 (58)	36 (45)	■	■	34 (60)‡	12 (80)	6 (30)	15 (19)/79	5 (19)	13 (59)
Choroba stabilna	18 (23)	18 (23)	■	■	9 (16)	2 (13)	4 (20)	bd	0 (0)	4 (18)
Progresja choroby	6 (8)	3 (4)	■	■	3 (5)	0 (0)	4 (20)	bd	10 (37)	2 (9)
Brak oceny odpowiedzi na leczenie	3 (4)	1 (1)	■	■	bd	0 (0)	0 (0)	bd	2 (7)	0 (0)
<b>Obiektywna odpowiedź na leczenie, n (%)</b>										N=22#
Obiektywna odpowiedź na leczenie	53 (66,3% [95%CI: 54,8; 76,4])	58 (72,5% [95%CI: 61,4; 81,9])	■	■	41 (72)‡	13 (87% [95%CI: 60; 98])	12 (60% [95%CI: 36,1; 80,9])	27 (34)/79	15 (56)	16 (73% [95%CI: 53; 87])

† dane z *Clinical Study Report*; †† dane Wnioskodawcy dostępne w postaci prezentacji: *International Symposium on Hodgkin Lymphoma (ISHL) 2016 Congress Presentations*; ^ dane dla mediany okresu obserwacji chorych 21,9 mies. (dane Wnioskodawcy); \* chorzy z kohorty C, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do kohorty B; ‡ liczbę chorych obliczono na podstawie podanego odsetka; \*\* mediana czasu stosowania leczenia; # chorzy z progresją choroby po ASCT; \*\*\* w badaniach dla niwolumabu przedstawiono dane dla najdłuższego możliwego okresu obserwacji (dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę); ## ocena IRRC; NA – nie osiągnięto; ZN – zdarzenia niepożądane.

## 7.2 Analiza bezpieczeństwa

Tab. 27. Zestawienie wyników bezpieczeństwa dla niwolumabu i komparatorów.

Badanie	NIWOLUMAB			KOMPARATOR				
	CA209205, kohorta B	CA209205, kohorta C†	CA209205, kohorta C1‡,*	CA209039	Bartlett 2014	Cheah 2016	Zinzani 2015	Armand 2016
	N=80	N=97	N=57	N=15	N=20#	N=97	N=27	N=31
<b>Zdarzenia niepożądane, n (%)</b>								
ZN łącznie	79 (99)	██████	██	bd	bd	bd	bd	30 (97)
ZN stopnia 3-4	32 (40)	██████	██	bd	bd	bd	bd	bd
ZN zw. z leczeniem łącznie	71 (89)	██████	██	bd	bd	bd	bd	21 (68)
ZN st. 3-4 zw. z leczeniem łącznie	20 (25)	██████	██	bd	bd	bd	bd	7 (23)
Poważne ZN łącznie	20 (25)	██████	██	bd	bd	bd	bd	bd
Poważne ZN stopnia 3-4	10 (13)	██████	██	bd	bd	bd	bd	bd
Poważne ZN zw. z leczeniem	5 (6)	██████	██	bd	bd	bd	bd	bd
ZN powodujące przerw. leczenia	3 (4)	██	██	bd	bd	bd	5 (19)	2 (6)

Badanie	NIWOLUMAB			KOMPARATOR				
	CA209205, kohorta B N=80	CA209205, kohorta C† N=97	CA209205, kohorta C1†,* N=57	CA209039 N=15	Bartlett 2014 N=20#	Cheah 2016 N=97	Zinzani 2015 N=27	Armand 2016 N=31
Zgony	3 (4)	■	■	bd	bd	46 (47)	bd	bd***

† dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę; \* chorzy z kohorty C, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do kohorty B; \*\* zgony do 100 dni od ostatniej dawki leku; \*\*\* w badaniu nie obserwowano zgonów związanych z zastosowanym leczeniem; # w badaniu nie przedstawiono wyników oceny bezpieczeństwa w populacji chorych z chłoniakiem Hodgkina; ZN – zdarzenia niepożądane.

## 8 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

### 8.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Nie zidentyfikowano raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po stosowaniu niwolumabu nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa.<sup>26</sup>

### 8.2 Europejska Agencja Leków

Nie zidentyfikowano specjalnych oświadczeń Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) związanych z bezpieczeństwem analizowanej terapii w leczeniu chorych z chłoniakiem Hodgkina.<sup>27</sup>

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących niwolumab niezależnie od wskazania.

**Tab. 28. EMA – zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących niwolumab (dane na grudzień 2016).<sup>28</sup>**

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	214	9
Zaburzenia serca	201	19
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	5	0
Zaburzenia ucha i błędnika	14	3
Zaburzenia endokrynologiczne	306	21
Zaburzenia oka	95	15
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	551	94
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	1 025	451
Zaburzenia wątroby	265	25

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne
Zaburzenia układu immunologicznego	72	6
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	295	54
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	575	162
Nieprawidłowe wyniki badań	333	75
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	223	35
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	275	51
Choroby nowotworowe	873	153
Zaburzenia układu nerwowego	324	74
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	3	0
Problemy związane z produktem	2	0
Zaburzenia psychiczne	76	20
Zaburzenia nerek i układu moczowego	194	19
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	8	2
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	943	97
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	290	57
Sytuacje społeczne	0	0
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	141	36
Zaburzenia naczyniowe	114	26

### **8.3 Agencja rejestracyjna Stanów Zjednoczonych Ameryki**

Nie zidentyfikowano specjalnych oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) związanych z bezpieczeństwem analizowanej terapii w leczeniu chorych z chłoniakiem Hodgkina.<sup>29</sup>



## 9 Ograniczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin. Jako komparatory dla niwolumabu w analizowanej populacji wybrano aktualną praktykę kliniczną w Polsce wskazaną przez ekspertów klinicznych, tj.:



Ograniczeniem analizy skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w analizowanej populacji, wynikającym z cech choroby rzadkiej i pozycjonowania leku w kolejnej linii leczenia chłoniaka Hodgkina, jest brak badań z grupami kontrolnymi umożliwiającymi ilościowe porównanie bezpośrednio lub pośrednio niwolumabu z wybranymi komparatorami. Z tego powodu możliwe do przeprowadzenia było jedynie porównanie jakościowe. Z uwagi na nieliczną populację chorych w populacji docelowej (np. wskazane 48 chorych w Polsce), a tym samym cechy choroby rzadkiej, brak badań z grupami kontrolnymi w analizowanym wskazaniu jest uzasadniony. Ponadto, zgodnie z wytycznymi AOTMiT w przypadku chorób rzadkich uzasadniona jest ocena efektywności eksperymentalnej w oparciu o badania jednoramienne.

Ocenę skuteczności niwolumabu przedstawiono na podstawie 2 wieloośrodkowych otwartych badań klinicznych przeprowadzonych w pojedynczej grupie (badanie CA209205 – publikacja Younes 2016 i badanie CA209039 – publikacja Ansell 2015). Wyniki badań uzupełniono o dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę. Wyniki badania CA209039 ograniczono do subpopulacji chorych z nawrotem choroby po ASCT i leczeniu brentuksymabem vedotin (N=15). Ze względu na brak wyników dotyczących bezpieczeństwa dla subpopulacji chorych, u których wystąpiła progresja choroby po ASCT i leczeniu brentuksymabem w badaniu CA209039, ocenę bezpieczeństwa niwolumabu przedstawiono na podstawie 1 wieloośrodkowego otwartego badania klinicznego przeprowadzonego w pojedynczej grupie (badanie CA209205).

Ze względu na brak zdefiniowanej sekwencji terapii stosowanych przed wprowadzeniem leczenia niwolumabem, w analizie, poza opublikowanymi wynikami dla kohorty B badania CA209205 (chorzy po niepowodzeniu zarówno ASCT, jak i późniejszego leczenia brentuksymabem vedotin), przedstawiono także wyniki dla kohorty C pochodzące z raportu

klinicznego badania CA209205 (chorzy z klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu zarówno ASCT, jak i leczenia brentuksymabem vedotin stosowanego zarówno przed, jak i po ASCT; dane nieopublikowane). Należy zaznaczyć jednak, że w warunkach polskich, ze względu na refundację brentuksymabu po ASCT, niwolumab będzie stosowany w populacji chorych po niepowodzeniu zarówno ASCT, jak i późniejszego leczenia brentuksymabem vedotin. Z tego względu w analizie przedstawiono także dostępne dane dla subpopulacji chorych z kohorty C, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do kohorty B (dane Wnioskodawcy).

Mediana okresu obserwacji w kohorcie B badania CA209205 na podstawie publikacji Younes 2016 wynosiła 8,9 mies. (przedział międzykwartylowy: 7,8-9,9 mies.). Dane dla kohorty B uzupełniono o dane nieopublikowane dla mediany okresu obserwacji [REDACTED] natomiast wyniki badania Ansell 2015 – o dane nieopublikowane dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego dla mediany okresu obserwacji [REDACTED] (dane Wnioskodawcy).

W badaniach dla niwolumabu mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. Dostępne dane, ze względu na specyfikę leczenia chorób hematologicznych w kolejnych liniach, były jednak wystarczające do zarejestrowania leku w analizowanym wskazaniu przez Komisję Europejską oraz wydania przyspieszonej zgody na zastosowanie leku w analizowanym wskazaniu przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA).

Mając na uwadze ściśle zdefiniowaną, wąską populację chorych (chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin) w analizie nie ograniczono się do komparatorów stanowiących aktualną praktykę kliniczną w Polsce (poszukiwano badań z jakąkolwiek interwencją stosowaną w analizowanej populacji). Przedstawiono badania dla wszystkich dostępnych opcji terapeutycznych w populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji docelowej (100% chorych leczonych brentuksymabem vedotin). W badaniach dla komparatorów w populacji chorych po ASCT i leczeniu brentuksymabem vedotin stosowano następujące interwencje:

- badanie Bartlett 2014: ponowne leczenie brentuksymabem vedotin;
- badanie Cheah 2016:
  - leki stosowane w ramach badań klinicznych (35%);
  - gemcytabina (19%);
  - bendamustyna (15%);
  - inny lek alkilujący (8%);
  - ponowne leczenie brentuksymabem vedotin (8%);
  - schematy oparte na pochodnych platyny (5%);
  - ASCT (4%);
  - inne (6%).
- badanie Armand 2016: pembrolizumab;

- badanie Zinzani 2015: bendamustyna.

Terapie stosowane w ramach kolejnej linii leczenia po ASCT i zastosowaniu brentuksymabu vedotin w badaniu Cheah 2016 częściowo pokrywają terapie stanowiące aktualną praktykę kliniczną w Polsce, przy czym są to jedyne dostępne dane umożliwiające porównanie z aktualną praktyką kliniczną.

Siła dowodów płynących z włączonych do przeglądu badań bez grupy kontrolnej jest stosunkowo wysoka – wszystkie otrzymały po 6-7 punktów w skali NICE, przy czym należy pamiętać o opisowym charakterze badań, które z definicji są znacznie niższej jakości niż badania kontrolowane, zwłaszcza randomizowane kontrolowane badania kliniczne.

W badaniu CA209039, 15 spośród 23 chorych stanowiło populację wnioskowaną (chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin). W badaniu CA209205 populację wnioskowaną stanowiło 80 chorych z kohorty B oraz [REDACTED] chorych z kohorty C. Do badań dla komparatorów włączono od 21 do 97 chorych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem Hodgkina. Nie odnaleziono badań dla leczenia standardowego przeprowadzonych w populacji całkowicie zgodnej z wnioskowaną. Brentuksymab vedotin stosowało 100% chorych w badaniach dla leczenia standardowego, jednak nie u wszystkich chorych przeprowadzono wcześniej ASCT (68-85%). Z tego względu w przypadku badania Cheah 2016 przedstawiono nieopublikowane dane dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby dla subpopulacji chorych po niepowodzeniu zarówno ASCT, jak i leczenia brentuksymabem vedotin ([REDACTED] chorych biorących udział w badaniu; dane Wnioskodawcy). Wyniki dla subpopulacji były zbliżone do wyników uzyskanych dla populacji całkowitej.

## 10 Dyskusja

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin. Jako komparatory dla niwolumabu w analizowanej populacji wybrano aktualną praktykę kliniczną w Polsce wskazaną przez ekspertów klinicznych.

Podczas wyszukiwania badań pierwotnych w pierwszej kolejności poszukiwano randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych. W razie ich braku szukano badań klinicznych o niższym poziomie wiarygodności, tj. badań nierandomizowanych z grupą kontrolną, badań jednoramiennych oraz badań opisowych.

W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących niwolumab z wybranym komparatorem poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.

Nie odnaleziono badań randomizowanych ani badań z grupą kontrolną oceniających stosowanie niwolumabu w populacji chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin, a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań z niższego poziomu wiarygodności.

Do opracowania włączono 2 wieloośrodkowe otwarte badania kliniczne dla niwolumabu, które zostały przeprowadzone w pojedynczej grupie (badanie CA209205 – publikacja Younes 2016 i badanie CA209039 – publikacja Ansell 2015). Wyniki badań uzupełniono o dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę.

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących niwolumab z leczeniem standardowym ani badań z grupą kontrolną dla niwolumabu w analizowanym wskazaniu, a zatem poszukiwano badań oceniających stosowanie leczenia standardowego w analizowanej populacji chorych.

Mając na uwadze ściśle zdefiniowaną, wąską populację chorych (chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin) w analizie nie ograniczono się do komparatorów stanowiących aktualną praktykę kliniczną w Polsce (poszukiwano badań z jakąkolwiek interwencją stosowaną w analizowanej populacji).

Nie odnaleziono badań dla leczenia standardowego przeprowadzonych w populacji całkowicie zgodnej z wnioskowaną. Brentuksymab vedotin stosowało 100% chorych w badaniach dla leczenia standardowego, jednak nie u wszystkich chorych przeprowadzono

wcześniej ASCT (68-85%). Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia standardowego oceniano na podstawie 4 badań: Bartlett 2014, Cheah 2016, Zinzani 2015 i Armand 2016, w których stosowano następujące interwencje:

- badanie Bartlett 2014: ponowne leczenie brentuksymabem vedotin;
- badanie Cheah 2016:
  - leki stosowane w ramach badań klinicznych (35%);
  - gemcytabina (19%);
  - bendamustyna (15%);
  - inny lek alkilujący (8%);
  - ponowne leczenie brentuksymabem vedotin (8%);
  - schematy oparte na pochodnych platyny (5%);
  - ASCT (4%);
  - inne (6%).
- badanie Armand 2016: pembrolizumab;
- badanie Zinzani 2015: bendamustyna.

Terapie stosowane w ramach kolejnej linii leczenia po ASCT i zastosowaniu brentuksymabu vedotin w badaniu Cheah 2016 częściowo pokrywają terapie stanowiące aktualną praktykę kliniczną w Polsce, przy czym są to jedyne dostępne dane umożliwiające porównanie z aktualną praktyką kliniczną.

Ze względu na krótki okres obserwacji (mediana: 21,9 mies. w badaniu CA209039, ██████ w kohorcie C badania CA209205 oraz ██████ w kohorcie B badania CA209205), w badaniach dla niwolumabu nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego. Odsetki chorych przeżywających 6 miesięcy wynosiły ██████ w kohorcie B badania CA209205, ██████ w kohorcie C badania CA209205 oraz 91% w subpopulacji chorych z kohorty C, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do kohorty B. Odsetek chorych przeżywających 12 miesięcy wynosił ██████ w kohorcie B badania CA209205. Dla porównania w badaniach dla komparatorów medianę przeżycia całkowitego osiągnięto jedynie w badaniu Cheah 2016, ze względu na najdłuższą medianę okresu obserwacji chorych (mediana przeżycia całkowitego 25,2 mies.). Odsetek chorych przeżywających 6 miesięcy w badaniu Armand 2016 wynosił 100%.

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w przypadku leczenia niwolumabem wynosiła od ██████ w przypadku nieopublikowanych wyników dla subpopulacji chorych z kohorty C, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do kohorty B w badaniu CA209205 (krótki okres obserwacji chorych), do ██████ dla kohorty B w badaniu CA209205 (ocena IRRC). Należy zaznaczyć, że w przypadku danych dla kohorty C wyniki oceniano po medianie okresu obserwacji chorych ██████ natomiast w przypadku subpopulacji chorych z kohorty C, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do kohorty B, nie podano mediany okresu obserwacji chorych. Wyniki z przedłużonego okresu obserwacji chorych mogą być

zatem zbliżone do uzyskanych dla kohorty B. Dla porównania mediany PFS w badaniach dla komparatorów niwolumabu wynosiły 3,5 mies. [bd] w badaniu Cheah 2016 i 9,9 mies. [95%CI: 3,4; 13,4] w badaniu Bartlett 2014.

Odsetki chorych przeżywających bez progresji choroby po 6 miesiącach wynosiły [redacted] i [redacted] w kohorcie B badania CA209205 (odpowiednio wg oceny IRRC i badacza), [redacted] w kohorcie C badania CA209205 (odpowiednio wg oceny IRRC i badacza) oraz 71% w subpopulacji chorych z kohorty C, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do kohorty B (ocena IRRC). Odsetki chorych przeżywających bez progresji choroby po 12 miesiącach w kohorcie B badania CA209205 wynosiły [redacted] (odpowiednio wg oceny IRRC i badacza). Dla porównania odsetki chorych przeżywających bez progresji choroby w badaniu Armand 2016 wynosiły po 6 miesiącach 69%, natomiast po 12 miesiącach – 46%. W pozostałych badaniach dla komparatorów nie przedstawiono odsetków chorych przeżywających bez progresji dany okres czasu.

W przypadku odpowiedzi na leczenie stosowanie niwolumabu związane było z uzyskaniem odpowiedzi obiektywnych (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie) u 66,3% i 72,5% chorych w kohorcie B badania CA209205 (odpowiednio dla oceny IRRC i badacza), [redacted] w kohorcie C badania CA209205 oraz u 72% w subpopulacji chorych z kohorty C, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do kohorty B. Co więcej, odpowiedź na leczenie niwolumabem obserwowano u ponad 2/3 chorych z brakiem odpowiedzi na ostatnie leczenie brentuksymabem vedotin przed włączeniem do badania CA209205.<sup>15</sup> Dla porównania w badaniach dla komparatorów odsetki obiektywnych odpowiedzi na leczenie wynosiły od 34% w badaniu Cheah 2016 do 73% w badaniu Armand 2016.

Mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiły [redacted] w kohorcie B badania CA209205 (ocena IRRC) oraz [redacted] w kohorcie C badania CA209205 (odpowiednio dla oceny IRRC i badacza). Krótsza mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w kohorcie C może być spowodowana krótszym czasem obserwacji chorych.

Odsetki występowania zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem były zbliżone dla niwolumabu (w badaniu CA209205) i komparatora (w badaniu Armand 2016). W kohorcie B badania CA209205 najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: zmęczenie (25%), zdarzenia związane z infuzją (20%), wysypka (16%), ból stawów (14%), gorączka (14%), nudności (13%), biegunka (10%) oraz świąd (10%). Stosowanie komparatora (w badaniu Armand 2016) związane było z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem takich jak niedoczynność tarczycy (16%), biegunka (16%) i nudności (13%). W kohorcie B badania CA209205 większość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była stop-

nia 1-2. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem stopnia 3-4 były neutropenia i zwiększone stężenie lipazy. Zbliżony profil bezpieczeństwa obserwowano w kohorcie C badania CA209205.

Zgodnie z wnioskami autorów publikacji Younes 2016 stosowanie niwolumabu związane było z częstym uzyskiwaniem odpowiedzi na leczenie przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa leku w analizowanej populacji chorych. Z tego względu niwolumab może stanowić opcję terapeutyczną w leczeniu chorych z chłoniakiem Hodgkina z największą niezaspokojoną potrzebą. Obserwowane zdarzenia niepożądane są akceptowalne w kontekście obserwowanej aktywności przeciwnowotworowej.<sup>15</sup>

Niwolumab jest pierwszym lekiem o potwierdzonej skuteczności i bezpieczeństwie w populacji chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego wstępne wyniki obserwacji pacjentów poddawanych alloSCT po wcześniejszej ekspozycji na niwolumab wykazały większą niż oczekiwana liczbę przypadków ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. *acute graft-versus-host-disease*, GVHD) i zgonów związanych z przeszczepieniem (ang. *transplant related mortality*, TRM). Na 40 ocenianych pacjentów z dwóch badań dotyczących chłoniaka Hodgkina, których poddano alloSCT po przerwaniu monoterapii niwolumabem, u 7/40 pacjentów (17,5%) odnotowano ostrą GVHD stopnia 3. lub 4. Hiperostrą GVHD, określoną jako ostra GVHD występująca w ciągu 14 dni od infuzji komórek macierzystych, odnotowano u dwóch pacjentów (5%). Zespół gorączkowy wymagający zastosowania steroidów, bez zidentyfikowanej przyczyny zakaźnej, odnotowano u sześciu pacjentów (15%) w ciągu pierwszych 6 tygodni po przeszczepieniu, przy czym pięciu pacjentów odpowiedziało na podanie steroidów. Choroba wenoekluzyjna wątroby wystąpiła u jednego pacjenta, który zmarł z powodu GVHD i niewydolności wielonarządowej. Sześciu z 40 pacjentów (15%) zmarło z powodu powikłań alloSCT wykonanego po leczeniu niwolumabem. Do czasu uzyskania dalszych danych należy starannie rozważyć potencjalne korzyści z HSCT oraz możliwe zwiększenie ryzyka powikłań związanych z przeszczepieniem, indywidualnie w każdym przypadku.<sup>1,30</sup>

Komisja Europejska zarejestrowała niwolumab w analizowanym wskazaniu (leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych oraz po leczeniu preparatem brentuksymab vedotin) 13 października 2016 roku. Niwolumab jest obecnie pierwszym inhibitorem punktu kontrolnego PD-1 stosowanym w nowotworach hematologicznych zarejestrowanym w Unii Europejskiej. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) przyznała przyspieszoną zgodę na zastosowanie niwolumabu w analizowanym wskazaniu 17 maja 2016 roku, natomiast data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do ob-

rotu niwolumabu na terenie Unii Europejskiej to 19 czerwca 2015 roku. Niwolumab został uwzględniony w wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* z 2016 roku jako opcja terapeutyczna u chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina.<sup>31</sup> Brak uwzględnienia niwolumabu w pozostałych wytycznych wynika z faktu, iż jest to relatywnie nowa substancja, która została zarejestrowana w analizowanym wskazaniu w ciągu ostatnich miesięcy.



## 11 Wyniki końcowe przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 20 lutego 2017 r. nie odnaleziono badań randomizowanych ani badań z grupą kontrolną oceniających stosowanie niwolumabu w populacji chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin, a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań klinicznych z niższego poziomu wiarygodności.

Ocenę skuteczności niwolumabu przedstawiono na podstawie 2 wieloośrodkowych otwartych badań klinicznych przeprowadzonych w pojedynczej grupie (badanie CA209205 – publikacja Younes 2016 i badanie CA209039 – publikacja Ansell 2015). Wyniki badań uzupełniono o dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę. Wyniki badania CA209039 ograniczono do subpopulacji chorych z nawrotem choroby po ASCT i leczeniu brentuksymabem vedotin (N=15). Ze względu na brak wyników dotyczących bezpieczeństwa dla subpopulacji chorych, u których wystąpiła progresja choroby po ASCT i leczeniu brentuksymabem w badaniu CA209039, ocenę bezpieczeństwa niwolumabu przedstawiono na podstawie 1 wieloośrodkowego otwartego badania klinicznego przeprowadzonego w pojedynczej grupie (badanie CA209205).

W publikacji Younes 2016 przedstawiono jedynie wyniki dla kohorty B badania CA209205 (chorzy z klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu zarówno ASCT, jak i leczenia brentuksymabem vedotin stosowanego po ASCT). Ze względu na brak zdefiniowanej sekwencji terapii stosowanych przed wprowadzeniem leczenia niwolumabem, w analizie przedstawiono także wyniki dla kohorty C pochodzące z raportu klinicznego badania CA209205 (chorzy z klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu zarówno ASCT, jak i leczenia brentuksymabem vedotin stosowanego zarówno przed, jak i po ASCT; dane nieopublikowane). Należy zaznaczyć jednak, że w warunkach polskich, ze względu na refundację brentuksymabu po ASCT, niwolumab będzie stosowany w populacji chorych po niepowodzeniu zarówno ASCT, jak i późniejszego leczenia brentuksymabem vedotin. Z tego względu w analizie przedstawiono także dostępne dane dla subpopulacji chorych z kohorty C, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do kohorty B (dane Wnioskodawcy).

Ze względu na brak opublikowanych badań bezpośrednio porównujących niwolumab z leczeniem standardowym oraz brak badań z grupą kontrolną dla niwolumabu w analizowanym wskazaniu, w niniejszej analizie przedstawiono zestawienie wyników dla niwolumabu i dla leczenia standardowego.

Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia standardowego oceniano na podstawie 4 badań bez grupy kontrolnej: Bartlett 2014, Cheah 2016, Zinzani 2015 i Armand 2016.

Poniżej przedstawiono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu i komparatorów (leczenia standardowego) w analizowanym wskazaniu.

---

## Wyniki analizy skuteczności:

- W badaniach dla niwolumabu nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego. W badaniach dla komparatorów medianę przeżycia całkowitego osiągnięto jedynie w badaniu Cheah 2016 (najdłuższa mediana okresu obserwacji chorych; mediana przeżycia całkowitego 25,2 mies.).
- W badaniach dla niwolumabu odsetki chorych przeżywających 6 miesięcy wynosiły [redacted] w kohorcie B badania CA209205, [redacted] w kohorcie C badania CA209205 oraz 91% w subpopulacji chorych z kohorty C, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do kohorty B. Odsetek chorych przeżywających 12 miesięcy wynosił [redacted] w kohorcie B badania CA209205. Dla komparatora odsetek chorych przeżywających 6 miesięcy w badaniu Armand 2016 wynosił 100%.
- Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w przypadku leczenia niwolumabem wynosiła od [redacted], w przypadku nieopublikowanych wyników dla subpopulacji chorych z kohorty C, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do kohorty B w badaniu CA209205 (krótki okres obserwacji chorych), do [redacted] dla kohorty B w badaniu CA209205 (ocena Niezależnego Komitetu Kontroli Radiologicznej). Mediany przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniach dla komparatorów wynosiły 3,5 mies. [bd] w badaniu Cheah 2016 i 9,9 mies. [95%CI: 3,4; 13,4] w badaniu Bartlett 2014.
- 6-miesięczne odsetki przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniach dla niwolumabu wynosiły od [redacted] (nieopublikowane wyniki dla subpopulacji chorych z kohorty C, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do kohorty B w badaniu CA209205 – krótki okres obserwacji) do 85% (w subpopulacji chorych z nawrotem choroby po ASCT i leczeniu brentuksymabem vedotin z badania CA209039). 6-miesięczny odsetek przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu Armand 2016 wynosił 69%.
- 12-miesięczne odsetki przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniach dla niwolumabu wynosiły od [redacted] (kohorta B badania CA209205, ocena Niezależnego Komitetu Kontroli Radiologicznej) do [redacted] (kohorta B badania CA209205, ocena badacza). 12-miesięczny odsetek przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu Armand 2016 wynosił 46%.
- Mediany czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie w badaniach dla niwolumabu wynosiły od [redacted] (kohorty B i C w badaniu CA209205, ocena Niezależnego Komitetu Kontroli Radiologicznej) do [redacted] (kohorta B w badaniu CA209205, ocena badacza). W badaniach dla komparatorów nie przedstawiono informacji dotyczącej mediany czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie.
- Mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie w badaniach dla niwolumabu wynosiły od [redacted] (kohorta C w badaniu CA209205 – krótki okres obserwacji) do [redacted] kohorta B w badaniu CA209205,

ocena Niezależnego Komitetu Kontroli Radiologicznej). W badaniach dla komparatorów mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiły od 9 mies. [zakres: 6-12] w badaniu Zinzani 2015 do 9,2 mies. [95%CI: 2,1; nie osiągnięto] w badaniu Bartlett 2014.

- Odsetki obiektywnych odpowiedzi na leczenie (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie) w badaniach dla niwolumabu wynosiły od [redacted] (kohorta C w badaniu CA209205, ocena badacza) do [redacted] (kohorta C w badaniu CA209205, ocena Niezależnego Komitetu Kontroli Radiologicznej). W badaniach dla komparatorów odsetki obiektywnych odpowiedzi na leczenie wynosiły od 34% w badaniu Cheah 2016 do 73% w badaniu Armand 2016.
- Całkowitą odpowiedź na leczenie obserwowano u 7-28% chorych w badaniach dla niwolumabu (7% w subpopulacji chorych z nawrotem choroby po ASCT i leczeniu brentuksymabem vedotin z badania CA209039 i 28% w kohorcie B badania CA209205, ocena badacza). W badaniach dla komparatorów całkowitą odpowiedź na leczenie obserwowano u 14-37% chorych (14% w badaniu Armand 2016 oraz 37% w badaniu Zinzani 2015).
- Częściową odpowiedź na leczenie obserwowano u 40-80% chorych w badaniach dla niwolumabu (40% w kohorcie C badania CA209205 [krótki okres obserwacji], oraz 80% w subpopulacji chorych z nawrotem choroby po ASCT i leczeniu brentuksymabem vedotin z badania CA209039). W badaniach dla komparatorów częściową odpowiedź na leczenie obserwowano u 19-59% chorych (19% w badaniu Zinzani 2015 oraz 37% w badaniu Armand 2016).
- W badaniach dla niwolumabu progresję choroby obserwowano u 0-8% chorych (0% w subpopulacji chorych z nawrotem choroby po ASCT i leczeniu brentuksymabem vedotin z badania CA209039 i 8% w kohorcie B badania CA209205 [ocena Niezależnego Komitetu Kontroli Radiologicznej]). W badaniach dla komparatorów progresję choroby obserwowano u 9-37% chorych (9% w badaniu Armand 2016 i 37% w badaniu Zinzani 2015).

#### **Wyniki analizy bezpieczeństwa:**

- W badaniu dla niwolumabu (CA209205) zdarzenia niepożądane łącznie raportowano u 86% chorych w kohorcie C i 99% chorych w kohorcie B. W badaniu dla komparatora (Armand 2016) zdarzenia niepożądane łącznie raportowano u 97% chorych.
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w badaniu dla niwolumabu (CA209205) raportowano u 57% chorych w kohorcie C i 89% chorych w kohorcie B, w tym odpowiednio u 11% i 25% stopnia 3-4. W badaniu dla komparatora (Armand 2016) zdarzenia niepożądane związane z leczeniem obserwowano u 68% chorych, w tym u 23% stopnia 3-4.

- W badaniu dla niwolumabu (CA209205) zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia obserwowano u 3% chorych w kohorcie C i 4% chorych w kohorcie B. W badaniu dla komparatora (Armand 2016) zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia wystąpiły u 6% chorych.
- W badaniu CA209205 najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: zmęczenie (25% w kohorcie B, 7% w kohorcie C), zdarzenia związane z infuzją (20% w kohorcie B, 8% w kohorcie C), wysypka (16% w kohorcie B, 4% w kohorcie C), ból stawów (14% w kohorcie B), gorączka (14% w kohorcie B, 6% w kohorcie C), nudności (13% w kohorcie B, 8% w kohorcie C), biegunka (10% w kohorcie B, 8% w kohorcie C) oraz świąd (10% w kohorcie B, 5% w kohorcie C). W badaniu dla komparatora (Armand 2016) najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: niedoczynność tarczycy (16%), biegunka (16%) oraz nudności (13%).

## 12 Wnioski

Nie odnaleziono badań randomizowanych ani badań z grupą kontrolną oceniających stosowanie niwolumabu w populacji chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin, a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań z niższego poziomu wiarygodności. Do opracowania włączono 2 wielośrodkowe otwarte badania kliniczne dla niwolumabu, które zostały przeprowadzone w pojedynczej grupie (badanie CA209205 – publikacja Younes 2016 i badanie CA209039 – publikacja Ansell 2015). Wyniki badań uzupełniono o dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę.

Ze względu na brak opublikowanych badań bezpośrednio porównujących niwolumab z leczeniem standardowym oraz brak badań z grupą kontrolną dla niwolumabu w analizowanym wskazaniu, w niniejszej analizie przedstawiono zestawienie wyników dla niwolumabu i dla leczenia standardowego. Mając na uwadze ściśle zdefiniowaną, wąską populację chorych w analizie nie ograniczono się do komparatorów stanowiących aktualną praktykę kliniczną w Polsce. Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia standardowego oceniano na podstawie 4 badań bez grupy kontrolnej: Bartlett 2014, Cheah 2016, Zinzani 2015 i Armand 2016.

Ograniczenia dotyczące dostępności dowodów naukowych są konsekwencją cech choroby ultra rzadkiej.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, numeryczne zestawienie wyników dla przeżycia wolnego od progresji choroby wskazuje na znaczną przewagę leczenia niwolumabem w porównaniu do stosowania leków w ramach istniejącej praktyki klinicznej. Pomimo braku osiągnięcia mediany przeżycia całkowitego badaniu CA209205, dostępne dane wskazują, że **6-miesięczne przeżycie całkowite** wyniosło [REDACTED] w kohorcie B badania CA209205, **93,9%** w kohorcie C badania CA209205 oraz **91%** w subpopulacji chorych z kohorty C, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do kohorty B. **Odsetek chorych przeżywających 12 miesięcy** wynosił [REDACTED] w kohorcie B badania CA209205. Brak osiągnięcia mediany przeżycia całkowitego oznacza iż po medianie okresu obserwacji [REDACTED] w kohorcie B badania CA209205 oraz [REDACTED] w kohorcie C badania CA209205 u ponad 50% chorych nie wystąpił zgon.

Stosowanie niwolumabu związane było z osiągnięciem mediany przeżycia wolnego od progresji choroby na poziomie od **9 miesięcy** (w przypadku wyników dla subpopulacji chorych z kohorty C, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do kohorty B w badaniu CA209205; krótki okres obserwacji chorych) do [REDACTED]; ocena Niezależnego Komitetu Kontroli Radiologicznej).

Stosowanie niwolumabu w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin wiązało się z uzyskiwaniem dobrych odpowiedzi na leczenie oraz dobrych wyników dotyczących przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby i czasu trwania odpowiedzi na leczenie, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Obserwowane zdarzenia niepożądane niwolumabu są akceptowalne w kontekście obserwowanej aktywności przeciwnowotworowej.

Dostępność dowodów naukowych dla niwolumabu i komparatorów jest specyficzna dla wskazania, a także stanowi konsekwencję cech choroby rzadkiej i pozycjonowania leku w kolejnej linii leczenia chłoniaka Hodgkina. Przy czym należy podkreślić, że **niwolumab jest pierwszym lekiem o potwierdzonej skuteczności i bezpieczeństwie w populacji chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin.**

Chorzy z postacią oporną lub nawrotową choroby, szczególnie ci, u których bez powodzenia przeprowadzono autogeniczny przeszczep komórek macierzystych i zastosowano brentuksymab vedotin, stanowią populację, dla której w obrębie schorzenia istnieją największe niezaspokojone potrzeby. Proponowana technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby chorych, którzy obecnie nie mają dostępu do innej opcji terapeutycznej o skuteczności potwierdzonej badaniami klinicznymi.

Wprowadzenie finansowania niwolumabu zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o skuteczności potwierdzonej badaniami klinicznymi i uwzględnionej w wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* z 2016 roku jako opcja terapeutyczna u chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina.

## 13 Aneks

### 13.1 Arkusz oceny jakości badań opisowych wg NICE

Arkusz oceny jakości badań opisowych (seria przypadków) wg NICE<sup>14</sup> składa się z 8 pytań, na które można odpowiedzieć tak (1 pkt) lub nie (0 pkt). Możliwe do uzyskania punkty mieszczą się w zakresie od 0 (niska jakość) do 8 (wysoka jakość, przy czym należy pamiętać o opisowym charakterze badań, które z definicji są znacznie niższej jakości w porównaniu do badań kontrolowanych, zwłaszcza randomizowanych).

1. Czy dane były zbierane w więcej niż jednym ośrodku, np. badanie wieloośrodkowe?
2. Czy hipoteza/cel badania zostały jasno opisane?
3. Czy kryteria włączenia i wyłączenia (definicja przypadku) zostały jasno przedstawione?
4. Czy istnieje jasna definicja raportowanych punktów końcowych?
5. Czy dane były zbierane prospektywnie?
6. Czy wyraźnie stwierdzono, że pacjenci byli rekrutowani kolejno?
7. Czy główne wnioski z badania zostały jasno opisane?
8. Czy wyniki badania zostały pogrupowane (np. według stopnia zaawansowania choroby, nieprawidłowości w wynikach badań, charakterystyki pacjentów)?

## 13.2 Spis badań włączonych do przeglądu

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne – nivolumab		
1	CA209205 (Younes 2016)	Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani PL, Timmerman JM, Ansell S, Armand P, Fanale M, Ratanatharathorn V, Kuruvilla J, Cohen JB, Collins G, Savage KJ, Trneny M, Kato K, Farsaci B, Parker SM, Rodig S, Roemer MG, Ligon AH, Engert A. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2016 Sep;17(9):1283-94.  Dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę
2	CA209039 (Ansell 2015)	Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, Schuster SJ, Millenson MM, Cattray D, Freeman GJ, Rodig SJ, Chapuy B, Ligon AH, Zhu L, Grosso JF, Kim SY, Timmerman JM, Shipp MA, Armand P. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. <i>N Engl J Med.</i> 2015 Jan 22;372(4):311-9.  Dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę
Badania pierwotne – leczenie standardowe		
1	Bartlett 2014	Bartlett NL, Chen R, Fanale MA, Brice P, Gopal A, Smith SE, Advani R, Matus JV, Ramchandren R, Rosenblatt JD, Huebner D, Levine P, Grove L, Forero-Torres A. Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies. <i>J Hematol Oncol.</i> 2014 Mar 19;7:24.
2	Cheah 2016	Cheah CY, Chihara D, Horowitz S, Sevin A, Oki Y, Zhou S, Fowler NH, Romaguera JE, Turturro F, Hagemester FB, Fayad LE, Wang M, Neelapu SS, Nastoupil LJ, Westin JR, Rodriguez MA, Samaniego F, Anderlini P, Nieto Y, Fanale MA. Patients with classical Hodgkin lymphoma experiencing disease progression after treatment with brentuximab vedotin have poor outcomes. <i>Ann Oncol.</i> 2016 Jul;27(7):1317-23.
3	Armand 2016	Armand P, Shipp MA, Ribrag V, Michot JM, Zinzani PL, Kuruvilla J, Snyder ES, Ricart AD, Balakumaran A, Rose S, Moskowitz CH. Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. <i>J Clin Oncol.</i> 2016 Jun 27. pii: JCO673467. [Epub ahead of print]
4	Zinzani 2015	Zinzani PL, Vitolo U, Viviani S, Corradini P, Motta G, Tani M, Cascavilla N, Hohaus S, Merli F, Argnani L, Broccoli A. Safety and efficacy of single-agent bendamustine after failure of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory hodgkin's lymphoma: experience with 27 patients. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk.</i> 2015 Jul;15(7):404-8.



### 13.3 Spis badań wykluczonych z przeglądu

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Opracowania pierwotne		
1	Anderlini P, Saliba RM, Ledesma C, Plair T, Alousi AM, Hosing CM, Khouri IF, Nieto Y, Papat UR, Shpall EJ, Fanale MA, Hagemeister FB, Oki Y, Neelapu S, Romaguera JE, Younes A, Champlin RE. Gemcitabine, Fludarabine, and Melphalan for Reduced-Intensity Conditioning and Allogeneic Stem Cell Transplantation for Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. <i>Biol Blood Marrow Transplant.</i> 2016 Jul;22(7):1333-7.	Nieprawidłowa populacja: 65% chorych leczonych brentuksymabem vedotin, 77% chorych po ASCT
2	Batlevi CL, Kasamon Y, Bociek RG, Lee P, Gore L, Copeland A, Sorensen R, Ordentlich P, Cruickshank S, Kunkel L, Buglio D, Hernandez-Illizaliturri F, Younes A. ENGAGE- 501: phase II study of entinostat (SNDX-275) in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. <i>Haematologica.</i> 2016 Aug;101(8):968-75.	Nieprawidłowa populacja: 8% chorych leczonych brentuksymabem vedotin
3	Duarte FB, Fernandes MG, Kaufmann J, Barroso KS, Leitão JP, Araujo BS, Costa CM, Quixadá-Medica AT, Holanda JS, Landim SV, Pitombeira MH. Hodgkin's Lymphoma - evaluation of patients submitted to Autologous transplantation of hematopoietic cells in the Hematology Service of the Hospital Walter Cantídio - Fortaleza, Brazil. <i>Rev Assoc Med Bras (1992).</i> 2016 Oct;62 Suppl 1:34-38.	Nieprawidłowa populacja: 9% chorych leczonych brentuksymabem vedotin
4	Falchi L, Sawas A, Deng C, Amengual JE, Colbourn DS, Lichtenstein EA, Khan KA, Schwartz LH, O'Connor OA. High rate of complete responses to immune checkpoint inhibitors in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma previously exposed to epigenetic therapy. <i>J Hematol Oncol.</i> 2016 Nov 30;9(1):132.	Opis przypadków (10 chorych)
5	Hegerova L, Cao Q, Lazaryan A, McClune BL, Weisdorf DJ, Brunstein CG, Bachanova V. Improving outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for Hodgkin lymphoma in the brentuximab vedotin era. <i>Bone Marrow Transplant.</i> 2017 Jan 30. doi: 10.1038/bmt.2016.357. [Epub ahead of print]	Nieprawidłowa populacja: 60% chorych leczonych brentuksymabem vedotin
6	Magyari F, Barna S, Husi K, Simon Z, Miltényi Z, Váróczy L, Udvardy M, Illés Á. Alternative salvage regimens for relapsed/refractory classical Hodgkin's lymphoma. <i>Hematology.</i> 2016 Aug;21(7):404-10.	Opis przypadków (4 chorych)
Opracowania wtórne		
1	NIHR Horizon Scanning Research&Intelligence Centre. Nivolumab (Opdivo) for Hodgkin lymphoma in brentuximab treated patients – second line. NIHR HSRIC ID: 10310. September 2015	Brak cech przeglądu systematycznego

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
2	Martino M, Festuccia M, Fedele R1, Console G, Cimminiello M, Gavarotti P, Bruno B. Salvage treatment for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: role of allografting, brentuximab vedotin and newer agents. <i>Expert Opin Biol Ther.</i> 2016;16(3):347-64.	Brak cech przeglądu systematycznego
3	Taverna JA, Yun S, Jonnadula J, Saleh A, Riaz IB, Abraham I, Yeager AM, Persky DO, McBride A, Haldar S, Anwer F. Role of Maintenance Therapy after High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Aggressive Lymphomas: A Systematic Review. <i>Biol Blood Marrow Transplant.</i> 2016 Jul;22(7):1182-96.	Brak oceny skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w analizowanej populacji
4	Villasboas JC, Ansell SM. Nivolumab for the treatment of classical Hodgkin lymphoma after failure of autologous stem cell transplant and brentuximab. <i>Expert Rev Anticancer Ther.</i> 2016;16(1):5-12.	Brak cech przeglądu systematycznego

### 13.4 Wyniki przeszukiwania rejestrów badań klinicznych

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono dodatkowych badań klinicznych oceniających stosowanie nivolumabu w populacji chorych z nawrotnym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin, ani dodatkowych wyników badań włączonych do niniejszej analizy.

**Tab. 29. Wyniki przeszukiwania rejestrów badań klinicznych: clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu; dane na dzień 09.02.2017 r.**

Numer badania	Tytuł badania	Status badania	Informacja o badaniu
NCT02181738	Non-Comparative, Multi-Cohort, Single Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in Classical Hodgkin Lymphoma (cHL) Subjects	Badanie w toku, nie-rekrutujące uczestników	Badanie włączone do niniejszego przeglądu: CA209205; Brak dodatkowych wyników
NCT01592370	Multiple Phase 1 Safety Cohorts of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combination Regimens Across Relapsed/Refractory Hematologic Malignancies	Badanie rekrutujące uczestników	Badanie włączone do niniejszego przeglądu: CA209039; Brak dodatkowych wyników

## 13.5 Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych

**Tab. 30. Krytyczna ocena badania CA209205 (Younes 2016).**

CA209205 (Younes 2016)					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
wieloośrodkowe otwarte badanie kliniczne fazy II przeprowadzone w pojedynczej grupie <sup>^</sup>	34 ośrodki w Europie, Kanadzie i USA	dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym chłoniakiem Hodgkina (kohorta B: chorzy z klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu zarówno ASCT, jak i późniejszego leczenia brentuksymabem vedotin) (kohorta C: chorzy z klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu zarówno ASCT, jak i leczenia brentuksymabem vedotin stosowanego zarówno przed, jak i po ASCT) (N=80 kohorta B; N=10 kohorta C). <u>Horyzont czasowy:</u> • [redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>kohorta B:</b> niwolumab 3 mg/kg i.v. przez 60 min. co 2 tyg., N=80*</li> <li>• <b>kohorta C:</b> niwolumab 3 mg/kg i.v. przez 60 min. co 2 tyg., [redacted]**</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• obiektywna odpowiedź na leczenie (odsetek chorych z częściową lub całkowitą odpowiedzią na leczenie jako odpowiedzią najlepszą);</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS);</li> <li>• czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie;</li> <li>• całkowita odpowiedź na leczenie;</li> <li>• częściowa odpowiedź na leczenie;</li> <li>• obiektywna odpowiedź na leczenie – ocena badacza;</li> <li>• czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie – ocena badacza;</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS; czas od przyjęcia pierwszej dawki leku do pierwszej progresji choroby lub zgonu);</li> <li>• przeżycie całkowite (OS, czas od przyjęcia pierwszej dawki leku do zgonu);</li> <li>• bezpieczeństwo;</li> <li>• jakość życia;</li> <li>• zmiany w chromosomie 9p24.1 i ekspresja ligandów dla receptora PD-1.</li> </ul>	AOTMiT: IID, <sup>^</sup> NICE: 7.
<b>Kryteria włączenia</b>			<b>Kryteria wykluczenia***</b>		
<p><u>Kohorta B (publikacja Younes 2016):***</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chorzy z nawrotowym klasycznym chłoniakiem Hodgkina po nieskuteczności zarówno ASCT, jak i późniejszego leczenia brentuksymabem vedotin;</li> <li>- wiek: co najmniej 18 lat;</li> <li>- wcześniejsze stosowanie brentuksymabu vedotin;</li> <li>- brak oporności na brentuksymab vedotin;</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>- leczenie brentuksymabem vedotin przed pierwszym ASCT;</li> <li>- ASCT w ciągu 90 dni przed pierwszą dawką niwolumabu;</li> <li>- chemioterapia w ciągu ostatnich 4 tyg.; pochodne nitrozomocznika w ciągu ostatnich 6 tyg.; leki przeciwrakowe w ciągu ostatnich 4 tyg.; immunokoniugaty (z wyjątkiem brentuksymabu vedotin) w ciągu ostatnich 10 tyg.; brentuksymab vedotin w ciągu ostatnich 4 tyg.; poważna operacja chirurgiczna w ciągu 2 tygodni po podaniu pierwszej dawki niwolumabu; karmustyna w dawce co najmniej 600 mg/m<sup>2</sup> podawana przed transplantacją; radioterapia w ciągu 3 tyg. lub napromieniowanie klatki piersiowej w ciągu 24 tyg. przed podaniem pierwszej dawki niwolumabu; wcześniejsze leczenie przeciwciałami anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 lub anti-CTLA-4 (w tym ipilimumab); wcześniejszy alloSCT;</li> </ul>		

<b>CA209205 (Younes 2016)</b>	
<p>- odpowiedź na wcześniejsze leczenie brentusksymabem vedotin oraz późniejsza progresja choroby;</p> <p>- skala sprawności wg <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) 0-1;</p> <p>- udokumentowany brak osiągnięcia co najmniej częściowej remisji po ostatecznie stosowanym leczeniu lub udokumentowany nawrót choroby (po remisji całkowitej), lub progresja choroby (po remisji częściowej lub chorobie stabilnej);</p> <p>- stosowanie chemioterapii wysokodawkowej przed ASCT, jako część terapii ratunkowej.</p> <p><u>Kohorta C:</u>#</p> <p>- chorzy z nawrotowym klasycznym chłoniakiem Hodgkina po nieskuteczności zarówno ASCT, jak i leczenia brentusksymabem vedotin (stosowanego zarówno przed, jak i po ASCT);</p>	<p>- choroby współistniejące takie jak: aktywne śródmiąższowe zapalenie płuc; każde poważne lub niekontrolowane zaburzenie medyczne, które może prowadzić do zwiększonego ryzyka związanego z uczestnictwem w badaniu lub przyjmowaniem badanej interwencji, które może ograniczać zdolność chorego do przyjmowania niwolumabu, lub które może zaburzać interpretację wyników badania; aktywny nowotwór w ciągu ostatnich 3 lat (z wyjątkiem lokalnych nowotworów, które zostały wyleczone); aktywna, znana lub podejrzewana choroba autoimmunologiczna (z wyjątkiem bielactwa, cukrzycy typu 1, resztkowej niedoczynności tarczycy z powodu stanu autoimmunologicznego wymagająca jedynie terapii hormonalnej, łuszczycy niewymagającej leczenia systemowego, lub stanów, dla których nie oczekuje się pojawienia w przypadku braku obecności zewnętrznego bodźca); stany wymagające leczenia systemowego kortykosteroidami (&gt;10 mg ekwiwalentu prednizonu) lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni przed podaniem niwolumabu.</p>
<p><b>Komentarz:</b></p> <p>^ badanie przeprowadzone w wielu kohortach (A – chorzy po niepowodzeniu ASCT nieleczeni brentusksymabem vedotin; B – chorzy po niepowodzeniu zarówno ASCT, jak i późniejszego leczenia brentusksymabem vedotin; C – chorzy po niepowodzeniu zarówno ASCT, jak i leczenia brentusksymabem vedotin stosowanego zarówno przed, jak i po ASCT; D – chorzy z nowozdiagnozowanym zaawansowanym chłoniakiem Hodgkina), jednak w publikacji Younes 2016 przedstawiono jedynie wyniki dla kohorty B;</p> <p>† na podstawie publikacji Younes 2016, dane dla kohorty B uzupełniono o dane nieopublikowane dla mediany okresu obserwacji ██████████</p> <p>* chorzy z klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu zarówno ASCT, jak i leczenia brentusksymabem vedotin stosowanego po ASCT (kohorta B);</p> <p>** chorzy z klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu zarówno ASCT, jak i leczenia brentusksymabem vedotin stosowanego zarówno przed, jak i po ASCT (kohorta C);</p> <p>*** na podstawie publikacji Younes 2016 (bez uwzględnienia materiałów uzupełniających); # dane nieopublikowane.</p>	

**Tab. 31. Krytyczna ocena badania CA209039 (Ansell 2015).**

CA209039 (Ansell 2015)					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
wieloośrodkowe otwarte badanie kliniczne fazy I przeprowadzone w pojedynczej grupie	bd	dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym chłoniakiem Hodgkina (N=23*) <u>Horyzont czasowy:</u> • mediana: 40 tyg. (zakres: 0-75 tyg.)^	• niwolumab 3 mg/kg w tyg. 1, 4 i co 2 tyg., N=23*	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> • bezpieczeństwo i zdarzenia niepożądane <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> • odpowiedź na leczenie; • przeżycie całkowite (OS); • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS; czas od przyjęcia pierwszej dawki leku do pierwszej progresji choroby lub zgonu); • odpowiedź na leczenie; • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (czas od przyjęcia pierwszej dawki leku do uzyskania pierwszej odpowiedzi); • czas trwania odpowiedzi na leczenie (czas od pierwszej odpowiedzi na leczenia do pierwszej progresji choroby lub zgonu); • analiza ligandów dla receptora PD-1.	AOTMiT: IID, NICE: 7.
<b>Kryteria włączenia**</b>				<b>Kryteria wykluczenia**</b>	
- wiek: co najmniej 18 lat; - potwierdzony histologicznie nawrotowy lub oporny chłoniak Hodgkina z co najmniej 1 zmianą mierzalną >1,5 cm (zgodnie z <i>Revised Response Criteria for Malignant Lymphomas</i> ); <sup>23</sup> - skala sprawności wg <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) 0-1; - wcześniejsze leczenie co najmniej 1 schematem chemioterapii; - brak ASCT w ciągu ostatnich 100 dni.				- rak obejmujący ośrodkowy układ nerwowy obecnie lub w przeszłości; - choroba autoimmunologiczna obecnie lub w przeszłości; - współistniejący drugi nowotwór; - wcześniejszy przeszczep narządu lub alloSCT.	
<b>Komentarz:</b>					
* 15 chorych z nawrotem choroby po ASCT i leczeniu brentuksymabem vedotin ^ wyniki badania uzupełniono o dane nieopublikowane dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego dla mediany okresu obserwacji 21,9 mies. (dane Wnioskodawcy);					

\*\* na podstawie publikacji Ansell 2015 (bez uwzględnienia pełnego protokołu).

**Tab. 32. Krytyczna ocena badania Bartlett 2014.**

Bartlett 2014					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne fazy II	10 ośrodków w USA i 1 ośrodek we Francji	chorzy z chłoniakiem Hodgkina lub chłoniakiem anaplastycznym z dużych limfocytów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie brentuksymabem vedotin we wcześniejszym badaniu klinicznym, a następnie progresja lub nawrót choroby (N=21+8#) <u>Horyzont czasowy:</u> • mediana czasu leczenia: 5 mies. (zakres: 1-38 mies.)	• brentuksymab vedotin 1,8 mg/kg i.v. przez 30 min. co 3 tyg., N=29	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpieczeństwo i zdarzenia niepożądane</li> <li>• bezpieczeństwo, zdarzenia niepożądane;</li> <li>• odpowiedź na leczenie;</li> <li>• czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie;</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);</li> <li>• przeżycie całkowite (OS).</li> </ul>	AOTMiT: IID, NICE: 7.
<b>Kryteria włączenia</b>			<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- chorzy z chłoniakiem Hodgkina lub chłoniakiem anaplastycznym z dużych limfocytów;</li> <li>- chorzy, u których obserwowano całkowitą lub częściową remisję choroby podczas leczenia brentuksymabem vedotin, którzy przegrali leczenie z powodu remisji, a następnie doświadczyli progresji lub nawrotu choroby;</li> <li>- chorzy po alloSCT zostali włączeni w przypadku wykonania alloSCT &gt;100 dni wcześniej oraz w przypadku braku obecności wirusa cytomegalii w łańcuchowej reakcji polimerazy.</li> </ul>			bd		
<b>Komentarz:</b>					
# 21 chorych z chłoniakiem Hodgkina i 8 chorych z chłoniakiem anaplastycznym z dużych limfocytów.					

**Tab. 33. Krytyczna ocena badania Cheah 2016.**

Cheah 2016					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
badanie opisowe (opis serii przypadków z bazy danych)	1 ośrodek w USA	chorzy z klasycznym chłoniakiem Hodgkina, z progresją choroby po leczeniu brentuksymabem vedotin (N=97) <u>Horyzont czasowy:</u> • mediana: 25 mies. (zakres: 1-74)	• leczenie standardowe##	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); • przeżycie całkowite (OS). <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> • czynniki prognostyczne przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby; • odpowiedź na leczenie.	AOTMiT: IVB, NICE: 6.
<b>Kryteria włączenia</b>			<b>Kryteria wykluczenia</b>		
- chorzy z klasycznym chłoniakiem Hodgkina leczeni brentuksymabem vedotin w ośrodku MD Anderson Cancer Center w okresie od czerwca 2007 do stycznia 2015; - potwierdzony histologicznie chłoniak Hodgkina; - leczenie brentuksymabem vedotin z powodu nawrotowego chłoniaka Hodgkina; - progresja choroby po leczeniu brentuksymabem vedotin.			- chorzy stosujący brentuksymab vedotin w ramach I linii leczenia chłoniaka Hodgkina.		
<b>Komentarz:</b>					
## leki stosowane w ramach badań klinicznych (35%), gemcytabina (19%), bendamustyna (15%), inny lek alkilujący (8%), ponowne leczenie brentuksymabem vedotin (8%), schematy oparte na pochodnych platyny (5%), ASCT (4%), inne (6%).					



**Tab. 34. Krytyczna ocena badania Armand 2016.**

Armand 2016					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
otwarte badanie kliniczne fazy IIb	bd	chorzy z nawrotowym lub opornym klasycznym chłoniakiem Hodgkina, z progresją choroby po leczeniu brentuksymabem vedotin (N=31) <u>Horyzont czasowy:</u> • mediana: 17,6 mies. (zakres: 10,6-22,5)	• pembrolizumab 10 mg/kg co 2 tyg., N=31	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> • całkowita odpowiedź na leczenie <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> • bezpieczeństwo, zdarzenia niepożądane; • odpowiedź na leczenie; • czas trwania odpowiedzi na leczenie; • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).	AOTMiT: IID, NICE: 6.
<b>Kryteria włączenia</b>			<b>Kryteria wykluczenia</b>		
- wiek: co najmniej 18 lat; - chorzy z nawrotowym lub opornym potwierdzonym klasycznym chłoniakiem Hodgkina; - nawrót choroby po ASCT lub chorzy niekwalifikujący się/odmawiający zastosowania ASCT; - progresja choroby po leczeniu brentuksymabem vedotin; - skala sprawności wg <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) <2; - prawidłowe parametry hematologiczne, prawidłowe funkcje nerek, wątroby i układu krzepnięcia.			- aktywna lub udokumentowana w przeszłości choroba autoimmunologiczna; - aktywne klinicznie zaangażowanie ośrodkowego układu nerwowego; - dowody śródmiąższowej choroby płuc; - drugi nowotwór; - infekcja HIV; - wcześniejsza blokada szlaku kostymulacji limfocytów T; - systemowe leczenie immunosupresyjne w ciągu ostatnich 7 dni; - alloSCT w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem leczenia w badaniu.		
<b>Komentarz:</b>					

**Tab. 35. Krytyczna ocena badania Zinzani 2015.**

Zinzani 2015					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
wieloośrodkowe, obserwacyjne badanie retrospektywne	9 ośrodków we Włoszech	chorzy z nawrotowym lub opornym chłoniakiem Hodgkina, leżeni bendamustyną (N=27) <u>Horyzont czasowy:</u> • mediana: 12 mies.	• bendamustyna 90 mg/m <sup>2</sup> i.v. w dniach 1 i 2 każdego 28-dniowego cyklu, N=27	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> • obiektywna odpowiedź na leczenie; <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> • odpowiedź na leczenie; • bezpieczeństwo leczenia.	AOTMiT: IVB, NICE: 6.
<b>Kryteria włączenia</b>			<b>Kryteria wykluczenia</b>		
- chorzy z nawrotowym lub opornym chłoniakiem Hodgkina; - stosowanie monoterapii bendamustyną poza warunkami badania klinicznego od czerwca 2011 do grudnia 2013; - wcześniejsze leczenie brentuksymabem vedotin jako ostatnie leczenie przed zastosowaniem bendamustyny, z progresją lub nawrotem choroby, lub opornością na leczenie.			bd		
<b>Komentarz:</b>					

### 13.6 Opis technologii opcjonalnych – aktualny status finansowania

Tab. 1. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
<b>Arabinozyd cytozyny</b>							
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909990181216	42,12	44,23	44,23	bezpłatny	0
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol. po 20 ml	5909990181223	84,24	88,45	88,45	bezpłatny	0
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol. po 40 ml	5909990624935	168,48	176,9	176,9	bezpłatny	0
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990640188	8,42	8,84	8,84	bezpłatny	0
Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 1 ml	5909991028084	8,42	8,84	8,84	bezpłatny	0
Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909991028091	39,96	41,96	41,96	bezpłatny	0
Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909991028107	79,92	83,92	83,92	bezpłatny	0
Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 20 ml	5909991028138	151,24	158,8	158,8	bezpłatny	0
Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 fiol. z prosz. + 1 amp. z rozp.	5909990154715	11,03	11,58	8,85	bezpłatny	0
Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. z prosz. (+ rozp.)	5909990314515	42,12	44,23	44,23	bezpłatny	0
Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol. z prosz.	5909990314614	84,24	88,45	88,45	bezpłatny	0
DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. po 5 ml	5909990219278	6318	6633,9	6633,9	bezpłatny	0
<b>Bendamustyna</b>							
Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. po 25 mg	5909991198145	648	680,4	680,4	bezpłatny	0
Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. po 100 mg	5909991198183	2592	2721,6	2721,6	bezpłatny	0
Bendamustine Actavis, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. po 25 mg	5909991223267	675	708,75	680,4	bezpłatny	0
Bendamustine Actavis, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. po 100 mg	5909991223274	2700	2835	2721,6	bezpłatny	0
Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (25 mg)	5902020241492	810	850,5	680,4	bezpłatny	0
Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (100 mg)	5902020241508	3240	3402	2721,6	bezpłatny	0
Bendamustine Intas, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. po 100 mg	5909991202415	3402	3572,1	2721,6	bezpłatny	0
Bendamustine Intas, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. po 25 mg	5909991202439	849,96	892,46	680,4	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Bendamustine STADA, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. po 100 mg	5909991242022	3132	3288,6	2721,6	bezpłatny	0
Bendamustine STADA, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. po 25 mg	5909991242039	783	822,15	680,4	bezpłatny	0
Bendamustine Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	1 fiol. (25 mg)	5909991141141	162	170,1	136,08	bezpłatny	0
Bendamustine Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	1 fiol. (100 mg)	5909991141189	648	680,4	544,32	bezpłatny	0
Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. po 100 mg	5909991267285	2700	2835	2721,6	bezpłatny	0
Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. po 25 mg	5909991267292	675	708,75	680,4	bezpłatny	0
Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. po 25 mg	5909990802210	1563,53	1641,71	680,4	bezpłatny	0
Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. po 100 mg	5909990802234	6254,11	6566,82	2721,6	bezpłatny	0
<b>Cisplatyna</b>							
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909990722600	8,64	9,07	9,07	bezpłatny	0
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	5909990722631	32,4	34,02	34,02	bezpłatny	0
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990722648	64,8	68,04	68,04	bezpłatny	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909990958481	9,03	9,48	9,48	bezpłatny	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	5909990958504	42,12	44,23	44,23	bezpłatny	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990958535	75,6	79,38	79,38	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	6,48	6,8	6,8	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 25 ml	5909990838752	17,28	18,14	18,14	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	34,56	36,29	36,29	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	64,8	68,04	68,04	bezpłatny	0
<b>Deksametazon</b>							
Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.	5909991297480	50,98	53,53	60,45	ryczałt	8,61
Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.	5909991297633	101,95	107,05	120,9	ryczałt	11,38
Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	5909991297763	254,88	267,62	286,81	ryczałt	28,44
Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	5909990170418	8,53	8,96	7,56	ryczałt	7,11
Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	5909990170517	17,06	17,91	15,11	ryczałt	10,18
<b>Etopozyd</b>							
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. po 2,5 ml	5909990776016	12,31	12,93	7,94	bezpłatny	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. po 5 ml	5909990776115	20,52	21,55	15,88	bezpłatny	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. po 10 ml	5909990776214	41,04	43,09	31,75	bezpłatny	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. po 20 ml	5909990776313	82,08	86,18	63,5	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909991070083	16,2	17,01	15,88	bezpłatny	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909991198121	14,04	14,74	14,74	bezpłatny	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 12,5 ml	5909991198138	35,1	36,86	36,86	bezpłatny	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909991233297	30,24	31,75	31,75	bezpłatny	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 20 ml	5909991233303	60,48	63,5	63,5	bezpłatny	0
<b>Gemcytabina</b>							
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. o poj. 10 ml (200 mg)	5909990775200	18,36	19,28	19,28	bezpłatny	0
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. o poj. 50 ml (1000 mg)	5909990775224	67,5	70,88	70,88	bezpłatny	0
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. po 2000 mg	5909990818143	124,2	130,41	130,41	bezpłatny	0
Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990932580	19,44	20,41	20,41	bezpłatny	0
Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990932597	97,2	102,06	102,06	bezpłatny	0
Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990932603	194,4	204,12	204,12	bezpłatny	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 2 ml	5909990976072	17,82	18,71	18,71	bezpłatny	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909990976089	84,24	88,45	88,45	bezpłatny	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990976096	118,8	124,74	124,74	bezpłatny	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 20 ml	5909990976102	168,48	176,9	176,9	bezpłatny	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. po 5 ml	5909990870998	27	28,35	20,41	bezpłatny	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 25 ml	5909990871032	108	113,4	102,06	bezpłatny	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol. po 50 ml	5909990871049	216	226,8	204,12	bezpłatny	0
<b>Karboplatyna</b>							
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	18,36	19,28	19,28	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163	40,5	42,53	42,53	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170	102,06	107,16	107,16	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990816187	174,96	183,71	183,71	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194	260,28	273,29	273,29	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990450022	46,44	48,76	48,76	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990450039	140,4	147,42	147,42	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990662753	187,92	197,32	197,32	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990662760	270	283,5	283,5	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990776726	12,96	13,61	13,61	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990776733	43,2	45,36	45,36	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990776740	108	113,4	113,4	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990851058	131,76	138,35	138,35	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990477418	24,84	26,08	26,08	bezpłatny	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990477425	41,91	44,01	44,01	bezpłatny	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990477432	102,29	107,4	107,4	bezpłatny	0
<b>Ifosfamid</b>							
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	120,42	126,44	126,44	bezpłatny	0
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217	217,62	228,5	228,5	bezpłatny	0
<b>Winorelbina</b>							
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	5909990173617	529,2	555,66	555,66	bezpłatny	0
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	5909990173624	2646	2778,3	2778,3	bezpłatny	0
Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	5909990945016	174,59	183,32	183,32	bezpłatny	0
Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	5909990945115	261,88	274,97	274,97	bezpłatny	0
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	5909990573325	648	680,4	567	bezpłatny	0
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	5909990573349	1296	1360,8	1360,8	bezpłatny	0
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990668045	54	56,7	56,7	bezpłatny	0
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990668052	270	283,5	283,5	bezpłatny	0
<b>Prednizon</b>							
Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	5909990170616	7,56	7,94	8,32	bezpłatny	7,14
Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990297016	9,72	10,21	12,09	bezpłatny	6,17
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	5909990405312	16,2	17,01	20,34	bezpłatny	8,5
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	5909990405329	16,2	17,01	20,34	bezpłatny	8,5
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	5909990405411	21,6	22,68	27,95	bezpłatny	4,27
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	5909990405428	21,6	22,68	27,95	bezpłatny	4,27
Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990641185	9,72	10,21	12,09	bezpłatny	6,17
Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	5909990641192	22,45	23,57	29,6	bezpłatny	0

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

**Tab. 2. Procedury lecznicze (alloSCT) refundowane we wnioskowanym wskazaniu.**

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa - hospitalizacja	Wartość hospitalizacji (PLN)*	Raportowana średnia wartość hospitalizacji w 2015 roku (PLN)**
S22	5.51.01.0016022	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA*	2 353	122 356,00	132 947,83
S23	5.51.01.0016023	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego*	4 705	244 660,00	272 735,68

\* dla wyceny punktu równej 52 PLN; \*\* dane NFZ (Statystyka JGP).

### 13.7 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ<sup>32</sup>

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2, 13.6	
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3, 4	
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie: charakterystyki badanej populacji, charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, metodyki badań?	3.1 3.1 3.1, 3.1	
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.2	
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria: zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,  zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	3.1, 4.3	Nie odnaleziono badań dla leczenia standardowego przeprowadzonych w populacji całkowicie zgodnej z wnioskowaną. Brentuksymab vedotin stosowało 100% chorych w badaniach dla leczenia standardowego, jednak nie u wszystkich chorych przeprowadzono wcześniej ASCT (68-85%).  W analizie nie ograniczono się do komparatorów stanowiących aktualną praktykę kliniczną w Polsce (poszu-



Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
		kiwano badań z jakąkolwiek interwencją stosowaną w analizowanej populacji)
7 Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalną,	2.2, 5, 6	
wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	13.2	
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	
opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.1	
charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.3	
opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	4.3.1	
kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.3.3	
opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.3.3	
charakterystyki grupy osób badanych,	4.3.4	
charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.3.1	
wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.3.5	
informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.3.6	
wskazanie źródeł finansowania badania,	4.3.1	
zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w za-	5, 6	

Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
kresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,		
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	8	
8 Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	-	Nie dotyczy
Ogólne adnotacje		
9 Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczny identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmien-	Tak
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	nictwo, w tek- ście	Tak

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	15
Tab. 2. Szacowanie populacji docelowej – podsumowanie uzyskanych danych.....	18
Tab. 3. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu i komparatorów w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 20.02.2017 r.....	22
Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu i komparatorów w systemie bazy EMBASE ( <i>Elsevier</i> ); dane na dzień 20.02.2017 r.....	23
Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu i komparatorów w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> ; dane na dzień 20.02.2017 r.....	23
Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu i komparatorów w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 20.02.2017 r.....	24
Tab. 7. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do opracowania.....	32
Tab. 8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – cd.....	35
Tab. 9. Ocena jakości badań niekontrolowanych wg skali NICE oraz wytycznych AOTMiT.....	37
Tab. 10. Zestawienia kryteriów kwalifikacji i wykluczenia chorych.....	38
Tab. 11. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy.....	42
Tab. 12. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy – cd.....	43
Tab. 13. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.....	44
Tab. 14. Przyczyny i liczba chorych, którzy nie ukończyli badania.....	47
Tab. 15. Przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS) w badaniach CA209205 i CA209039.....	51
Tab. 16. Odpowiedź na leczenie w badaniach CA209205 i CA209039.....	58
Tab. 17. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w badaniach CA209205 i CA209039.....	61
Tab. 18. Jakość życia w badaniu CA209205, kohorta B – publikacja Younes 2016, skala EORTC QLQ-C30.....	62
Tab. 19. Przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS) w badaniach dla komparatorów.....	63
Tab. 20. Odpowiedź na leczenie w badaniach dla komparatorów.....	67
Tab. 21. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w badaniach dla komparatorów.....	68
Tab. 22. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CA209205 – publikacja Younes 2016, zdarzenia niepożądane niezależnie od przyczyny (N=80).†.....	71
Tab. 23. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CA209205, kohorta B – publikacja Younes 2016, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (N=80).†.....	74
Tab. 24. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CA209205, kohorta B – publikacja Younes 2016, poważne zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 2% chorych (N=80).....	77
Tab. 25. Zdarzenia niepożądane łącznie w badaniach dla komparatorów.....	80
Tab. 26. Zestawienie wyników skuteczności dla niwolumabu i komparatorów.....	81

---

Tab. 27. Zestawienie wyników bezpieczeństwa dla niwolumabu i komparatorów.....	84
Tab. 28. EMA – zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących niwolumab (dane na grudzień 2016). .....	86
Tab. 29. Wyniki przeszukiwania rejestrów badań klinicznych: clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu; dane na dzień 09.02.2017 r.....	107
Tab. 30. Krytyczna ocena badania CA209205 (Younes 2016). .....	108
Tab. 31. Krytyczna ocena badania CA209039 (Ansell 2015).....	110
Tab. 32. Krytyczna ocena badania Bartlett 2014.....	111
Tab. 33. Krytyczna ocena badania Cheah 2016.....	112
Tab. 34. Krytyczna ocena badania Armand 2016.....	113
Tab. 35. Krytyczna ocena badania Zinzani 2015.....	114

## Spis rycin

Ryc. 1. Zachorowania na chłoniaka Hodgkina (C81) – dane Krajowego Rejestru Nowotworów z lat 1999-2013. ....	17
Ryc. 2. Diagram obrazujący selekcję pacjentów stanowiących populację docelową.....	18
Ryc. 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla niwolumabu oraz badań pierwotnych dla komparatorów (diagram QUOROM <sup>17</sup> /PRISMA <sup>18</sup> ). ....	28
Ryc. 4. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) dla 195 chorych włączonych do analizy (dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę). ....	53
Ryc. 5. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS) dla różnych wariantów populacji (dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę).....	54
Ryc. 6. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) na podstawie oceny badacza dla różnych wariantów populacji (dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę). ....	55
Ryc. 7. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) na podstawie oceny IRRC dla różnych wariantów populacji (dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę). ....	56
Ryc. 8. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie i czas trwania odpowiedzi na leczenie w badaniu CA209039 (publikacja Ansell 2015). ....	59
Ryc. 9. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) u 20 chorych z chłoniakiem Hodgkina w badaniu Bartlett 2014 i u 66 chorych po niepowodzeniu zarówno ASCT, jak i leczenia brentuksymabem vedotin w badaniu Cheah 2016 (dane Wnioskodawcy). ....	64
Ryc. 10. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS) u 20 chorych z chłoniakiem Hodgkina w badaniu Bartlett 2014 i u 66 chorych po niepowodzeniu zarówno ASCT, jak i leczenia brentuksymabem vedotin w badaniu Cheah 2016 (dane Wnioskodawcy). ....	65
Ryc. 11. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) u 31 chorych w badaniu Armand 2016.....	65
Ryc. 12. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS) u 31 chorych w badaniu Armand 2016.....	66

---

## Piśmiennictwo

---

- <sup>1</sup> Opdivo®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003985/WC500189765.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf) [dostęp 08.02.2017 r.]
- <sup>2</sup> Wróbel T. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – Chłoniak Hodgkina, 2013 r.
- <sup>3</sup> American Cancer Society. Detailed Guide for Hodgkin Lymphoma. <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003105-pdf.pdf> [dostęp: 13.01.2017 r.]
- <sup>4</sup> National Cancer Institute. SEER Stat Fact Sheets. <https://seer.cancer.gov/stat-facts/html/hodg.html> [dostęp: 13.01.2017 r.]
- <sup>5</sup> WHO mortality database. 2013 r. <http://www-dep.iarc.fr/WHODb/WHODb.htm> [dostęp 13.01.2017 r.]
- <sup>6</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl/chloniak-hodgkina-c81/> [dostęp: 13.01.2017 r.]
- <sup>7</sup> GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 <http://globocan.iarc.fr/Pages/online.aspx> [dostęp: 19.01.2017 r.].
- <sup>8</sup> Epidemiology of relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: A review of the literature and evidence synthesis. Version 3.0. 23 August 2016.
- <sup>9</sup> Raport KRN: [http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela\\_nowotwor](http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor) [dostęp: 17.01.2017 r.].
- <sup>10</sup> Lin J, Siegartel LR, Lingohr-Smith M, Menges B, Makenbaeva D. Using Health Care Claims Data to Assess the Prevalence of Hodgkin Lymphoma and Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma in the United States. *Clin Ther.* 2017 Jan 5.
- <sup>11</sup> Obwieszczenie z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 133). <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/> [dostęp 25.01.2017 r.]
- <sup>12</sup> Zarządzenie Nr 1/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 stycznia 2017 r. zmieniające zarządzenie zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-12017dsoz,6554.html> [dostęp 25.01.2017 r.].
- <sup>13</sup> Sprawozdania JGP. Katalog 1a z 2015 roku. <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx> [dostęp 25.01.2017 r.].
- <sup>14</sup> Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-%AD4-%ADquality-%ADof-%ADcase-%ADseries-%ADform2> [dostęp 02.02.2017 r.]
- <sup>15</sup> Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani PL, Timmerman JM, Ansell S, Armand P, Fanale M, Ratanatharathorn V, Kuruvilla J, Cohen JB, Collins G, Savage KJ, Trneny M, Kato K, Farsaci B, Parker SM, Rodig S, Roemer MG, Ligon AH, Engert A. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after

failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Sep;17(9):1283-94.

<sup>16</sup> Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, Schuster SJ, Millenson MM, Cattray D, Freeman GJ, Rodig SJ, Chapuy B, Ligon AH, Zhu L, Grosso JF, Kim SY, Timmerman JM, Shipp MA, Armand P. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015 Jan 22;372(4):311-9.

<sup>17</sup> Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses.* *Lancet* 1999; 354:1896-900.

<sup>18</sup> Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.

<sup>19</sup> Bartlett NL, Chen R, Fanale MA, Brice P, Gopal A, Smith SE, Advani R, Matous JV, Ramchandren R, Rosenblatt JD, Huebner D, Levine P, Grove L, Forero-Torres A. Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies. *J Hematol Oncol.* 2014 Mar 19;7:24.

<sup>20</sup> Cheah CY, Chihara D, Horowitz S, Sevin A, Oki Y, Zhou S, Fowler NH, Romaguera JE, Turturro F, Hagemester FB, Fayad LE, Wang M, Neelapu SS, Nastoupil LJ, Westin JR, Rodriguez MA, Samaniego F, Anderlini P, Nieto Y, Fanale MA. Patients with classical Hodgkin lymphoma experiencing disease progression after treatment with brentuximab vedotin have poor outcomes. *Ann Oncol.* 2016 Jul;27(7):1317-23.

<sup>21</sup> Armand P, Shipp MA, Ribrag V, Michot JM, Zinzani PL, Kuruvilla J, Snyder ES, Ricart AD, Balakumaran A, Rose S, Moskowitz CH. Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. *J Clin Oncol.* 2016 Jun 27. pii: JCO673467. [Epub ahead of print]

<sup>22</sup> Zinzani PL, Vitolo U, Viviani S, Corradini P, Motta G, Tani M, Cascavilla N, Hohaus S, Merli F, Argnani L, Broccoli A. Safety and efficacy of single-agent bendamustine after failure of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory hodgkin's lymphoma: experience with 27 patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015 Jul;15(7):404-8.

<sup>23</sup> Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, Tobinai K, Vose JM, Connors JM, Federico M, Diehl V; International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007 Feb 10;25(5):579-86.

<sup>24</sup> Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA; Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group; Eastern Cooperative Oncology Group; European Mantle Cell Lymphoma Consortium; Italian Lymphoma Foundation; European Organisation for Research; Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group; Grupo Español de Médula Ósea; German High-Grade Lymphoma Study Group; German Hodgkin's Study Group; Japanese Lymphoma Study Group; Lymphoma Study Association; NCIC Clinical Trials Group; Nordic Lymphoma Study Group; Southwest Oncology Group; United Kingdom National Cancer Research Institute.

