

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

Analiza problemu decyzyjnego



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

Adres do korespondencji:

[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa

[REDACTED]

Konflikt interesów:

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

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Bristol-Myers Squibb

Armii Ludowej 26

00-609 Warszawa

Tel.: +48 22 579 66 66

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 problemu decyzyjnego. Warszawa, luty 2017

Spis treści

Skróty i akronimy	6
Streszczenie	8
1 Cel analizy	11
2 Problem zdrowotny	12
2.1 Definicja problemu zdrowotnego.....	12
2.1.1 Etiologia i patogenezę.....	13
2.1.2 Rozpoznanie.....	14
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie.....	14
2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	16
2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne.....	22
2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chłoniaka Hodgkina.....	24
2.1.6.1 National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2016).....	24
2.1.6.2 Alberta Health Services (AHS 2016).....	25
2.1.6.3 European Society for Medical Oncology (ESMO 2014).....	25
2.1.6.4 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2013).....	26
2.1.6.5 British Committee for Standards in Haematology (BCSH 2013).....	27
2.1.6.6 Deutsche Krebsgesellschaft (DKG 2013).....	27
2.1.6.7 Cancer Care Ontario (CCO 2012).....	28
2.1.6.8 Saskatchewan Cancer Agency (SCA 2012).....	28
2.1.6.9 Department of Health and Human Services (HHS 2015).....	28
2.1.6.10 Servicio de Oncología Médica (SEOM 2015).....	29
2.1.6.11 Podsumowanie.....	30
2.2 Wybór populacji docelowej.....	30
3 Interwencja	34
3.1 Charakterystyka interwencji.....	34
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	35
3.1.1.1 Przeciwwskazania.....	35
3.1.1.2 Przedawkowanie.....	36

3.1.1.3	Działania niepożądane	36
3.1.1.4	Monitorowanie stosowania technologii	39
3.1.1.5	Kompetencje personelu.....	39
3.2	Status refundacyjny w Polsce i w innych krajach.....	39
3.2.1	Warunki refundacji dla leku Opdivo®	40
3.2.2	Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla niwolumabu	42
3.2.3	Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach.....	44
3.2.4	Refundowane technologie medyczne	46
3.3	Komparatory.....	53
3.3.1	Uzasadnienie wyboru komparatorów	53
3.3.2	Rekomendacje refundacyjne – wcześniejsze oceny przez AOTMiT	59
3.4	Efekty zdrowotne.....	59
3.5	Rodzaj i jakość dowodów.....	61
4	Podsumowanie	62
	Aneks 1. Najlepsze leczenie podtrzymujące	63
	Spis tabel.....	64
	Spis rysunków.....	65
	Piśmiennictwo	66

Skróty i akronimy

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
allo-HSCT	allogeniczny przeszczep komórek macierzystych szpiku (ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
ASCT	autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku (ang. <i>autologous stem cell transplant</i>)
AWA	analiza weryfikacyjna
CHB	cena hurtowa brutto
cHL	klasyczna postać chłoniaka Hodgkina
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CT	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>)
DALYs	lata życia skorygowane o niepełnosprawność (ang. <i>Disability-Adjusted Life Years</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC	Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka (<i>European Organization for the Research and Treatment of Cancer</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GHSG	German Hodgkin Study Group
HDT	chemioterapia wysokodawkowa (ang. <i>high-dose therapy</i>)
HL	chłoniak Hodgkina
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IHME	Institute for Health Metrics and Evaluation
LPP	leki przeciwpadaczkowe
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCIC	National Cancer Institute Canada
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PET	pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>positron emission tomography</i>)
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparator, outcome, study type</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu

WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
YLDs	lata życia z niepełnosprawnością (ang. <i>Years Lived with Disability</i>)
YLLs	utraczone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i>)

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych Opdivo® (niwolumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (cHL) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplant*, ASCT) i leczeniu brentuksymabem vedotin.

Chłoniak Hodgkina (HL, ang. *Hodgkin lymphoma*, dawniej ziarnica złośliwa) to nowotwór układu chłonnego, charakteryzujący się obecnością nieprawidłowych komórek Hodgkina (H) oraz komórek Reed i Sternberga (RS). Komórki te indukują odczynową proliferację m. in. limfocytów, monocytów, histiocytów i makrofagów, które tworzą nacieki ziarnicy. Chłoniak Hodgkina rozwija się głównie w węzłach chłonnych i rozszerza początkowo poprzez ciągłość na inne węzły chłonne, a w bardziej zaawansowanych stadiach drogą naczyń krwionośnych do odległych lokalizacji pozalimfatycznych, najczęściej płuc, wątroby, szpiku kostnego i kości.

HL charakteryzuje się dwoma szczytami zachorowań, we wczesnym (15-40 lat, przede wszystkim w 3. dekadzie życia) i późnym (55+ lat) okresie dorosłości. Mediana wieku w momencie diagnozy wynosi 39 lat. Zachorowalność jest na poziomie około 2-3 przypadków/100 000/rok, z niewielką przewagą u mężczyzn (1,3:1). 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.

Najważniejszym czynnikiem w planowaniu leczenia jest stadium zaawansowania choroby, z uwzględnieniem czynników prognostycznych. Należy podkreślić, że wszyscy pacjenci, niezależnie od stadium i rokowania, powinni być poddani terapii z intencją wyleczenia. 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.

Cel leczenia wprost przekłada się na ocenę leczenia w praktyce klinicznej jak i punkty końcowe oceniane w badaniach klinicznych, m.in. przeżycie całkowite, odpowiedź na leczenie, przeżycie bez progresji.

Zgodnie z wytycznymi **Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK)** z 2013 roku u chorych z późnym nawrotem można wykorzystać ponownie leki zastosowane w leczeniu pierwszej linii. Inną opcją jest użycie nowych leków, najlepiej w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Brentuksymab vedotin jest przeciwciałem chimerowym anti-CD30 powiązany kowalencyjnie z inhibitorem mikrotubuli — auristatyną E jednometylowaną. U chorych z nawrotowym/opornym HL po niepowodzeniu wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą ASCT ogólny odsetek odpowiedzi po zastosowaniu brentuksymabu wynosił 75%, a CR 34%.

Brak jest informacji na temat leczenia niwolumabem, co wynika z faktu, iż w czasie publikacji wytycznych niwolumab nie był jeszcze zarejestrowany w niniejszym wskazaniu.

Wytyczne **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)** z 2016 roku pozycjonują **niwolumab** jako kolejną linię terapeutyczną po brentuksymabie vedotin


Obecnie w Polsce produkt **Opdivo®** (niwolumab) **jest refundowany w ramach programu lekowego w leczeniu czerniaka.**

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania niwolumabem ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (cHL) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin w ramach programu lekowego. Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie istniejącej **grupy limitowej 1144.0, Niwolumab** w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest **ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa** stosowania niwolumabu (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (cHL) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplant*, ASCT) i leczeniu brentuksymabem vedotin.

Określony w ramach niniejszej analizy **schemat PICO(S)** (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (cHL) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. <i>autologous stem cell transplant</i> , ASCT) i leczeniu brentuksymabem vedotin .
Interwencja (I)	Niwolumab (Opdivo®, BMS).
Komparator (C)	Aktualna praktyka kliniczna w Polsce wskazana przez ekspertów klinicznych, tj.: 
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>);

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

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych **niwolumabu (Opdivo®)** w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (cHL) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplant*, ASCT) i leczeniu brentuksymabem vedotin.

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania Opdivo w docelowej populacji chorych:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S).¹

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA);
- prezentację analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentację efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentację aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Chłoniak Hodgkina (HL, ang. *Hodgkin lymphoma*, dawniej ziarnica złośliwa) to nowotwór układu chłonnego, charakteryzujący się obecnością nieprawidłowych komórek Hodgkina (H) oraz komórek Reed i Sternberga (RS). Komórki te indukują odczynową proliferację m. in. limfocytów, monocytów, histiocytów i makrofagów, które tworzą naciek ziarnicy. Chłoniak Hodgkina rozwija się głównie w węzłach chłonnych i rozszerza początkowo poprzez ciągłość na inne węzły chłonne, a w bardziej zaawansowanych stadiach drogą naczyń krwionośnych do odległych lokalizacji pozalimfatycznych, najczęściej płuc, wątroby, szpiku kostnego i kości.^{2,3}

Podział zaproponowany przez WHO w 2008 r. wyróżnia klasyczny (95% przypadków) i nieklasyczny typ histopatologiczny HL. Przedmiotem niniejszej analizy jest klasyczny typ HL, występujący w następujących postaciach:²

- a) stwardnienie guzkowe (NSHL, ang. *nodular sclerosis HL*),
- b) postać mieszana (MCHL, ang. *mixed cellularity HL*),
- c) z zanikiem limfocytów (LDHL, ang. *lymphocyte depleted HL*),
- d) bogaty w limfocyty (LRCHL, ang. *lymphocyte rich, classic HL*).

Rozpoznanie histopatologiczne musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego Ann Arbor z modyfikacją z Cotswolds z 1998 r. i Lugano z 2014 r. Klasyfikacja bierze pod uwagę liczbę i lokalizację zajętych węzłów chłonnych lub narządów pozalimfatycznych (oznaczane cyframi rzymskimi), obecność lub brak objawów ogólnych (oznaczane B lub A), zajęcie narządu pozalimfatycznego przez ciągłość (oznaczane E) i obecność masy zmianowej (oznaczane X). Obecność masy zmianowej przekraczającej $\frac{1}{3}$ wymiaru poprzecznego klatki piersiowej lub 10 cm w innych lokalizacjach uważana jest za niekorzystny czynnik rokowniczy.^{2,3} W Tab. 2. przedstawiono kryteria oceny stopnia zaawansowania klinicznego Ann Arbor z modyfikacją z Lugano z 2014 r.²

Tab. 2. Ocena stopnia zaawansowania klinicznego.

Stopień	Zasięg zmian węzłowych	Zasięg zmian pozawęzłowych (E)
ograniczony		
I	jeden węzeł chłonny lub jedna grupa przyległych węzłów chłonnych	pojedyncza zmiana pozawęzłowa bez zajęcia węzłów chłonnych

II	≥2 grupy węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony	stopień I lub II dla zmian węzłowych z ograniczonym zajęciem narządu pozawęzłowego przez ciągłość
II masywny*	stopień II jak wyżej oraz masywna zmiana węzłowa (ang. <i>bulky disease</i>)	nie dotyczy
zaawansowany		
III	węzły chłonne po obu stronach przepony lub węzły chłonne powyżej przepony z równoczesnym zajęciem śledziony	nie dotyczy
IV	zajęcie narządu pozalimfatycznego nie przez ciągłość z zajętymi węzłami chłonnymi	nie dotyczy

*Zaleca się podawanie największego wymiaru w TK, co ogranicza konieczność stosowania znaku X wchodzącego w skład klasyfikacji Ann Arbor z modyfikacją Costswolds.

2.1.1 Etiologia i patogeneza

Etiologia HL nie jest znana. Podejrzewa się, że następujące czynniki mogą mieć udział w rozwoju choroby:²

- 1) zakażenia wirusowe: EBV, HTLV-I, HTLV-II, HHV-6, HIV, CMV;
- 2) promieniowanie jonizujące;
- 3) immunosupresja;
- 4) predyspozycje genetyczne.

U rodzeństwa tej samej płci pacjentów z HL ryzyko rozwoju choroby jest 10-krotnie większe, a u bliźniąt jednojajowych 99-krotnie większe niż u bliźniąt dwujajowych. Wyższy status socjoekonomiczny i mniejsza liczba rodzeństwa również wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania, prawdopodobnie na skutek mniejszej ekspozycji na czynniki zakaźne w dzieciństwie. 2-krotnie większą częstość zachorowań obserwuje się wśród osób palących tytoń.³

Genom EBV (ang. *Epstein-Barr virus*) wykrywany jest w 20-80% materiału histologicznego z węzłów chłonnych. Z kolei u pacjentów z HIV choroba występuje zazwyczaj w stadiach zaawansowanych, nierzadko w lokalizacji pozawęzłowej.³

Istotną rolę w pojawieniu się nowotworowych klonów odgrywać mogą również nieprawidłowości w działaniu genu TP53. Znaczenie w patogenezie HL mają także niektóre cytokiny wytwarzane przez komórki nowotworowe (m. in. IL-1, IL-2, TNF- α , IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9), które wpływają również na występowanie niektórych objawów klinicznych.³

2.1.2 Rozpoznanie

Rozpoznanie opiera się na ocenie histopatologicznej węzła chłonnego lub innej nacieczonej tkanki (np. biopsja węzła chłonnego, śledziony, szpiku kostnego). Do rozpoznania niezbędna jest obecność charakterystycznych komórek Reed i Sternberga (obecności takich komórek nie stwierdza się w typie nieklasycznym i chłoniakach nieziarnicznych [ang. *non-Hodgkin lymphomas*]). W cHL w badaniu immunofenotypowym stwierdza się markery aktywowanych limfocytów B (CD30 i CD25), a także C15 i CD71, a komórki nowotworowe wykazują nadekspresję białek Bcl-2, p53, p21, PCNA.^{2,4}

Wartość pomocniczą w rozpoznaniu mają morfologia krwi obwodowej (zmiany występują u ok. 10-15% chorych), morfologia szpiku (biopsja aspiracyjna i trepanobiopsja; badanie szpiku powinno się wykonać u chorych z objawami ogólnymi B, z niewyjaśnioną niedokrwistością, leukopenią i małopłytkowością, z bólem kości i zmianami w obrazie radiologicznym lub scyntygraficznym, z hiperkalcemią i zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej, a także u części chorych z IIB-IV).²

Po ustaleniu rozpoznania należy ocenić stopień zaawansowania choroby, czynniki rokownicze oraz wydolność narządów krytycznych ze względu działania niepożądane leków i promieniowania jonizującego. Zakres obowiązkowych badań w tym wypadku obejmuje badania stomatologiczne, badania laboratoryjne krwi i moczu, badania obrazowe, trepanobiopsję szpiku z talerza biodrowego, badanie czynności serca, badanie wydolności płuc (a także test ciążowy i informację o możliwości zachowania płodności).²

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

HL występuje częściej u młodych osób (<35. r.ż.) płci męskiej. Większość chorych (70%) jest we wczesnym stopniu zaawansowania z zajęciem górnych węzłów szyjnych przy braku objawów ogólnych. Najczęstszy (70-80% chorych, zwłaszcza wśród kobiet, młodzieży i młodych dorosłych) jest HL w postaci stwardnienia guzkowego, szerzący się przez ciągłość naczyńmi chłonnymi w obrębie szyi i śródpiersia i prowadzący do zmian w płucach, wątrobie i śledzionie oraz naciekania skóry i kości w bezpośredniej okolicy zajętych węzłów chłonnych. Postać mieszana stanowi około 20% przypadków w Polsce (nieco częściej występuje wśród mężczyzn, typowa dla chorych na AIDS) i w ok. 60% przypadków wiąże się z zajęciem węzłów chłonnych w jamie brzusznej, śledzionie, wątrobie i szpiku. Z kolei w przypadku HL z zanikiem limfocytów większość chorych stanowią starsi mężczyźni z objawami ogólnymi w IV stopniu zaawansowania choroby (może towarzyszyć infekcji HIV) – w chwili rozpoznania choroba jest zwykle rozsiana (drogą naczyń krwionośnych), ze zmianami w węzłach zaotrzewnowych, wątrobie, śledzionie i szpiku i charakteryzuje się burzliwym przebiegiem z objawami ogólnymi oraz postępującym wyniszczeniem.² Postać bogatą w limfocyty, związaną z ograniczoną chorobą i bardzo dobrym rokowaniem, stwierdza się rzadko, głównie u starszych mężczyzn.³

Chłoniak Hodgkina zajmuje przede wszystkim węzły chłonne, podstawowym objawem jest ich niebolesne powiększenie. Najczęściej zajęte są węzły chłonne szyjne, nadobojczykowe i pachowe, śledziona jest nacieczona w ok. 30% przypadków. Powiększenie wyłącznie węzłów chłonnych o lokalizacji podprzeponowej dotyczy jedynie 10-20% chorych. Powiększenie węzłów chłonnych objawia się dusznością i kaszlem (w skrajnych przypadkach także zespołem żyły głównej) w przypadku zajęcia śródpiersia oraz dyskomfortem w jamie brzusznej, trudnościami w oddawania moczu, wzdęciami i zaparciami w przypadku zajętych węzłów w przestrzeni zaotrzewnowej.^{2,3}

Powiększenie węzłów chłonnych jest często jedynym objawem – objawy nieswoiste (tzw. objawy typu B) występują jedynie u około 30% chorych i należą do nich:^{2,3}

- 1) utrata masy ciała o >10% w ciągu ostatnich 6 mies.;
- 2) gorączka >38°C utrzymująca się przez >2 tygodnie bez współistniejącego zakażenia;
- 3) wzmożona potliwość w nocy bez współistniejącego zakażenia.

U części chorych obserwuje się również nadmierną męczliwość, świąd skóry i ból węzłów chłonnych po wypiciu alkoholu.²

W przebiegu choroby obserwuje się również powiększenie śledziony oraz wątroby, a także zmiany ziarnicze w kościach (10-30%), nerkach (13%), macicy (10%), jajnikach (5%), pęcherzu moczowym (5%), skórze (4%), ośrodkowym układzie nerwowym (2%) i jądrach (0,5%).²

W stadium I i II HL wyróżnia się następujące niekorzystne czynniki rokownicze (rokowanie jest niekorzystne gdy stwierdza się którykolwiek czynnik):²

- 1) wiek \geq 40-50 lat (wg NCIC – EORTC);
- 2) OB lub objawy B:
 - a. OB >50 mm gdy nie ma objawów B lub OB >30 mm przy obecnych objawach B (wg GHSG i EORTC);
 - b. OB >50 mm lub objawy B (wg NCIC i NCCN);
- 3) stosunek wymiaru guza śródpiersia do maksymalnego wymiaru poprzecznego klatki piersiowej:
 - a. >0,33 (wg GHSG i NCCN);
 - b. >0,35 (wg EORTC);
 - c. >0,33 lub >10 cm (wg NCIC);
- 4) liczba zajętych węzłów chłonnych:
 - a. \geq 3 (wg GHSG);
 - b. \geq 4 (wg EORTC, NCIC, NCCN);
- 5) inne:
 - a. zajęcie narządów pozalimfatycznych (cecha E, wg GHSG);
 - b. podtyp histologiczny: postać mieszana lub postać z zanikiem limfocytów (wg NCIC);
 - c. masywna zmiana węzłowa (wg NCCN).

W stadium III i IV HL wyróżnia się następujące niekorzystne czynniki rokownicze (wchodzi w skład międzynarodowego wskaźnika rokowniczego IPS):²

- 1) stężenie albuminy w osoczu <4,0 g/dl;
- 2) stężenie Hb <10,5 g/dl;
- 3) płeć męska;
- 4) wiek \geq 45 lat;
- 5) IV stopień zaawansowania klinicznego;
- 6) liczba leukocytów \geq 15 000/ μ l;
- 7) liczba limfocytów <600/ μ l lub <8%.

Rokowanie jest niekorzystne, gdy występuje 4-7 czynników, co wiąże się z odsetkiem 5-letnich przeżyć bez wznowy choroby po leczeniu pierwszego rzutu na poziomie 40-50%. U pozostałych pacjentów w stadium III i IV (tzn. <4 czynnikami) odsetek ten wynosi 60-80%.

Przed wprowadzeniem chemioterapii i radioterapii 5 lat przeżywało ok. 5% chorych. Współczesne techniki terapeutyczne pozwalają na trwałe wyleczenie 80-90% chorych. Choroba nawrotowa lub oporna obserwowana jest u ponad 10% pacjentów z HL we wczesnym stadium (stopień I lub II) i u 30-40% chorych z zaawansowaną formą HL. Rokowanie jest zdecydowanie gorsze wśród pacjentów, u których stwierdzono nawrót lub oporność na leczenie pierwszej linii; po ASCT i HDT wieloletnie remisje odnotowuje się u ok. 50-60% leczonych. Po niepowodzeniu leczenia systemowego trzeciej linii (HDT) i ASCT, wieloletnie remisje obserwuje się jedynie u ok. 20% pacjentów.^{2,5}

Możliwe jest wystąpienie powikłań, które mogą być spowodowane masą nowotworu (zespół żyły głównej górnej, ucisk na rdzeń kręgowy, ucisk na drogi oddechowe, ucisk na moczowody, objawy ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego) lub wynikać ze stosowanego leczenia (skutki niepożądane).²

2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą

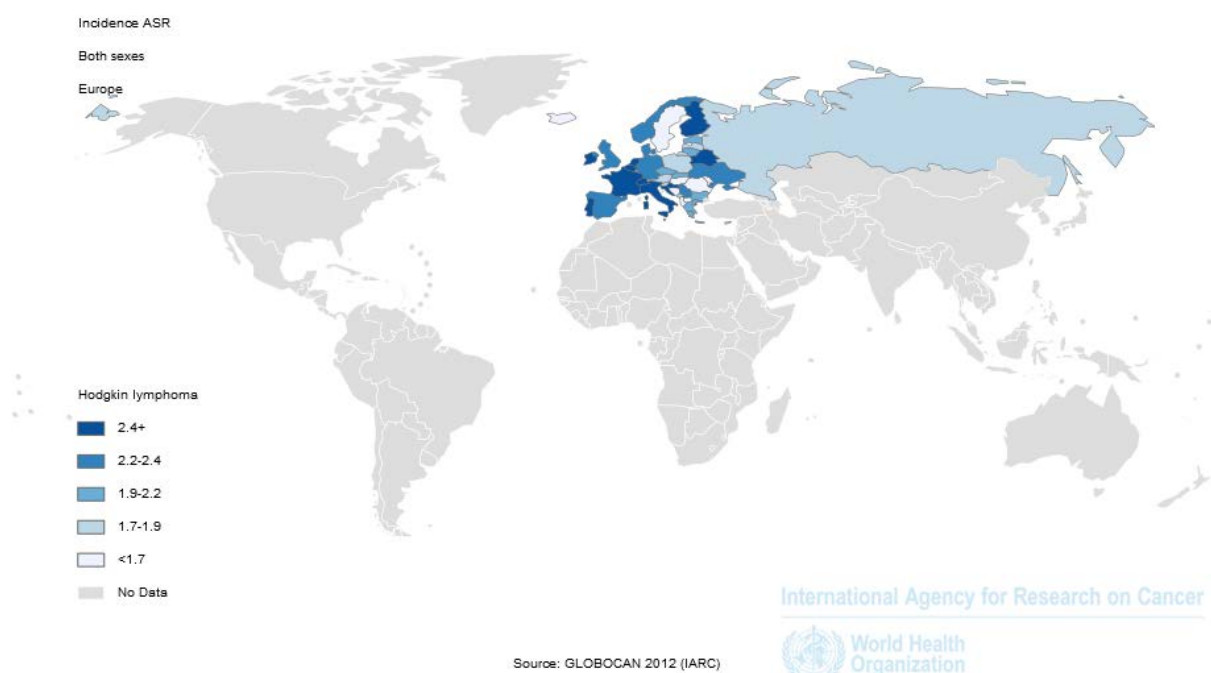
Epidemiologia w ujęciu ogólnym

HL charakteryzuje się dwoma szczytami zachorowań, we wczesnym (15-40 lat, przede wszystkim w 3. dekadzie życia) i późnym (55+ lat) okresie dorosłości. Mediana wieku w momencie diagnozy wynosi 39 lat. Zachorowalność jest na poziomie około 2-3 przypadków/100 000/rok, z niewielką przewagą u mężczyzn (1,3:1).^{3,6,7} 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.^{8,11} 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.¹⁰ 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).⁹

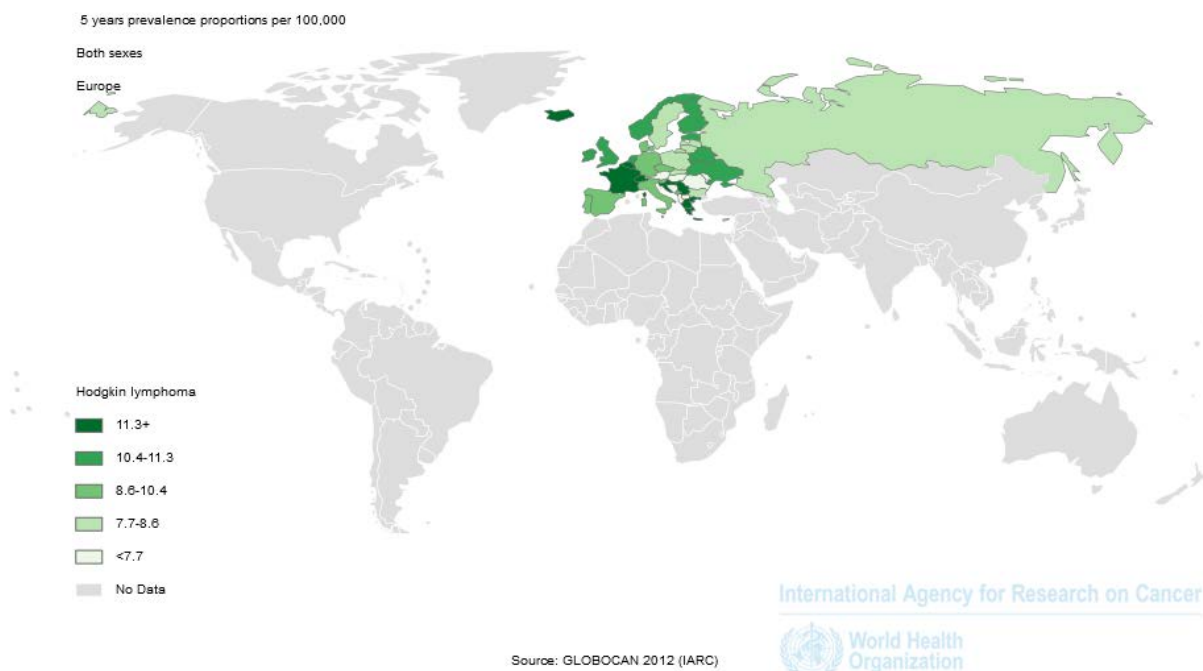
Dane z raportu GLOBOCAN 2012 dla Polski wskazują na roczne rozpowszechnienie chłoniaków Hodgkina na poziomie 595 (1,8/100 000), 3-letnie rozpowszechnienie na poziomie 1700 (5,2/100 000), 5-letnie rozpowszechnienie na poziomie 2711 (8,3/100 000) oraz zapadalność wynoszącą 683.¹⁰ Śmiertelność wynosi 219 przypadków (surowy współczynnik: 0,6/100 000; współczynnik standaryzowany względem wieku: 0,6/100 000; ryzyko kumulatywne: 0,04% [0-74]). Dane dla Polski na tle innych krajów europejskich zobrazowano na rysunkach poniżej.

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.^{10,11}

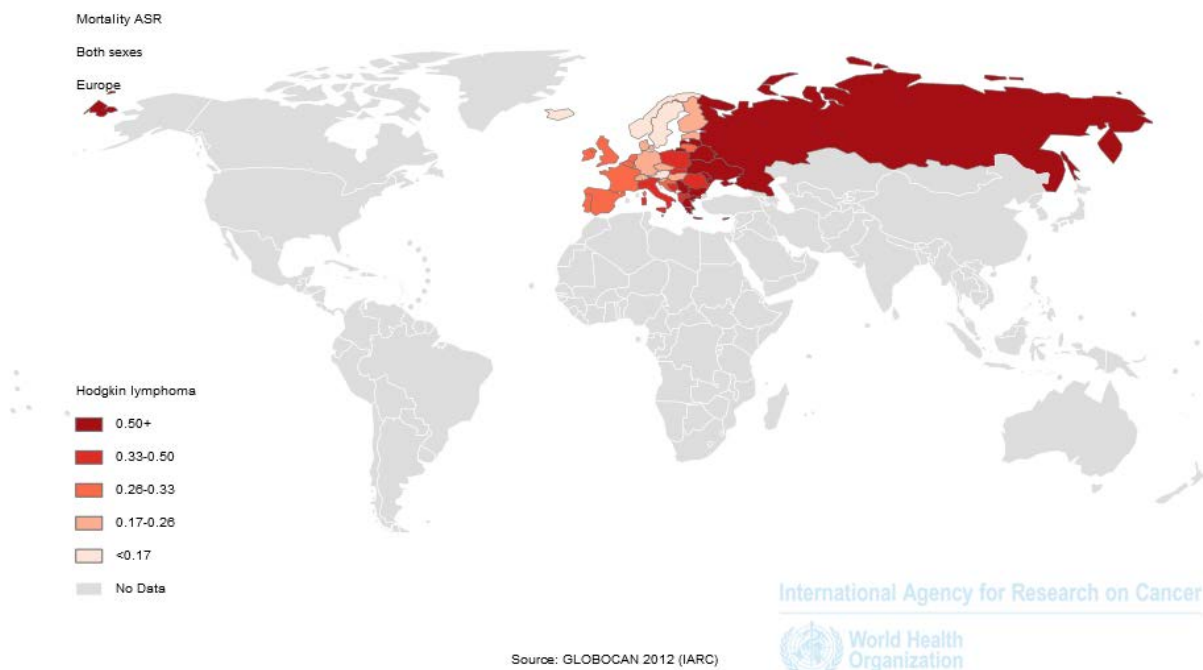
Rys. 1. Zapadalność na chłoniaki Hodgkina – raport GLOBOCAN 2012.



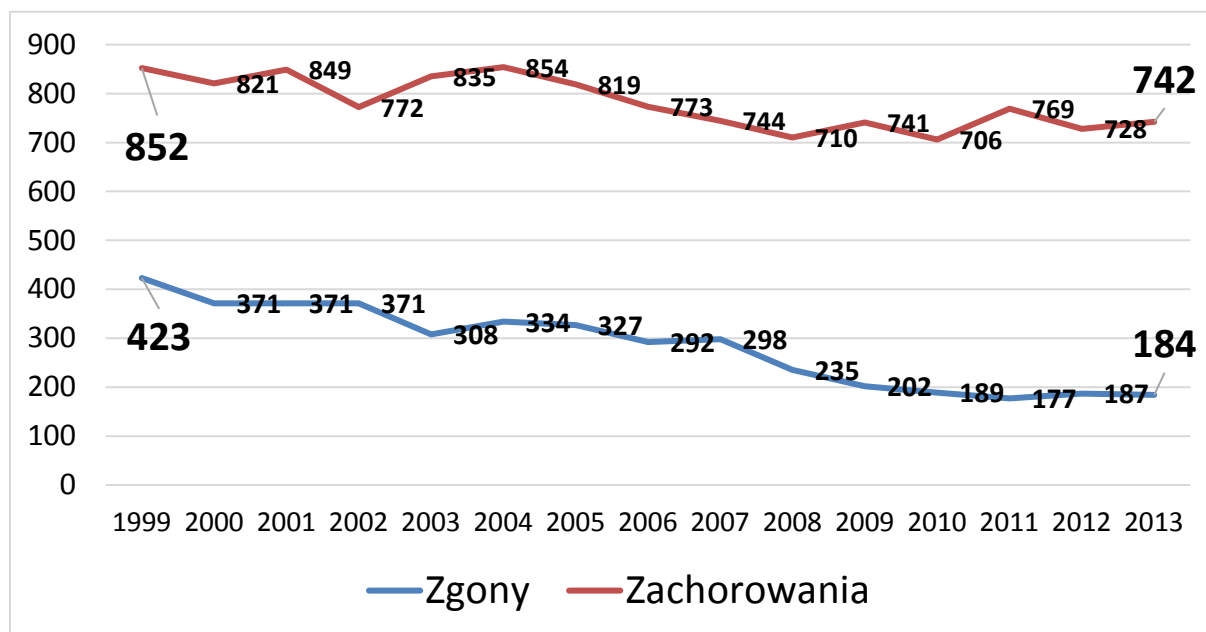
Rys. 2. Rozpowszechnienie chłoniaków Hodgkina – raport GLOBOCAN 2012.



Rys. 3. Śmiertelność z powodu chłoniaków Hodgkina – raport GLOBOCAN 2012.



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.^{12,13} 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.

Rys. 4. Zachorowania na chłoniaka Hodgkina (C81) – dane Krajowego Rejestru Nowotworów z lat 1999-2013.

Liczebność populacji stosujących poszczególne terapie

Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia przedstawionymi w Analizie Weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dla produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin),²² dotychczas (zgodnie z danymi NFZ za 2007-2015 rok przekazanymi pismem z dnia 4.08.2015 r. znak DGL.036.94.2015.W.26315.WIK) w rozpoznaniu C81 (chłoniak Hodgkina) leczonych w poszczególnych latach było od ok. 600 do ok. 1300 chorych rocznie – szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 3. Liczba osób leczonych z rozpoznaniem C81 (chłoniak Hodgkina) – dane NFZ za AOTMiT.

ICD-10: C81	2007 (niepełne dane)	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015 (niepełne dane)
Chorzy leczeni chemioterapią	293	1293	1020	897	612	556	506	456	281
Chorzy leczeni radioterapią	20	263	264	252	162	135	126	149	62
Chorzy z przeszczepieniem komórek	0	0	46	93	92	86	79	77	43
Chemioterapia niestandardowa	0	0	49	84	61	83	54	16	1
Ogółem	309	1348	1141	1087	783	721	623	587	359

Poniższa tabela obrazuje liczby autologicznych przeszczepów komórek macierzystych szpiku u chorych z chłoniakiem Hodgkina (ICD-10: C81) w latach 2013-2015. Dane pochodzą z biuletynu Poltransplantu,¹⁴ a także z informacji pozyskanych wskutek bezpośredniej komunikacji z Narodowym Funduszem Zdrowia.

Tab. 4. Zestawienie liczby autologicznych przeszczepów komórek macierzystych szpiku u chorych z chłoniakiem Hodgkina.

Rok	Biuletyn Poltransplantu*	Dane NFZ (bezpośrednie)**
2015	97	108
2014	92	114
2013	105	114

* dane z biuletynu *Poltransplant Biuletyn Informacyjny 2016* dotyczące liczby chorych z rozpoznaniem C81, u których wykonano przeszczep szpiku;

** dane NFZ otrzymane bezpośrednio z centrali NFZ (pismo znak: DGL.4502.248.2016, 2016.9535.LS) dotyczące liczby chorych z rozpoznaniem C81, u których wykonano przeszczep szpiku oraz dotyczące liczby chorych aktualnie leczonych brentuksymabem vedotin.

Biorąc pod uwagę powyższe dane można przyjąć, że średnia liczba wykonywanych ASCT wśród chorych z chłoniakami Hodgkina wynosi 105 (zakres: 92-114).

Zgodnie z danymi z publikacji Lin 2017,¹⁵ 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 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 5. Rozpowszechnienie chłoniaka Hodgkina w Stanach Zjednoczonych – publikacja Lin 2017.

	Liczba pacjentów	Na mln
Pacjenci z chłoniakiem Hodgkina	149 615	469,2
Pacjenci z nawracającym lub opornym chłoniakiem Hodgkina	4077	12,8
Pacjenci wyłącznie po ASCT	2323	7,3
Pacjenci wyłącznie po terapii brentuksymabem vedotin	1352	4,2
Pacjenci po ASCT i po terapii brentuksymabem vedotin	402	1,3

W publikacji *Epidemiology of relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: A review of the literature and evidence synthesis*,¹¹ opracowanej na zlecenie firmy BMS, przeprowadzono przegląd systematyczny danych z zakresu epidemiologii chłoniaków Hodgkina, w tym zaawansowanych i nawrotowych. W wyniku przeglądu zidentyfikowano jedno badanie dotyczące zastosowania jakiegokolwiek terapii po niepowodzeniu ASCT (Kaloyannidis 2012.¹⁶) oraz 1 badanie dotyczące zastosowania jakiegokolwiek terapii po niepowodzeniu leczenia brentuksymabem vedotin (Cheah 2016.¹⁷).

- 1) W przypadku pacjentów leczonych po niepowodzeniu ASCT, po medianie obserwacji równej 30 miesięcy 39% pacjentów miało nawrotowego lub opornego chłoniaka Hodgkina. Po 32 miesiącach przeżycie wolne od progresji (ang. *Progression-Free Survival*, PFS) wyniosło 35%, natomiast przeżycie całkowite (ang. *Overall Survival*, OS): 42%.¹¹
- 2) W przypadku pacjentów leczonych po niepowodzeniu brentuksymabu vedotin, po medianie obserwacji wynoszącej 26 miesięcy 47% pacjentów miało nawrotowego lub opornego chłoniaka Hodgkina, natomiast mediana OS wyniosła 25,2 miesięcy.¹¹

Obciążenie chorobą

HL dotyczy młodych ludzi, z tego względu śmiertelność, jak i długookresowa toksyczność mają szczególne znaczenie – nawet po 25 latach od leczenia stwierdza się zwiększoną śmiertelność w porównaniu do populacji ogólnej, przede wszystkim z powodu kolejnych chorób nowotworowych oraz chorób układu krążenia. Obserwuje się także zmniejszoną płodność, zaburzenia hormonalne, pneumotoksyczność oraz uszkodzenia tkanek miękkich.¹⁸ Jednocześnie, w związku z młodym wiekiem chorych, HL prowadzi do dużego obciążenia ekonomicznego społeczeństwa z powodu strat produktywności (w Stanach Zjednoczonych HL jest drugim nowotworem pod względem największych strat w tym zakresie).¹⁹

Według szacunków Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), globalne obciążenie chłoniakiem Hodgkina liczone w DALYs (Disability-Adjusted Life Years) wyniosło w 2015 roku 845 552,00 (758 401,55 - 1 031 710,38).²⁰ W Polsce obciążenie to szacowane jest na 8403,71 (7456,08 – 9941,58) DALYs, przy co istotne, istotna większość obciążenia związana jest z utraconymi latami życia (YLLs ang. Years of Life Lost): 7919,56 (7046,90 - 9341,54) a nie latami życia z niepełnosprawnością (ang. Years Lived with Disability): 484,16 (330,28 – 685,51).²⁰

Szacuje się, że koszty pośrednie związane z przedwczesnym zgonem, absencją w miejscu pracy lub niepełnosprawnością związaną z chłoniakiem Hodgkina wynoszą w Polsce 38 588 000 EUR.²¹ Należy jednak wskazać, że sposobów oszacowania kosztów pośrednich determinuje ich potencjalny (maksymalny) charakter oraz, że oszacowane liczby bezwzględne dotyczą wszystkich chorych z chłoniakiem Hodgkina w Polsce niezależnie od stadium zaawansowania nowotworu.

2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne

Najważniejszym czynnikiem w planowaniu leczenia jest stadium zaawansowania choroby, z uwzględnieniem czynników prognostycznych. Należy podkreślić, że wszyscy pacjenci, niezależnie od stadium i rokowania, powinni być poddani terapii z intencją wyleczenia. U młodych mężczyzn przed rozpoczęciem chemioterapii należy rozważyć zamrożenie nasienia.³

W leczeniu stadiów zaawansowanych stosuje się chemioterapię według protokołu ABVD, podając 6 cykli u chorych z całkowitą remisją (CR) po 4 cyklach lub 8 cykli u tych, którzy osiągają jedynie częściową remisję (PR, *partial remission*) po 4 cyklach. Alternatywnie, szczególnie u chorych z wysokim IPS (≥ 3), można zastosować 4 cykle eskalowanych dawek schematu BEACOPP, a po uzyskaniu CR kolejne 4 cykle BEACOPP w dawkach standardowych. Natomiast w przypadkach uzyskania jedynie PR lub stabilizacji choroby (SD, *stable disease*) po 4 cyklach BEACOPP w dawkach eskalowanych należy zastosować kolejne 4 takie cykle (łącznie 8 cykli). Rola radioterapii w leczeniu zaawansowanych postaci HL pozostaje przedmiotem kontrowersji. Ważną rolę w zmniejszaniu ryzyka nawrotu lub pierwotnej oporności odgrywa właściwe prowadzenie leczenia pierwszej linii. Szczególnie istotne jest dobranie odpowiedniego zestawu cytostatyku. Na przykład pierwotna oporność często występuje u osób z dużym guzem śródpiersia lub u chorych w zaawansowanych stadiach z IPS ≥ 3 i w tych grupach optymalnym leczeniem wydaje się schemat BEACOPP w dawkach eskalowanych. Bardzo ważne jest zachowanie określonej protokołem intensywności dawki. Stosowanie czynnika pobudzającego wzrost kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) pozwala uniknąć opóźnienia cykli chemioterapii lub zmniejszania dawek cytostatyków. W uzasadnionych przypadkach (wczesne stadia HL i duża masa guza) należy prowadzić leczenie skojarzone z zastosowaniem chemioterapii i uzupełniającej radioterapii. Szczególnych starań należy dołożyć, aby we właściwy sposób monitorować leczenie poprzez umiejętne wykorzystanie wczesnej oceny PET/KT. Przeprowadzenie tych badań po 4 kursach terapii pozwala wyodrębnić chorych z suboptymalną odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi na leczenie.³

W przypadku **nawrotu lub odpornej postaci HL** standardem postępowania jest zastosowanie alternatywnej chemioterapii. Optymalny protokół chemioterapii drugiej linii powinien się cechować skutecznością przeciwnowotworową i niską toksycznością, szczególnie wobec krwiotwórczych komórek macierzystych, umożliwiając tym samym ich mobilizację i późniejsze przeszczepienie. Wobec braku badań randomizowanych trudno wskazać protokół chemioterapii, który miałby zdecydowaną przewagę nad pozostałymi. Do najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej zalicza się schematy oparte na cisplatynie, takie jak DHAP (cisplatyna, cytarabina, deksametazon), ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), ASHAP (doksorubicyna, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd), oraz na gemcytabinie: IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina, prednison), GVD (gemcytabina, winorelbina, pegylowana doksorubicyna), GDP (gemcytabina,

deksametazon, cisplatyna). Ich toksyczność jest podobna, głównie hematologiczna oraz dotycząca przewodu pokarmowego (nudności, wymioty). Dobór leczenia drugiej linii zależy od doświadczenia ośrodka, stanu klinicznego pacjenta, obecności chorób współistniejących (np. upośledzenie funkcji nerek ogranicza zastosowanie cisplatyny), rodzaju stosowanego leczenia pierwszej linii (skumulowana dawka antracyklin i bleomycyny) oraz od poprzedzającej radioterapii. Chorzy powinni być poddani ocenie po 2 kursach chemioterapii. W przypadku nieosiągnięcia przynajmniej PR należy zmienić protokół. W przypadku uzyskania odpowiedzi po zastosowaniu 2–4 cykli leczenia ratunkowego chorego należy zakwalifikować do wysokodawkowanej chemioterapii, najczęściej według schematu BEAM (karmustyna, etopozyd, Ara-C, melfalan), wspomaganą autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT, *autologous stem cell transplantation*). Ta metoda leczenia, obciążona znaczną toksycznością, pozwala na uzyskanie trwałych odpowiedzi u około połowy chorych z nawrotem. Do negatywnych czynników rokowniczych u chorych z nawrotem/opornych przed ASCT zalicza się między innymi: wznowę w czasie krótszym niż 12 miesięcy, stadium III/IV według Ann Arbor w nawrocie oraz wznowę w miejscach uprzednio napromienianych. Szczególnie źle rokującą grupą są pacjenci pierwotnie oporni na chemioterapię. Zastosowanie wysokodawkowanej chemioterapii z ASCT umożliwia wyleczenie 50–60% chorych z nawrotową/oporną postacią HL. Najlepsze wyniki uzyskuje się u osób z późną wznową (> 12 mies.) i z zachowaną chemiowrażliwością. Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) u chorych z HL pozostaje przedmiotem kontrowersji, głównie ze względu na wysoką śmiertelność okołoprzeszczepową (TRM, *transplant related mortality*), sięgającą nawet 50% przy chemioterapii mieloablacyjnej. Wprowadzenie kondycjonowania o zredukowanej intensywności (RIC, *reduced-intensity conditioning*) pozwala na uzyskanie długoletnich przeżyć u około 20–30% chorych. Przyjmuje się, że metodę tę należy wykorzystać **po wcześniejszym udokumentowaniu niepowodzenia ASCT**. Radioterapia nie powinna być stosowana w monoterapii nawrotowych/opornych zaawansowanych postaci HL. Może jednak stanowić opcję terapeutyczną u chorych ze zlokalizowaną późną wznową, bez objawów ogólnych i innych wymienionych czynników ryzyka. W tej grupie radioterapia jako jedyna forma leczenia pozwala na osiągnięcie ponad 70% CR i ponad 50% 5-letnich przeżyć. Radioterapia może być też wykorzystywana w leczeniu skojarzonym do eliminacji zmian resztkowych po chemioterapii ratunkowej. Istnieje grupa chorych, u których ze względu na wiek lub schorzenia współistniejące istnieją przeciwwskazania do ASCT i/lub allo-HSCT. W tej grupie stosuje się konwencjonalną chemioterapię, ewentualnie w skojarzeniu z radioterapią. U chorych z późnym nawrotem można wykorzystać ponownie leki zastosowane w leczeniu pierwszej linii. Inną opcją jest użycie nowych leków, najlepiej w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Brentuksymab vedotin jest przeciwciałem chimerowym anti-CD30 powiązany kowalencyjnie z inhibitorem mikrotubuli – auristatyną E jednometylowaną. U chorych z nawrotowym/opornym HL po

niewypowodzeniu wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej ASCT ogólny odsetek odpowiedzi po zastosowaniu brentuksymabu wynosił 75%, a CR 34%.³

2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chłoniaka Hodgkina

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 01.02.2017. Poszukiwano wytycznych, w których uwzględniono leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (cHL) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ASCT) i leczeniu brentuksymabem vedotin.

Większość źródeł zidentyfikowano w oparciu o AWA nr AOTMiT-OT-4351-39/2015,²² dotyczącą stosowania brentuksymabu vedotin w leczeniu chłoniaków CD30+, po czym przeprowadzono wyszukiwanie dostępnych aktualizacji wymienionych wytycznych. Przeprowadzono również wyszukiwanie uzupełniające w celu odnalezienia wytycznych, nieujętych w AWA nr AOTMiT-OT-4351-39/2015, które pozwoliło na identyfikację 3 dodatkowych wytycznych. Odnaleziono następujące wytyczne praktyki klinicznej:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2016),
- Alberta Health Services (AHS 2016),
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2014),
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2013),
- British Committee for Standards in Haematology (BCSH 2013),
- Deutsche Krebsgesellschaft (DKG 2013),
- Cancer Care Ontario (CCO 2012),
- Saskatchewan Cancer Agency (SCA 2012),
- Department of Health and Human Services (HHS 2015),
- Servicio de Oncología Médica (SEOM 2015).

2.1.6.1 National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2016)

W przypadku oporności na leczenie potwierdzonej biopsją zalecana jest terapia systemowa drugiego rzutu. W dalszym leczeniu, w przypadku dalszej oporności choroby, stosuje się HDT/ASCR (ang. *autologous stem cell rescue*) ± ISRT (ang. *involved site radiation therapy*) lub tylko ISRT, jeśli istnieją przeciwwskazania do HDT/ASCR, ewentualnie w połączeniu z dodatkową terapią systemową. Pacjenci, którzy leczeni byli poprzez HDT/ASCR mogą w ramach leczenia podtrzymującego przyjmować brentuksymab vedotin przez rok, a w momencie stwierdzenia nawrotu lub progresji opcją terapeutyczną jest **niwolumab** (poziom rekomendacji 2A).²³

W przypadku nawrotu zalecana jest w terapia systemowa drugiego rzutu (uzupełniona HDT/ASCR i ISRT w wyselekcjonowanej grupie chorych), a następnie leczenie takie, jak w HL opornym na leczenie, w tym terapia brenduksymabem vedotin przez rok, po której może nastąpić terapia **niwolumabem**.²³

Brak danych wskazujących na przewagę którejkolwiek formy leczenia po terapii systemowej drugiego rzutu (której wybór także uzależniony jest od wcześniejszego leczenia i cech nawrotu). Zalecane jest podejście zindywidualizowane.²³

2.1.6.2 Alberta Health Services (AHS 2016)

W przypadku pacjentów z kolejnym nawrotem można zastosować IFRT, jeśli nawrót jest zlokalizowany we wcześniej nienaświetlanym miejscu. U pacjentów objawowych zalecana jest paliatywna chemioterapia (GDP, COPP, ChlVPP, CEPP, winblastyna). Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych można rozważyć tylko u zmotywowanych pacjentów o dobrym stanie ogólnym w wieku <60 lat, chemiowrażliwych, u których czas do nawrotu wynosi >1 rok od czasu terapii wysokodawkowej i autologicznego przeszczepu.

W przypadku pacjentów z drugim lub kolejnym nawrotem choroby, u których zawiodła chemioterapia (ABVD lub BEACOPP*) oraz ASCT, można rozważyć zastosowanie brentuksymabu vedotin. Brak danych na temat postępowania po niepowodzeniu terapii brentuksymabem vedotin.²⁴

Brak informacji na temat leczenia niwolumabem wynikający najprawdopodobniej z faktu, iż w czasie publikacji wytycznych niwolumab nie był jeszcze zarejestrowany w niniejszym wskazaniu.

2.1.6.3 European Society for Medical Oncology (ESMO 2014)

Zastosowanie brentuksymabu vedotin stanowi opcję terapeutyczną u pacjentów, u których doszło do niepowodzenia ASCT. Alternatywnym rozwiązaniem jest włączanie pacjentów do badań klinicznych. Przeszczep allogeniczny komórek krwiotwórczych ze zredukowanym kondycjonowaniem można rozważyć u młodych pacjentów nadwrażliwych na chemioterapię w dobrym stanie ogólnym, którzy mieli nawrót po chemioterapii w wysokich dawkach i ASCT. Należy jednak mieć na uwadze, iż nie jest to standardowe postępowanie w HL i w miarę możliwości powinno być przeprowadzane w ramach badań klinicznych. U pacjentów po wielokrotnych nawrotach, u których nie ma innych opcji terapeutycznych, remisja, satysfakcjonujący poziom jakości życia oraz wydłużenie przeżycia mogą zostać uzyskane dzięki monoterapii gemcytabiną lub bendamustyną lub dzięki miejscowej RT. W tej grupie chorych można rozważyć również

* Bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon.

brentuksymab vedotin, stosowany w terapii nawrotu HM po zastosowaniu co najmniej 2 linii leczenia, u pacjentów niebędących kandydatami do wysokodawkowej chemioterapii z następującym po niej ASCT. W przypadku NPLHL brentuksymab nie stanowi opcji terapeutycznej.²⁵

Brak informacji na temat leczenia niwolumabem wynikający najprawdopodobniej z faktu, iż w czasie publikacji wytycznych niwolumab nie był jeszcze zarejestrowany w niniejszym wskazaniu.

2.1.6.4 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2013)

W przypadku nawrotu lub odpornej postaci HL, standardem postępowania jest zastosowanie alternatywnej chemioterapii (względem ABVD lub BEACOPP). Do najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej zalicza się schematy oparte na cisplatynie. Optymalny protokół chemioterapii drugiej linii powinien się cechować skutecznością przeciwnowotworową i niską toksycznością, szczególnie wobec krwiotwórczych komórek macierzystych, umożliwiając tym samym ich mobilizację i późniejsze przeszczepienie.³

Pewną opcją w przypadku pacjentów po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych może być allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) u chorych z HL pozostaje przedmiotem kontrowersji, głównie ze względu na wysoką śmiertelność okołoprzeszczepową (TRM, *transplant related mortality*), sięgającą nawet 50% przy chemioterapii mieloablacyjnej. Wprowadzenie kondycjonowania o zredukowanej intensywności (RIC, *reduced-intensity conditioning*) pozwala na uzyskanie długoletnich przeżyć u około 20–30% chorych. Przyjmuje się, że metodę tę należy wykorzystać po wcześniejszym udokumentowaniu niepowodzenia ASCT.³

Radioterapia nie powinna być stosowana w monoterapii nawrotowych/opornych zaawansowanych postaci HL. Może jednak stanowić opcję terapeutyczną u chorych ze zlokalizowaną późną wznową, bez objawów ogólnych i innych wymienionych czynników ryzyka. W tej grupie radioterapia jako jedyna forma leczenia pozwala na osiągnięcie ponad 70% CR i ponad 50% 5-letnich przeżyć. Radioterapia może być też wykorzystywana w leczeniu skojarzonym do eliminacji zmian resztkowych po chemioterapii ratunkowej.³

Istnieje grupa chorych, u których ze względu na wiek lub schorzenia współistniejące istnieją przeciwwskazania do ASCT i/lub allo-HSCT. W tej grupie stosuje się konwencjonalną chemioterapię, ewentualnie w skojarzeniu z radioterapią. U chorych z późnym nawrotem można wykorzystać ponownie leki zastosowane w leczeniu pierwszej linii. Inną opcją jest użycie nowych leków, najlepiej w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Brentuksymab vedotin jest przeciwciałem chimerowym anty-CD30 powiązanym kowalencyjnie z inhibitorem mikrotubuli — auristatyną E

jednometylowaną. U chorych z nawrotowym/opornym HL po niepowodzeniu wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej ASCT ogólny odsetek odpowiedzi po zastosowaniu brentuksymabu wynosił 75%, a CR 34%.³

Brak informacji na temat leczenia niwolumabem wynikający najprawdopodobniej z faktu, iż w czasie publikacji wytycznych niwolumab nie był jeszcze zarejestrowany w niniejszym wskazaniu.

2.1.6.5 British Committee for Standards in Haematology (BCSH 2013)

W wytycznych wskazano, iż wyniki dla pacjentów, którzy doświadczają nawrotu po ASCT, szczególnie dla tych z wczesnym nawrotem w ciągu 6-12 miesięcy, są zazwyczaj słabe. Nawet w nowszych badaniach, mediana OS wynosi zaledwie 25-32 miesięcy. Celem leczenia w tej grupie pacjentów jest osiągnięcie wystarczającej odpowiedzi, aby umożliwić przeprowadzenie allogenicznego przeszczepu u pacjentów, którzy kwalifikują się do takiej terapii. W przypadku pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu allogenicznego, terapia powinna być zindywidualizowana biorąc pod uwagę określone okoliczności. Dla niektórych pacjentów najbardziej odpowiednie będzie podejście paliatywne – wówczas zaleca się wczesne wdrożenie specjalistycznej opieki paliatywnej. W przypadku większości pacjentów uzasadnione są kolejne próby uzyskania kontroli choroby, przy czym u niektórych możliwe są długotrwałe okresy kontroli choroby, szczególnie u tych, u których nawrót następuje później. Brentuksymab vedotin należy rozważyć na tym etapie wśród alternatywnych schematów.²⁶

Brak informacji na temat leczenia niwolumabem wynikający najprawdopodobniej z faktu, iż w czasie publikacji wytycznych niwolumab nie był jeszcze zarejestrowany w niniejszym wskazaniu.

2.1.6.6 Deutsche Krebsgesellschaft (DKG 2013)

W przypadku progresji choroby po terapii ratunkowej – alternatywą dla HDT jest terapia ratunkowa substancjami niewskazującymi oporności krzyżowej, np. IGEV po DHAP. Alternatywą może być także terapia brentuksymabem vedotin. Pacjenci z późnym nawrotem po ASCT (co najmniej 1 rok) mogą zostać poddani kolejnemu ASCT.²⁷

Wybrani chorzy ze zlokalizowanym późnym nawrotem, bez nieswoistych objawów, w dobrym stanie ogólnym alternatywnie do ASCT mogą zostać poddani RT. Pacjenci z nawrotem po dwóch cyklach chemioterapii i radioterapii we wcześniejszych stadiach oraz pacjenci z nawrotem po RT mogą otrzymać intensywną chemioterapię konwencjonalną (np. BEACOPP w przypadku pacjentów poniżej 60. r.ż.) i RT. Pacjenci niekwalifikujący się do przeszczepu powinni otrzymać terapię paliatywną brentuksymabem vedotin, chemioterapię lub RT. To zalecenie stosuje się przede wszystkim do pacjentów po wielokrotnych nawrotach. Zalecanym rozwiązaniem dla tej grupy pacjentów jest włączenie ich do badań klinicznych.²⁷

Brak informacji na temat leczenia niwolumabem wynikający najprawdopodobniej z faktu, iż w czasie publikacji wytycznych niwolumab nie był jeszcze zarejestrowany w niniejszym wskazaniu.

2.1.6.7 Cancer Care Ontario (CCO 2012)

Rekomendowanym postępowaniem w przypadku chorych z odporną postacią choroby lub z nawrotem w przypadku chemiowrażliwości jest ASCT. ASCT jest także możliwe u pacjentów ze stabilną chorobą po terapii ratunkowej. Przeszczep allogeniczny jest zalecany u chemiowrażliwych chorych, jeśli mają syngenetycznego dawcę, po niepowodzeniu ASCT lub gdy nie można pobrać wystarczającej liczby autologicznych komórek macierzystych.²⁸

Brak informacji na temat leczenia niwolumabem wynikający najprawdopodobniej z faktu, iż w czasie publikacji wytycznych niwolumab nie był jeszcze zarejestrowany w niniejszym wskazaniu.

2.1.6.8 Saskatchewan Cancer Agency (SCA 2012)

W przypadku nawrotowej lub odpornej postaci choroby po uprzednim ASCT należy rozważyć brentuksymab lub udział w badaniu klinicznym, jeśli pacjent nie kwalifikuje się do kolejnego ASCT lub przeszczepu allogenicznego.²⁹

Kolejny ASCT jest możliwy w przypadku pacjentów z nawrotem choroby, którzy znajdowali się w remisji przez okres dłuższy niż 5 lat po pierwszym ASCT.²⁹

Pacjenci z nawrotem niekwalifikujący się do przeszczepu mogą być leczeni paliatywnymi schematami chemioterapii ratunkowej.²⁹

Brak informacji na temat leczenia niwolumabem wynikający najprawdopodobniej z faktu, iż w czasie publikacji wytycznych niwolumab nie był jeszcze zarejestrowany w niniejszym wskazaniu.

2.1.6.9 Department of Health and Human Services (HHS 2015)

W przypadku nawrotowej lub odpornej postaci choroby zaleca się HDT/ASCR. Bendamustyna, lenalidomid i ewerolimus również wykazały aktywność w przypadku choroby nawrotowej lub odpornej, jednak schematy te nie były oceniane w ramach RCT. Drugoliniowa RT może być skuteczna u pacjentów w dobrym stanie performatywnym z ograniczonym stadium późnego nawrotu i bez objawów B. Brentuksymab vedotin wykazuje aktywność w przypadku pacjentów z opornymi lub nawrotowymi chłoniakami CD30-pozytywnymi.³⁰

Brak informacji na temat leczenia niwolumabem wynikający najprawdopodobniej z faktu, iż w czasie publikacji wytycznych niwolumab nie był jeszcze zarejestrowany w niniejszym wskazaniu.

2.1.6.10 Servicio de Oncología Médica (SEOM 2015)

Chemioterapia ratunkowa, po której następuje terapia wysokimi dawkami i ASCT jest najlepszą opcją w przypadku większości pacjentów z chorobą nawrotową lub oporną (IB). Brentuksymab vedotin jest preferowaną opcją w przypadku pacjentów z nawrotem po ASCT (IIB).³¹

Brak informacji na temat leczenia niwolumabem wynikający najprawdopodobniej z faktu, iż w czasie publikacji wytycznych niwolumab nie był jeszcze zarejestrowany w niniejszym wskazaniu.

2.1.6.11 Podsumowanie

W Tab. 6 zestawiono przegląd interwencji zawartych w odnalezionych wytycznych, możliwych do zastosowania w populacji zgodnej z wnioskowaną, tj. u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (cHL) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplant*, ASCT) i leczeniu brentuksymabem vedotin.

Tylko w jednych wytycznych – National Comprehensive Cancer Network zidentyfikowano informacje na temat postępowania w populacji zgodnej z wnioskowaną. W pozostałych wytycznych nie odniesiono się do pacjentów z nawrotem lub opornością, u których przeprowadzono już ASCT i zastosowano brentuksymab vedotin.

Ponadto, tylko w jednych wytycznych (również National Comprehensive Cancer Network) zidentyfikowano informacje dotyczące zastosowania analizowanej substancji, tj. niwolumabu.

Brak odniesienia do niwolumabu w większości wytycznych wynika z faktu, iż jest to relatywnie nowa substancja, która została zarejestrowana w analizowanym wskazaniu w ciągu ostatnich miesięcy.

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 (UE). 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 obrotu niwolumabu na terenie Unii Europejskiej to 19 czerwca 2015 roku.

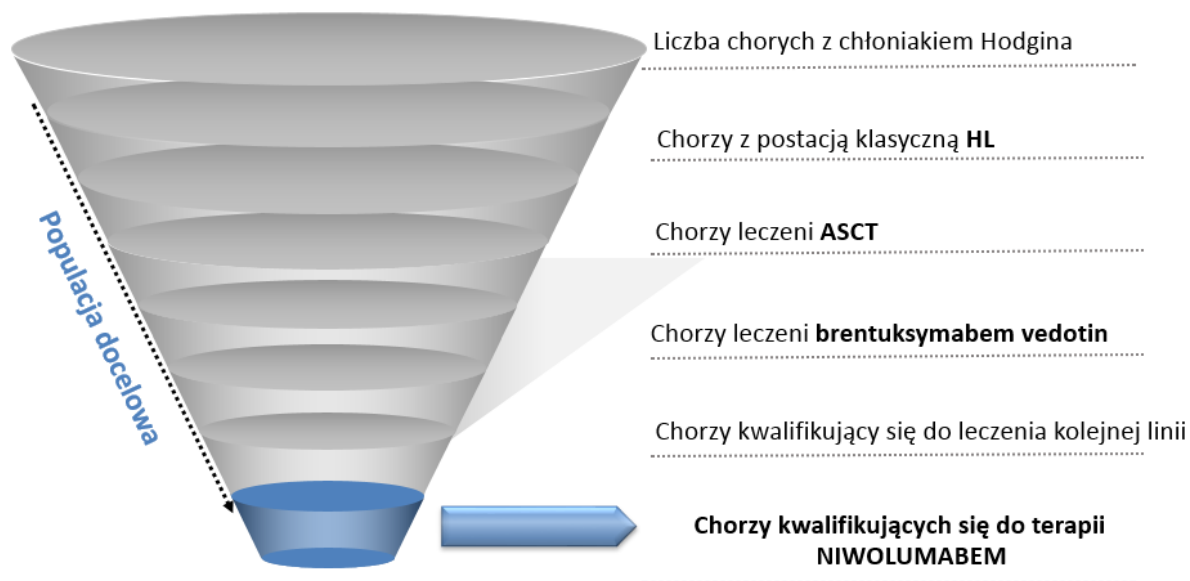
Tab. 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej – choroba nawrotowa lub oporna po ASCT i po brentuksymabie vedotin.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
NCCN 2016	niwolumab

2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową, wskazaną we wniosku stanowią dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (cHL) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplant*, ASCT) i leczeniu brentuksymabem vedotin. Jest to populacja zgodna z tą w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Rys. 5. Diagram obrazujący selekcję pacjentów stanowiących populację docelową.



Populację docelową, wskazaną we wniosku stanowią dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (cHL) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplant*, ASCT) i leczeniu brentuksymabem vedotin (zgodnie z ChPL), spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego, w tym m.in. stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG.

Przejęto, że zasadniczym kryterium włączenia leczenia niwolumabem, a jednocześnie daną którą można określić w sposób bardzo precyzyjny jest liczba chorych, u których wykonano autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku.

Zestawienie liczby autologicznych przeszczepów komórek macierzystych szpiku u chorych z chłoniakiem Hodgkina, z dostępnych źródeł przedstawiono w Tab. 7.

Najniższą liczbę przeszczepów raportowano na podstawie danych NFZ w AWA dla leku BV, dodatkowo są to dane bez wskazania na typ przeszczepu (autologiczny, allogeniczny).

Odnosząc te dane do danych bezpośrednio uzyskanych z centrali NFZ, które dotyczą wyłącznie chorych z chłoniakiem Hodgkina u których wykonano autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku (JGP S21), uznano, że dane bezpośrednie są bardziej wiarygodne i zbliżone do tych raportowanych przez Poltransplant³².

Tab. 7. Zestawienie liczby autologicznych przeszczepów komórek macierzystych szpiku u chorych z chłoniakiem Hodgkina.

	Biuletyn Poltransplantu	Dane NFZ (bezpośrednie)	Dane NFZ z AWA*
2016		55 (dane niepełne)	
2015	116	108	43 (dane niepełne)
2014	109	114	77
2013	125	114	79

* bez wskazania na typ przeszczepu (autologiczny, allogeniczny).

Na podstawie danych z Biuletynu Poltransplantu za okres 2013 można wnioskować, że u około 16% chorych wykonano w danym roku ponowny autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku (liczba chorych z 1 zabiegiem 105, łączna liczba przeszczepów 125). Stąd, dane o liczbie zabiegów z pozostałych lat skorygowano, uzyskując liczebności chorych na chłoniaka Hodgkina, u których wykonano autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku - Tab. 8.

Tab. 8. Zestawienie liczby chorych z chłoniakiem Hodgkina, u których wykonano autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku.

	Biuletyn Poltransplantu	Dane NFZ (bezpośrednie)
2015	97	108
2014	92	114
2013	105	114

Ze względu na brak wyraźnego trendu do dalszych obliczeń przyjęto w scenariuszu podstawowym średnią liczbę chorych ze wszystkich lat z dwóch źródeł danych – 105 chorych.

Odsetki chorych na poszczególnych etapach oszacowań populacji, zużycie zasobów i koszty przyjęto na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego w grupie 5 ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu chłoniaka Hodgkina w Polsce. Ostateczne oszacowania populacji przyjął panel 6 ekspertów klinicznych. Osiągnięto pełen konsensus przy składzie panelu:





Szczegółowe szacowanie populacji docelowej na poszczególnych etapach zobrazowano w poniższej tabeli.

Tab. 9. Szacowanie populacji docelowej – podsumowanie uzyskanych danych.

Liczba chorych z chłoniakiem Hodgkina po przeszczepie ASCT	105*
Odsetek chorych z postacią klasyczną chłoniaka Hodgkina	■
LICZBA chorych z postacią klasyczną chłoniaka Hodgkina po przeszczepie ASCT	■
Odsetek chorych po ASCT, którzy będą leczeni brentuksymabem vedotin (BV)	■
LICZBA chorych po ASCT, którzy będą leczeni brentuksymabem vedotin (BV)	■
Odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia kolejnej linii	■
LICZBA chorych kwalifikujących się do leczenia kolejnej linii	■
Odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia NIVOLUMABEM	■
LICZBA chorych kwalifikujących się do leczenia NIVOLUMABEM	■

*średnia z danych Poltransplantu oraz danych uzyskanych bezpośrednio z NFZ.

Potencjalną populację docelową, wskazaną we wniosku, u których wnioskowana technologia może być zastosowana można przybliżyć na ■ chorych.

3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu Opdivo® w leczeniu chłoniaka Hodgkina została wydana 13.10.2016 r.

Opdivo® w leczeniu chłoniaka Hodgkina został zarejestrowany przez U.S. Food and Drug Administration (FDA) w dniu 17.05.2016 r.

3.1 Charakterystyka interwencji

W Tab. 8 przedstawiono szczegółowe dane dotyczące Opdivo®.

Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Tab. 10. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	OPDIVO 10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Każdy ml koncentratu zawiera 10 mg niwolumabu. Jedna fiolka 4 ml zawiera 40 mg niwolumabu – EAN – 5909991220501. Jedna fiolka 10 ml zawiera 100 mg niwolumabu – EAN – 5909991220518.
Kod ATC i nazwa grupy	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne. kod ATC: L01XC17.
Substancja czynna	Niwolumab.
Wnioskowane wskazanie	Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (cHL) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. <i>autologous stem cell transplant</i> , ASCT) i leczeniu brentuksymabem vedotin. Zalecana dawka produktu leczniczego OPDIVO wynosi 3 mg /kg mc. niwolumabu podawane dożylnie w ciągu 60 minut co 2 tygodnie. Następnie, w drugiej fazie leczenia, stosuje się 3 mg/kg mc. niwolumabu podawanego dożylnie w ciągu 60 minut co 2 tygodnie.
Dawkowanie	Leczenie OPDIVO należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne lub dopóki leczenie jest tolerowane przez pacjenta. Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki. W zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne opóźnienie podania leku lub przerwanie leczenia.
Droga podania	Dożylna.

Mechanizm działania na podstawie ChPL	Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodkowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.
--	---

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 9 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 11. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	19.06.2015, Decyzja Komisji Europejskiej
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>W monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych.</p> <p>W leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.</p> <p>W monoterapii w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.</p> <p>W leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (cHL) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. <i>autologous stem cell transplant</i>, ASCT) i leczeniu brentuksymabem vedotin.</p>
Status leku sierocego	Nie.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

3.1.1.1 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: Sodu cytrynian dwuwodny, sodu chlorek, mannitol (E421), kwas pentetowy (kwas dietylenotriaminopentaoctowy), polisorbitat 80, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), kwas solny (do ustalenia pH), woda do wstrzykiwań.³³

3.1.1.2 Przedawkowanie

Nie stwierdzono przypadków przedawkowania w badaniach klinicznych. W przypadku przedawkowania pacjentów należy uważnie monitorować w celu wykrycia objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych, a w razie potrzeby należy natychmiast zastosować odpowiednie leczenie objawowe.³³

3.1.1.3 Działania niepożądane

Wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg m.c. stosowanego w monoterapii w leczeniu różnych typów nowotworów [CA209066, CA209037, CA209067 (z grupy monoterapii), CA209017, CA209057, CA209063, CA209025, CA209205 i CA209039] wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: uczucie zmęczenia (32%), wysypka (18%), świąd (13%), biegunka (13%) i nudności (13%).³³

Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.).³³

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione poniżej są uporządkowane zgodnie z przyjętą w MedDRA klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Podane częstości obejmują wszystkie stopnie działań niepożądanych i zdefiniowane są następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). Działania niepożądane w obrębie każdej grupy częstości występowania wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 12. Działania niepożądane zgłaszane w związku z niwolumabem.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zakażenia górnych dróg oddechowych	zapalenie płuc ^a , zapalenie oskrzeli	
Łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy)				histiocytarne martwice zapalenie węzłów chłonnych (choroba Kikuchi-Fujimoto)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia ^{a,b}		eozynofilia	
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcja związana z wlewem dożylnym ^c , nadwrażliwość ^c	reakcja anafilaktyczna ^c	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne		niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, hiperglikemia ^c	niewydolność nadnerczy, niedoczynność przysadki, zapalenie przysadki, zapalenie tarczycy, kwasica ketonowa	cukrzyca
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zmniejszenie apetytu	odwodnienie, kwasica metaboliczna	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zapalenie wątroby, zastój żółci	
Zaburzenia układu nerwowego		neuropatia obwodowa, ból głowy, zawroty głowy	polineuropatia, neuropatia pochodzenia autoimmunologicznego (w tym niedowład nerwu twarzowego i nerwu odwodzącego)	zespół Guillain-Barré, demielinizacja, zespół osłabienia mięśniowego
Zaburzenia oka		zespół suchego oka	zapalenie błony naczyniowej oka, niewyraźne widzenie	
Zaburzenia serca			częstoskurcz	arytmia (w tym arytmia komorowa) ^d , migotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie	zapalenie naczyń	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		zapalenie płuc ^{a,c} , duszność ^a , kaszel	wysięk opłucnowy	nacieki w płucach
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności	zapalenie jelita grubego, zapalenie jamy ustnej, wymioty, ból brzucha, zaparcie, suchość w ustach	zapalenie trzustki, zapalenie żołądka	wrzód dwunastnicy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka ^e , świąd	bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie	rumień wielopostaciowy, łuszczyca, trądzik	toksyczna nekroliza naskórka ^{a,f}

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		bóle mięśniowo-szkieletowe ^g , ból stawów, zapalenie stawów	różowaty, pokrzywka polimialgia reumatyczna	miopatia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek ^{a,c}	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	uczucie zmęczenia	gorączka, obrzęk (w tym obrzęk obwodowy)	ból, ból w klatce piersiowej	
Badania diagnostyczne ^b	zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia	zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, hipermagnezemia, hipernatremia, zmniejszenie masy ciała		

^a Notowano przypadki śmiertelne w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych.

^b Częstość wyników laboratoryjnych odzwierciedla liczbę pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego.

^c Notowano przypadki zagrożenia życia w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych.

^d Częstość występowania działań niepożądanych w klasie narządowej zaburzenia serca niezależnie od przyczynowości była większa w grupie otrzymującej niwolumab niż w grupie otrzymującej chemioterapię u chorych na czerniaka przerzutowego leczonych wcześniej inhibitorem CTLA4/BRAF. Częstość

występowania na 100 osobolat ekspozycji wyniosła 9,3 w porównaniu z 0; poważne zdarzenia sercowe wystąpiły u 4,9% pacjentów w grupie otrzymującej niwolumab w porównaniu z 0 w grupie otrzymującej lek wybrany przez badacza. Częstość występowania sercowych zdarzeń niepożądanych była niższa w grupie otrzymującej niwolumab niż w grupie otrzymującej dakarbazynę w populacji chorych na czerniaka przerzutowego uprzednio nieleczonych. Wszystkie zostały uznane przez badaczy za niezwiązane z niwolumabem, z wyjątkiem arytmii (migotanie przedsionków, tachykardia i arytmia komorowa).

^e Wysypka jest złożonym terminem obejmującym wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę rumieniową, wysypkę świądową, wysypkę okołomieszkową, wysypkę plamistą, wysypkę odropodobną, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę grudkowo-żłuszczącą, wysypkę pęcherzykową, wysypkę uogólnioną, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, żłuszczące zapalenie skóry, łuszczycopodobne zapalenie skóry i wysypkę polekową.

^f Zgłoszone z badań nieujętych w analizie zbiorczej danych. Częstość określono biorąc pod uwagę pełny program.

^g Bóle mięśniowo-szkieletowe to złożony termin, który obejmuje bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle szyi, bóle kończyn i bóle kręgosłupa.

3.1.1.4 Monitorowanie stosowania technologii

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.³³

3.1.1.5 Kompetencje personelu

Produkt leczniczy powinien być przygotowywany przez przeszkolony personel, zgodnie z zasadami dobrej praktyki, a w szczególności z zachowaniem zasad aseptyki.³³

3.2 Status refundacyjny w Polsce i w innych krajach

Przegląd decyzji dotyczących refundacji w Polsce i innych krajach dla analizowanej interwencji przeprowadzono z uwzględnieniem nazwy substancji czynnej, jej postaci farmaceutycznej oraz nazwy handlowej. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 01.02.2017 r.

Szczegółowe informacje zidentyfikowane w toku przeszukiwania oraz w oparciu o dane dostarczone przez podmiot odpowiedzialny zobrazowano w poniższej tabeli.

Od 1 lipca 2016 r. niwolumab (Opdivo®) refundowany jest w Polsce w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach programu lekowego B.59. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43).³⁵ Niwolumab (Opdivo®) aktualnie nie jest refundowany w leczeniu chłoniaka Hodgkina.³⁵ W żadnym z krajów niwolumab nie jest refundowany w analizowanym wskazaniu, tj. w chłoniaku Hodgkina.

Tab. 13. Decyzje refundacyjne dla niwolumabu (Opdivo®) w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Kraj	Niedrobnokomórkowy rak płuca		Zaawansowany czerniak	Rak nerkowokomórkowy
	Płaskonabłonkowy	Niepłaskonabłonkowy		
Wielka Brytania	w przygotowaniu	w przygotowaniu	pozytywna (01.2016)	pozytywna (11.2016)
Francja	pozytywna (02.2016)	w przygotowaniu	pozytywna (01.2016)	pozytywna (05.2016)
Niemcy	pozytywna (02.2016)	pozytywna (10.2016)	pozytywna (01.2016)	pozytywna (11.2016)
Włochy	pozytywna (01.2016)	w przygotowaniu	pozytywna (01.2016)	w przygotowaniu
Hiszpania	pozytywna (01.2016)	pozytywna (11.2016)	pozytywna (01.2016)	pozytywna (05.2016)
Holandia	pozytywna (01.2016)	pozytywna (01.2016)	pozytywna (01.2016)	pozytywna
Szwecja	pozytywna (12.2015)	pozytywna (05.2016)	pozytywna (09.2016)	pozytywna (06.2016)
Belgia	pozytywna (01.2016)	pozytywna (01.2016)	pozytywna (01.2016)	pozytywna (03.2016)
Polska	negatywna (07.2016)	w przygotowaniu	pozytywna (01.2016)	w przygotowaniu
Grecja	pozytywna (02.2016)	pozytywna (02.2016)	pozytywna (02.2016)	pozytywna

3.2.1 Warunki refundacji dla leku Opdivo®

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania niwolumabu ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (cHL) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplant, ASCT*) i leczeniu brentuksymabem vedotin, w ramach programu lekowego.

Tab. 14. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> Opdivo 100 mg/10 ml, fiolka 10 ml: ██████████. Opdivo 40 mg/4 ml, fiolka 4 ml: ██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy.
Poziom odpłatności	Bezpłatnie.

Grupa limitowa	1144.0, Niwolumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[Redacted]

Tab. 15. Wnioskowane wskazanie.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (cHL) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. <i>autologous stem cell transplant, ASCT</i>) i leczeniu brentuksymabem vedotin.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[Redacted]
Określenie czasu leczenia niwolumabem	[Redacted]
Kryteria czasowego zawieszenia leczenia niwolumabem	[Redacted]
Kryteria wyłączenia z programu	[Redacted]
Schemat dawkowania i sposób podawania leków	[Redacted]

Badania wykonywane przy kwalifikacji do leczenia	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
Monitorowanie skuteczności leczenia	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
Monitorowanie programu	[Redacted]
	[Redacted]

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla niwolumabu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania niwolumabu ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (cHL) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplant, ASCT*) i leczeniu brentuksymabem vedotin, w ramach programu lekowego.

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych (poprzez utworzenie nowego programu lekowego) dla niwolumabu finansowanego w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

Ze względu na specyfikę schorzenia, jakim są nawrotowe lub oporne chłoniaki Hodgkina i zróżnicowaną odpowiedź na leczenie konkretnymi lekami, skojarzeniami leków lub procedurami, osiągnięcie efektu terapeutycznego u pojedynczego chorego za pomocą jakiegokolwiek terapii jest trudne do przewidzenia. Stąd praktyka i rekomendacje kliniczne wskazują na konieczność poszukiwana właściwych połączeń i sekwencji leczenia. Różnorodność leków stosowanych w tym stanie klinicznym wskazuje, że nie jest uzasadnione łączenie leków w zunifikowane grupy refundacyjne.

W związku z powyższym, wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

Poziom odpłatności

Wnioskodawca wnosi o refundację w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego. Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

Zgodnie z aktualną ustawą refundacyjną (art. 14 ustawy), lek mający udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego albo lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikuje się do kategorii odpłatności *bezpłatny*.³⁴

W związku z powyższym, niwolumab kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu niwolumabu (Opdivo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) dla opakowania zawierającego 40 mg i 100 mg leku

Tab. 16. Wnioskowana cena preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml).

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN*	Cena hurtowa brutto, PLN**	Wysokość limitu finansowania, PLN	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
1 fiol. a 4 ml					0,00
1 fiol. a 10 ml					0,00

* VAT 8%; ** marża hurtowa 5%.

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka. Poniższa propozycja umowy

jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 1 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późniejszymi zmianami).

Wnioskodawca, zobowiązuje się [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 17. Wysokość refundacji preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) - wariant bez RSS.

Parametr	40 mg	100 mg	Komentarz
cena producenta (cena zbytu netto), PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	dane Wnioskodawcy
urzędowa cena zbytu, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	z VAT 8%
cena hurtowa brutto, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	z marżą hurtową 5%
limit finansowania, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	koszt dla NFZ

Tab. 18. Wysokość refundacji preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) - wariant z RSS.

Parametr	40 mg	100 mg	Komentarz
cena producenta (cena zbytu netto), PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.2.3 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla Opdivo®. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>

Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>

Walia – <http://www.awmsg.org/>

Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>

Francja – <http://www.has-sante.fr/>

Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>

Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>

Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>

Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Kanada – <http://www.cadth.ca>

Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>

Norwegia – <http://www.kunnskapscenteret.no/en/publications>

Tab. 19. Rekomendacje refundacyjne dla Opdivo®.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2017	leczenie nawrotowego lub opornego klasycznego chłoniaka Hodgkina	rekomendacja jest w fazie powstawania – przewidywana data publikacji: lipiec 2017
SMC	leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (cHL) po ASCT i leczeniu brentuksymabem vedotin	rekomendacja jest w fazie powstawania – nie podano przewidywanej daty publikacji
AWMSG 2016	leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (cHL) po ASCT i leczeniu brentuksymabem vedotin	odniesienie do procesu oceny leku przez NICE, brak potrzeby niezależnej analizy przez AWMSG
NCPE	-	nie odnaleziono rekomendacji w analizowanym wskazaniu
HAS	-	nie odnaleziono rekomendacji w analizowanym wskazaniu
Zorginstituut Nederland	-	nie odnaleziono rekomendacji w analizowanym wskazaniu
Gemeinsamer Bundesausschuss 2017	leczenie nawrotowego lub opornego klasycznego chłoniaka Hodgkina	rekomendacja jest w fazie powstawania – przewidywana data publikacji: połowa czerwca 2017
IQWiG	-	nie odnaleziono rekomendacji w analizowanym wskazaniu
Australian Government Department of Health	-	nie odnaleziono rekomendacji

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PBAC	-	nie odnaleziono rekomendacji
PHARMAC	-	nie odnaleziono rekomendacji w analizowanym wskazaniu
CADTH	-	nie odnaleziono rekomendacji w analizowanym wskazaniu
SBU	-	nie odnaleziono rekomendacji
KUNNSKAPSENTERET	-	nie odnaleziono rekomendacji

W leczenie nawrotowego lub opornego klasycznego chłoniaka Hodgkina niwolumab jest aktualnie refundowany w:

- Austrii,
- Belgii,
- Holandii,
- Szwecji,
- Grecji.

Rozpoczęte procesy refundacyjnego obejmują: Francję, Niemcy, Włochy, Hiszpanię, Wielką Brytanię, Irlandię, Danię, Finlandię.

3.2.4 Refundowane technologie medyczne

Wykaz technologii opcjonalnych refundowanych we wnioskowanym wskazaniu opracowano w oparciu o opinie ekspertów (konsensu panelu ekspertów, Warszawa styczeń 2017):

Tab. 20. Produkty lecznicze stosowane we wnioskowanym wskazaniu wraz z częstością stosowania – dane na podstawie opinii ekspertów klinicznych.

Schemat terapeutyczny	Częstość stosowania na podstawie danych ankietowych*
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
ŁĄCZNIE	100%

* wartości zaokrąglone do liczb całkowitych.

Schemat najlepszego leczenia podtrzymującego został zdefiniowany w oparciu o opinię ekspertów klinicznych – patrz Aneks 1.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie substancji refundowanych w analizowanym wskazaniu wraz z cenami i poziomem odpłatności (na podstawie Obwieszczenia z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 28 grudnia 2016 r. [Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 133]).³⁵

W kolejnej tabeli przedstawiono aktualną wycenę procedur allo-HSCT (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.^{36,37}

Tab. 21. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
arabinozyd cytozyny							
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
bendamustyna							
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
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

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina – analiza problemu decyzyjnego

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
cisplatyna							
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
deksametazon							
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
etopozyd							
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

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
gemcytabina							
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
karboplatyna							
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

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina – analiza problemu decyzyjnego

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
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
ifosfamid							
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
winorelbina							
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
prednison							
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. 22. Procedury lecznicze (allo-HSCT) 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).

3.3 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.³⁸

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): *Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.*¹

3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Obecnie istnieje program lekowy B.77. Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T), w ramach którego refundowana jest jedna substancja czynna: brentuksymab vedotin.

Do leczenia brentuksymabem w ramach programu kwalifikują się pacjenci z potwierdzonym histologicznie chłoniakiem Hodgkina spełniający poniższe kryteria łącznie:

- 1) Nawrotowy lub oporny na leczenie HL
 - a. po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplantation, ASCT*)
- lub
- b. po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia;
- 2) Potwierdzona histologicznie obecność antygenu CD30;
- 3) Sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- 4) Nieobecność przeciwskażeń do allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych w razie uzyskania odpowiedzi częściowej.

Do leczenia brentuksymabem w ramach programu kwalifikują się pacjenci z potwierdzonym histologicznie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek spełniający poniższe kryteria łącznie:

- 1) Nawrotowy lub oporny na leczenie sALCL;
- 2) Potwierdzona histologicznie obecność antygenu CD30;
- 3) Sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- 4) Nieobecność przeciwskażeń do allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych w razie uzyskania odpowiedzi częściowej.

Trudność w osiągnięciu celu terapeutycznego jest immanentną cechą postaci nawrotowej lub odpornej chłoniaka Hodgkina, stąd w leczeniu dostępne są liczne opcje terapeutyczne i możliwe kombinacje lekowe. Indywidualizacja leczenia i wprowadzenie nowych leków w leczeniu tej choroby daje możliwości dostosowania leczenia, w tym wielolekowych schematów do aktualnych potrzeb terapeutycznych. Należy również wskazać, że szczególnie w postaci lekoopornej nie jest możliwe wskazanie leków uznawanych za najbardziej skuteczne.

Indywidualizacja leczenia skutkuje dowolnymi połączeniami lekowymi, tym samym potencjalnie każda z aktualnie refundowanych substancji czynnych może być teoretycznie komparatorem dla niwolumabu. Niemniej, pacjenci, których obejmuje analizowane wskazanie są po nieskuteczności co najmniej dwóch prób, a najczęściej zastosowano u nich większość dostępnych opcji terapeutycznych, które okazały się nieskuteczne, stąd trudno wskazać komparator, który byłby na tym samym poziomie co niwolumab. Tym samym trudno wskazać komparator dla niwolumabu, który mógłby być w praktyce klinicznej potencjalnie zastępowany przez niwolumab.

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 – zgodnie z danymi uzyskanymi wskutek bezpośredniej komunikacji z Narodowym Funduszem Zdrowia, aktualnie świadczenie o kodzie 03.0000.377.02 Program Lekowy – Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C81 choroba Hodgkina, C84.5 inne i nieokreślone chłoniaki T) zostało sprawozdane na rzecz 32 pacjentów (tj. unikalnych numerów PESEL). Brak jest natomiast dostępnych refundowanych opcji terapeutycznych dla pacjentów, u których leczenie brentuksymabem vedotin okazało się nieskuteczne.

W poniższej tabeli zestawiono schematy terapeutyczne zalecane w wytycznych klinicznych leczenia opornych i nawrotowych chłoniaków Hodgkina (szczegółowe dane i referencje do materiałów źródłowych: rozdz. 2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chłoniaka Hodgkina).

Tab. 23. Zestawienie schematów terapeutycznych zalecanych w wytycznych klinicznych postępowania w opornym lub nawrotowym chłoniaku Hodgkina.

Wytyczne kliniczne	Zalecane schematy terapeutyczne
AHS	<ul style="list-style-type: none"> • GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna), • COPP (cyklofosfamid, onkowin, prokarbazyna, prednizon), • ChlVPP (chlorambucyl, winblastyna, prokarbazyna i prednizolon), • CEPP (cyklofosfamid, etopozyd, prokarbazyna, prednizon lub prednizolon), • winblastyna.
ESMO	<ul style="list-style-type: none"> • Gemcytabina lub bendamustyna i/lub miejscowe RT. • Brentuksymab vedotin.

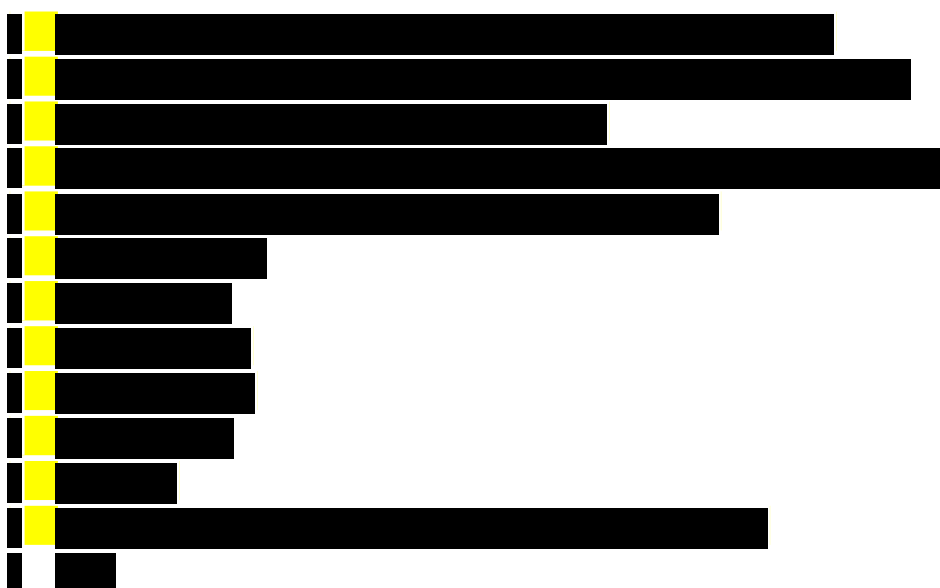
NCCN	<p>Leczenie drugiej lub kolejnej linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brentuksymab vedotin, • C-MOPP (cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon), • DHAP (dekametazon, cisplatyna, cytarabina w wysokich dawkach), • ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina w wysokich dawkach i cisplatyna), • GCD (gemcytabina, karboplatyna, deksametazon), • GVD (gemcytabina, winorelbina, liposomalna doksorubicyna), • ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd), • IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina, prednison), • MINE (etopozyd, ifosfamid, mesna, mitoksantron), • Mini-BEAM (karmustyna, cytarabina, etopozyd, melfalan). <p>Dodatkowe opcje terapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bendamustyna, • ewerolimus, • lenalidomid, • niwolumab, • pembrolizumab.
PTOK	<p>Schematy oparte na cisplatynie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DHAP (cisplatyna, cytarabina, deksametazon), • ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), ASHAP (doksorubicyna, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd), <p>oraz na gemcytabinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina, prednison), • GVD (gemcytabina, winorelbina, pegylowana doksorubicyna), • GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna). <p>U chorych z późnym nawrotem można wykorzystać ponownie leki zastosowane w leczeniu pierwszej linii. Inną opcją jest użycie nowych leków, najlepiej w ramach kontrolowanych badań klinicznych.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brentuksymab vedotin – po niepowodzeniu wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej ASCT.
SEOM	<ul style="list-style-type: none"> • ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd), • GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna), • GVD (gemcytabina, winorelbina, pegylowana doksorubicyna), • GEM-P (gemcytabina, cisplatyna, metylprednizolon), • DHAP (dekametazon, cisplatyna, cytarabina w wysokich dawkach), • ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina w wysokich dawkach i cisplatyna), • mini-BEAM (karmustyna, cytarabina, etopozyd, melfalan).
<p>The Saskatchewan Cancer Agency Paliatywna chemioterapia ratunkowa.</p>	

Wytyczne kliniczne nie wskazują jednoznacznie na konkretne schematy leczenia preferowane w analizowanym wskazaniu. Dobór komparatorów w niniejszej analizie oparty jest na opiniach ekspertów klinicznych zebranych w trakcie panelu ekspertów (Warszawa, styczeń 2017). Lista ekspertów biorących udział w panelu:



A list of experts who participated in the panel, with their names and affiliations redacted with black bars. Each entry is preceded by a small yellow square.

Zgodnie z opinią ekspertów w skład aktualnej praktyki klinicznej w przypadku chorych z populacji docelowej wchodzi następujące leki, schematy leczenia i zabiegi:



A list of treatments, including drugs, treatment schemes, and procedures, with their names redacted with black bars. Each entry is preceded by a small yellow square.

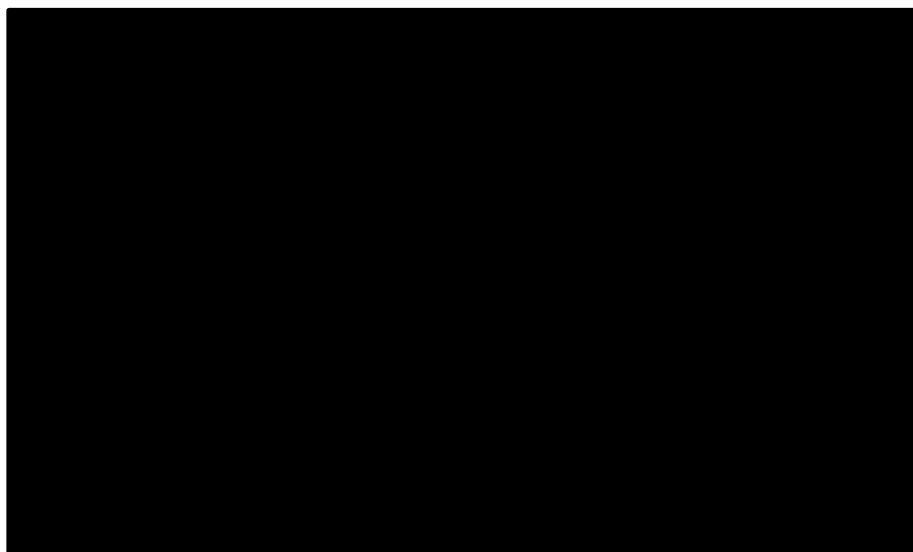
Tab. 24. Odsetki pacjentów stosujące poszczególne schematy leczenia HL – konsensus ekspertów klinicznych.

Lek/schemat	Odsetek pacjentów
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
ŁĄCZNIE	100%*

[REDACTED]

Dla przejrzystości analizy uproszczono powyżej wskazany zestaw opcji terapeutycznych do najczęstszych schematów leczenia wykorzystywane w leczeniu cHL (>5%) - patrz rysunek poniżej.

Rys. 6. Najczęstsze schematy leczenia wykorzystywane w leczeniu cHL – konsensus ekspertów klinicznych.



[REDACTED]

Jednocześnie eksperci wskazali, że w praktyce klinicznej niwolumab będzie zastępował zarówno chemioterapię ratunkową jak i powodował rezygnację z allo-HSCT (patrz rysunek poniżej). W docelowej strukturze rynku (II rok), niwolumab będzie [REDACTED] [REDACTED] chorych aktualnie leczonych standardowo będzie korzystało z nowoczesnego leczenia niwolumabem.

Rys. 7. Przejęcie terapii przez niwolumab.



3.3.2 Rekomendacje refundacyjne – wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Wymienione wyżej schematy leczenia nie były wcześniej przedmiotem oceny technologii medycznej wykonywanej przez AOTMiT.

3.4 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji,¹ zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint, clinically relevant endpoint, patient important outcome, patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodnie z wytycznymi EMA³⁹ dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych, do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby/przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival, DFS*).

W wyjątkowych przypadkach pierwszorzędowymi punktami końcowymi mogą być: czas do progresji choroby (ang. *time to progression, TTP*) lub czas do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure, TTF*), kontrola objawów, czas do progresji objawowej (ang. *time to symptomatic tumour progression, TTSP*). Niezależnie od wyboru pierwszorzędowego punktu końcowego (OS lub PFS), powinny być raportowane: odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate, ORR*; tj. odsetek chorych, u których obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź) i odsetek stabilizacji nowotworu (np. w 3. i 6. m-cu). Jako dodatkowe punkty końcowe w przypadku paliatywnego leczenia, przydatna jest ocena jakości życia zależnej od zdrowia lub samooceny wyników leczenia przez pacjenta.

Zgodnie z załącznikiem do wspomnianych wytycznych EMA, dotyczących konkretnych nowotworów, w badaniach wstępnych obiektywna odpowiedź na leczenie może być akceptowalnym punktem końcowym we wczesnej ocenie leku, pomimo że mała częstość odpowiedzi na leczenie może powodować niedoszacowanie rzeczywistych korzyści

klinicznych wynikających ze stosowania danego leku. W związku z tym, inne punkty końcowe pokazujące korzyści kliniczne oraz kontrolę paliatywną (kontrola bólu, utrata masy ciała, stan sprawności) powinny zostać uwzględnione w badaniu. Prognostyczne i predykcyjne markery molekularne i mechanizmy oporności powinny być aktywnie badane. W przypadku badań podtrzymujących w porównaniu do placebo/BSC, rekomendowanym punktem końcowym jest OS.

Zgodnie z wytycznymi FDA z 2007 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapiach biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą:⁴⁰

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS; konieczna randomizacja, niekonieczne zaślepienia badania);
- wyniki końcowe dotyczące objawów (samoocena wyników leczenia przez pacjenta, ang. *patient-reported outcomes*, PROs; badania randomizowane zaślepienie),
- przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie);
- odsetek odpowiedzi obiektywnych (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- odpowiedź całkowita (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- przeżycie wolne od progresji choroby (w tym od zgonu, ang. *progression-free survival*, PFS) lub czas do progresji (ang. *time to progression*, TTP; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie).

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych, ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*);
- odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*);
- najlepsza odpowiedź (ang. *best overall response*):
 - całkowita remisja (ang. *complete remission*);
 - częściowa remisja (ang. *partial remission*);
 - stabilizacja choroby (ang. *stable disease*);
 - progresja choroby (ang. *progressive disease*);
- przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*);

- jakość życia zależna od zdrowia (ang. *health-related quality of life*).

W zakresie bezpieczeństwa i tolerancji oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych 1.–4. stopnia nasilenia, w tym zdarzenia niepożądane z każdej przyczyny, poważne zdarzenia niepożądane z każdej przyczyny oraz zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem.

3.5 Rodzaj i jakość dowodów


Do analizy klinicznej będą włączane opracowania pierwotne (ze względu na bardzo wąsko zdefiniowaną populację nie ograniczono opracowań pierwotnych wyłącznie do randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną) oraz opracowania wtórne, spełniające kryteria przeglądów systematycznych.

4 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (cHL) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplant, ASCT*) i leczeniu brentuksymabem vedotin.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 25. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (cHL) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. <i>autologous stem cell transplant, ASCT</i>) i leczeniu brentuksymabem vedotin.
Interwencja (I)	niwolumab (Opdivo®, BMS).
Komparator (C)	aktualna praktyka kliniczna w Polsce wskazana przez ekspertów klinicznych, tj.: 
Efekty zdrowotne (O)	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>); • odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. <i>objective response rate</i>); • najlepsza odpowiedź (ang. <i>best overall response</i>): <ul style="list-style-type: none"> ○ całkowita remisja (ang. <i>complete remission</i>); ○ częściowa remisja (ang. <i>partial remission</i>); ○ stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i>); ○ progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>); • przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>); • jakość życia zależna od zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i>). <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane z jakiegokolwiek przyczyny: <ul style="list-style-type: none"> ○ 1-2. stopnia; ○ 3. stopnia; ○ 4. stopnia; • poważne zdarzenia niepożądane z jakiegokolwiek przyczyny; • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

Aneks 1. Najlepsze leczenie podtrzymujące

Tab. 26. Badania wykonywane u chorego w okresie po progresji choroby w czasie 4 tyg. (najlepsza terapia wspomagająca/leczenie objawowe).

Kategoria	Świadczenie	Liczba wizyt/badań	Odsetek chorych
Świadczenia specjalistyczne	Badanie lekarskie	█	█
Badania kosztochłonne	Tomografia komputerowa	█	█

Tab. 27. Hospitalizacje i zabiegi wykonywane u chorego w okresie po progresji choroby w czasie 4 tyg. (najlepsza terapia wspomagająca/leczenie objawowe).

Kategoria	Grupa JGP, grupa zabiegów, kategoria NFZ	Średnia liczba zabiegów*	Odsetek chorych
Radioterapia paliatywna kości	█	█	█
	█		
	█		
Radioterapia paliatywna klatki piersiowej	█	█	█
	█		
	█		

Tab. 28. Leki stosowane u chorego w okresie po progresji choroby w czasie 4 tyg. (najlepsza terapia wspomagająca/leczenie objawowe).

Kategoria	Preparat	Dawka dobową	Długość leczenia	Odsetek chorych
Leki przeciwbólowe	█	█	█	█
	█			
	█	█	█	█
	█	█	█	█
	█	█	█	█
	█	█	█	█
	█	█	█	█
	█	█	█	█
Glikokortykosteroidy	█	█	█	█
	█	█	█	█
Leki przeciwwymiotne	█	█	█	█
	█		█	
Leki przeciwzakrzepowe	█	█	█	█
	█	█	█	█

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	9
Tab. 2. Ocena stopnia zaawansowania klinicznego.	12
Tab. 3. Liczba osób leczonych z rozpoznaniem C81 (chłoniak Hodgkina) – dane NFZ za AOTMiT.	19
Tab. 4. Zestawienie liczby autologicznych przeszczepów komórek macierzystych szpiku u chorych z chłoniakiem Hodgkina.	20
Tab. 5. Rozpowszechnienie chłoniaka Hodgkina w Stanach Zjednoczonych – publikacja Lin 2017.	20
Tab. 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej – choroba nawrotowa lub oporna po ASCT i po brentuksymabie vedotin.	30
Tab. 7. Szacowanie populacji docelowej – podsumowanie uzyskanych danych.	33
Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	34
Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	35
Tab. 10. Działania niepożądane zgłaszane w związku z niwolumabem.	36
Tab. 11. Decyzje refundacyjne dla niwolumabu (Opdivo®) w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.	40
Tab. 12. Wnioskowany sposób finansowania.	40
Tab. 13. Wnioskowane wskazanie.	41
Tab. 14. Wnioskowana cena preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml).	43
Tab. 15. Wysokość refundacji preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) – wariant bez RSS.	44
Tab. 16. Wysokość refundacji preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) - wariant z RSS.	44
Tab. 17. Rekomendacje refundacyjne dla Opdivo®.	45
Tab. 18. Produkty lecznicze stosowane we wnioskowanym wskazaniu wraz z częstością stosowania – dane na podstawie opinii ekspertów klinicznych.	47
Tab. 19. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu.	48
Tab. 20. Procedury lecznicze (allo-HSCT) refundowane we wnioskowanym wskazaniu.	52
Tab. 21. Zestawienie schematów terapeutycznych zalecanych w wytycznych klinicznych postępowania w opornym lub nawrotowym chłoniaku Hodgkina.	54
Tab. 22. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	62
Tab. 23. Badania wykonywane u chorego w okresie po progresji choroby w czasie 4 tyg. (najlepsza terapia wspomagająca/leczenie objawowe).	63
Tab. 24. Hospitalizacje i zabiegi wykonywane u chorego w okresie po progresji choroby w czasie 4 tyg. (najlepsza terapia wspomagająca/leczenie objawowe).	63
Tab. 25. Leki stosowane u chorego w okresie po progresji choroby w czasie 4 tyg. (najlepsza terapia wspomagająca/leczenie objawowe).	63

Spis rysunków

Rys. 1. Zapadalność na chłoniaki Hodgkina – raport GLOBOCAN 2012.....	17
Rys. 2. Rozpowszechnienie chłoniaków Hodgkina – raport GLOBOCAN 2012.....	18
Rys. 3. Śmiertelność z powodu chłoniaków Hodgkina – raport GLOBOCAN 2012.....	18
Rys. 4. Zachorowania na chłoniaka Hodgkina (C81) – dane Krajowego Rejestru Nowotworów z lat 1999-2013.	19
Rys. 5. Diagram obrazujący selekcję pacjentów stanowiących populację docelową.....	31
Rys. 6. Najczęstsze schematy leczenia wykorzystywane w leczeniu HL – konsensus ekspertów klinicznych.....	57
Rys. 7. Przejęcie terapii przez niwolumab.....	58

Piśmiennictwo

- ¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016. http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf [dostęp 13.01.2017].
- ² Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2016. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.
- ³ Wróbel T. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – Chłoniak Hodgkina, 2013 r.
- ⁴ <http://www.nhs.uk/ipgmedia/national/Lymphoma%20Association/Assets/UnderstandingthelassificationofHodgkinlymphoma.pdf> [dostęp 01.02.2017]
- ⁵ Macalalad AR, McAuliffe M, Yang H, et al. The epidemiology and targeted therapies for relapsed and refractory CD30+ lymphomas. Current Medical Research and Opinion. 2015; 31(3):537-545. DOI: 10.1185/03007995.2015.1008131
- ⁶ American Cancer Society. Detailed Guide for Hodgkin Lymphoma. <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003105-pdf.pdf> [dostęp: 01.02.2017]
- ⁷ National Cancer Institute. SEER Stat Fact Sheets . <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html> [dostęp: 13.01.2017]
- ⁸ WHO mortality database. 2013 r. <http://www-dep.iarc.fr/WHODb/WHODb.htm> [dostęp 13.01.2017]
- ⁹ Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl/chloniak-hodgkina-c81/> [dostęp: 13.01.2017]
- ¹⁰ GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 <http://globocan.iarc.fr/Pages/online.aspx> [dostęp: 19.01.2017].
- ¹¹ Epidemiology of relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: A review of the literature and evidence synthesis. Version 3.0. 23 August 2016.
- ¹² Krajowy Rejestr Nowotworów: <http://onkologia.org.pl/chloniak-hodgkina-c81/> [dostęp: 17.01.2017].
- ¹³ Raport KRN: http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor [dostęp: 17.01.2017].
- ¹⁴ Red. Czerwiński J. Poltransplant Biuletyn Informacyjny. Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego. Transplantacji Poltransplant. http://poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2016_www.pdf
- ¹⁵ 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.

- ¹⁶ Kaloyannidis P, Voutiadou G, Baltadakis I, et al. Outcomes of Hodgkin's lymphoma patients with relapse or progression following autologous hematopoietic cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2012;18(3):451-457.
- ¹⁷ Cheah CY, Chihara D, Horowitz S, et al. Patients with classical Hodgkin lymphoma experiencing disease progression after treatment with brentuximab vedotin have poor outcomes. *Ann Oncol*. 2016;27(7):1317-1323.
- ¹⁸ Aleman BMP, van Leeuwen FE. Are We Improving the Long-Term Burden of Hodgkin's Lymphoma Patients with Modern Treatment? *Hematol Oncol Clin N Am*. 2007;21:961-975
- ¹⁹ Bradley CJ, Yabroff KR, Dahman B, Feuer EJ, Mariotto A, Brown ML. Productivity Costs of Cancer Mortality in the United States: 2000-2020. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(24):1763-1770. doi:10.1093/jnci/djn384.
- ²⁰ Raport IHME. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp: 24.01.2017].
- ²¹ Macioch T, Hermanowski T. The indirect costs of cancer-related absenteeism in the workplace in Poland. *J Occup Environ Med*. 2011 Dec;53(12):1472-7.
- ²² AOTMiT. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Adcetris (brentuksymab vedotin) w ramach programu lekowego we wskazaniu: Leczenie chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T). Analiza weryfikacyjna nr AOTMiT-OT-4351-39/2015. Data ukończenia: 16.10.2015.
- ²³ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Hodgkin Lymphoma. Version 3.2016 – June 21, 2016 [dostęp: 01.02.2017].
- ²⁴ Alberta Health Services. CLINICAL PRACTICE GUIDELINE LYHE-002 Version 10. Lymphoma. Effective Date: April 2016 [dostęp: 01.02.2017].
- ²⁵ Eichenauer DA, Engert A, André M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, Ladetto M; ESMO Guidelines Working Group.. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii70-5 [dostęp: 01.02.2017].
- ²⁶ Collins GP, Parker AN, Pocock C, Kayani I, Sureda A, Illidge T, Ardesna K, Linch DC, Peggs KS; British Committee for Standards in Haematology.; British Society of Blood and Marrow Transplantation.. Guideline on the management of primary resistant and relapsed classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2014 Jan;164(1):39-52 [dostęp: 01.02.2017].
- ²⁷ Hodgkin Lymphom. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten. Version 1.0, Februar 2013. AWMF Registernummer: 018/0290L [dostęp: 01.02.2017].
- ²⁸ C.T. Kouroukis, R.B. Rumble, J. Kuruvilla, M. Crump, J. Herst, and C. Hamm. Recommendation Report SCT-4. A Quality Initiative of the Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO). Stem Cell Transplantation in Lymphoma. Report Date: December 13, 2012 [dostęp: 01.02.2017].
- ²⁹ Saskatchewan Cancer Agency. Hodgkin's Lymphoma Cancer Guidelines. Approved January 2012 [dostęp: 01.02.2017].

- ³⁰ Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Aoun P, Bello CM, Benitez CM, Bierman PJ, Blum KA, Chen R, Dabaja B, Forero A, Gordon LI, Hernandez-Ilizaliturri FJ, Hochberg EP, Huang J, Johnston PB, Khan N, Maloney DG, Mauch PM, Metzger M, Moore JO, Morgan D, Moskowitz CH, Mulrone C, Poppe M, Rabinovitch R, Seropian S, Tsien C, Winter JN, Yahalom J, Burns JL, Sundar H; National comprehensive cancer network. Hodgkin lymphoma, version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015 May;13(5):554-86 [dostęp: 01.02.2016].
- ³¹ Rueda Domínguez A, Alfaro Lizaso J, de la Cruz Merino L, Gumá I Padró J, Quero Blanco C, Gómez Codina J, Llanos Muñoz M, Martínez Banaclocha N, Rodríguez Abreu D, Provencio Pulla M. SEOM clinical guidelines for the treatment of Hodgkin's lymphoma. *Clin Transl Oncol*. 2015 Dec;17(12):1005-13. doi: 10.1007/s12094-015-1429-1 [dostęp: 01.02.2016].
- ³² Red. Czerwiński J. Poltransplant Biuletyn Informacyjny. Centrum Organizacyjno-Koordinacyjne. Transplantacji Poltransplant. http://poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2016_www.pdf
- ³³ Charakterystyka produktu leczniczego Opdivo: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf [dostęp: 16.01.2017].
- ³⁴ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. *Dz.U.* 2011 nr 122 poz. 696. <http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> [dostęp 18.01.2017].
- ³⁵ Obwieszczenie z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 28 grudnia 2016 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].
- ³⁶ 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].
- ³⁷ Sprawozdania JGP. Katalog 1a z 2015 roku. <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx> [dostęp 25.01.2017].
- ³⁸ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. *Dz. U.* nr 12, poz. 388.
- ³⁹ European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 13 December 2012.
- ⁴⁰ Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007.