



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku OPDIVO (nivolumab)**  
**we wskazaniu:**

stosowany w ramach programu lekowego *„Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81)”*

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.20.2017

Data ukończenia: 30 czerwca 2017

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADRs</b>	działania niepożądane (ang. <i>adverse drug reactions</i> )
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>allo-HSCT</b>	allogeniczny przeszczep komórek macierzystych szpiku (ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i> )
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ASCT</b>	autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku (ang. <i>autologous stem cell transplant</i> )
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>cHL</b>	klasyczna postać chłoniaka Hodgkina
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CT</b>	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i> )
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility analysis</i> )
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility ratio</i> )
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DALYs</b>	lata życia skorygowane o niepełnosprawność (ang. <i>Disability-Adjusted Life Years</i> )
<b>DDD</b>	określona dawka dobowo / dzienna dawka leku (ang. <i>defined daily dose</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (U.S. Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HDT</b>	chemioterapia wysokodawkowa (ang. <i>high-dose therapy</i> )
<b>HL</b>	chłoniak Hodgkina
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. <i>incremental cost effectiveness ratio</i> )
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost utility ratio</i> )
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
<b>LPP</b>	leki przeciwpadaczkowe
<b>LY</b>	lata życia (ang. <i>life years</i> )
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i> )

<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NCIC</b>	National Cancer Institute Canada
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i> )
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i> )
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PET</b>	pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>positron emission tomography</i> )
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PICO(S)</b>	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparator, outcome, study type</i> )
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> )
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i> )
<b>RB</b>	korzyść względna (ang. <i>relative benefit</i> )
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. <i>relative risk, risk ratio</i> )
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
<b>WDS</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	9
3.1.1. Informacje podstawowe .....	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	10
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	11
3.2. Problem zdrowotny .....	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	18
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	19
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>21</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	22
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	24
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	27
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	28
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	29
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	29
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności nivolumabu .....	29
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	34
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	39
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	39
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	39

---

4.3.	Komentarz Agencji .....	40
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>41</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	41
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	41
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	42
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	45
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	45
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	46
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	46
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	50
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	51
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	53
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	53
5.4.	Komentarz Agencji .....	54
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>55</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	55
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	55
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	56
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	56
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	58
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	59
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	60
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	61
6.4.	Komentarz Agencji .....	61
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>63</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>64</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>65</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>66</b>
<b>11.</b>	<b>Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów .....</b>	<b>67</b>
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych .....	67
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów .....	67
<b>12.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>68</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>72</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>73</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

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

28.04.2017  
PLR.4600.163.2017.8.MK  
PLR.4600.164.2017.8.MK

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

---

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - **Opdivo (nivolumab)**, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka a 4 ml, EAN 5909991220501;
  - **Opdivo (nivolumab)**, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka a 10 ml, EAN 5909991220518.

- Wnioskowane wskazanie:

stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81)”

---

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

---

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

---

Proponowana cena zbytu netto:

- **Opdivo (nivolumab)**, 10 mg/ml, 1 fiolka a 4 ml - ████████ PLN
- **Opdivo (nivolumab)**, 10 mg/ml, 1 fiolka a 10 ml - ████████ PLN

---

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

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

---

Podmiot odpowiedzialny

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Wielka Brytania

---

Wnioskodawca

Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.  
Al. Armii Ludowej 26,  
00-609 Warszawa, Polska





### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<b>Opdivo (nivolumab)</b> , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiołka a 4 ml, EAN 5909991220501; <b>Opdivo (nivolumab)</b> , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiołka a 10 ml, EAN 5909991220518.
<b>Kod ATC</b>	L01XC17 (Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne)
<b>Substancja czynna</b>	Niwolumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (cHL) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin.
<b>Dawkowanie</b>	<i>OPDIVO w monoterapii</i> Zalecana dawka produktu leczniczego OPDIVO wynosi 3 mg/kg mc. niwolumabu podawane dożylnie w ciągu 60 minut co 2 tygodnie. Leczenie OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne lub dopóki leczenie jest tolerowane przez pacjenta. OPDIVO lub OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem należy trwale odstawić w przypadku: • działań niepożądanych stopnia 4. lub nawracających stopnia 3.; • utrzymujących się działań niepożądanych stopnia 2. lub 3. pomimo modyfikacji leczenia. Pacjenci leczeni produktem leczniczym OPDIVO muszą otrzymać "Kartę ostrzeżeń dla pacjenta" i zostać poinformowani o ryzyku związanym ze stosowaniem produktu leczniczego OPDIVO (patrz również ulotka dla pacjenta).
<b>Droga podania</b>	<u>Sposób podawania</u> Produkt leczniczy OPDIVO jest przeznaczony tylko do stosowania dożylnego. Należy go podawać we wlewie dożylnym w czasie 60 minut. Wlew należy podawać w linii infuzyjnej przez sterylny, niepirogenny filtr o małym stopniu wiązania białka, o średnicy porów 0,2-1,2 µm. Nie można podawać produktu leczniczego OPDIVO w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie. Całkowitą wymaganą dawkę produktu leczniczego OPDIVO można podać bezpośrednio w postaci roztworu 10 mg/ml lub roztwór ten można rozcieńczyć nawet do stężenia 1 mg/ml roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	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.

Źródło: ChPL Opdivo

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 czerwca 2015
---	---



### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	„Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81)”
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<p><b>Kryteria kwalifikacji:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak Hodgkina potwierdzony badaniem histopatologicznym             <ol style="list-style-type: none"> <li>po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szp ku (ang. autologous stem cell transplantation, ASCT) i</li> <li>po leczeniu brentuksymabem vedotin;</li> </ol> </li> <li>wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG;</li> <li>wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek;</li> <li>brak aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu I, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy, bielactwa.</li> </ol> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	Czas leczenia w programie określa lekarz. Leczenie należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne lub dopóki leczenie jest tolerowane przez pacjenta.
<b>Kryteria czasowego zawieszenia leczenia niwolumabem</b>	Zgodnie z opisem w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Podawanie niwolumabu można wznowić w przypadku całkowitego ustąpienia działania niepożądanego lub zmniejszenia stopnia nasilenia do stopnia 1.
<b>Kryteria wyłączenia z udziału w programie</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Progresja choroby;</li> <li>Nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą;</li> <li>wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia w stopniu powyżej 3 według kryteriów CTC (ang. <i>Common Toxicity Criteria</i>);</li> <li>Kobiety w wieku rozrodczym, które nie chcą lub nie są w stanie stosować dopuszczalnej metody antykoncepcji w celu uniknięcia ciąży przez cały okres leczenia oraz przez 5 miesięcy po jego zakończeniu;</li> <li>Kobiety w ciąży lub karmiące piersią.</li> </ol>

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Treść wskazania refundacyjnego jest zgodna ze wskazaniem zarejestrowanym i dotyczy pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepu komórek macierzystych i brentuksymabu vedotin.

Sekwencję leczenia chłoniaka Hodgkina w warunkach polskiej praktyki klinicznej determinują zapisy programu lekowego dotyczącego leczenia pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarniczym CD30+ przy wykorzystaniu substancji czynnej brentuksymab vedotin (załącznik B.77 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T”). Zgodnie z kryteriami włączenia do wyżej wymienionego programu lekowego, do leczenia brentuksymabem vedotin kwalifikują się pacjenci m. in. po niepowodzeniu autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia). W konsekwencji powyższych zapisów i kryteriów włączenia do uzgodnionego programu lekowego, do leczenia niwolumabem kwalifikować będą się pacjenci po niepowodzeniu leczenia brentuksymabem vedotin stosowanym po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (auto-ASCT).

Wnioskowany poziom odpłatności jest zgodny z wybraną kategorią refundacyjną (lek dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu obejmują utworzenie nowej grupy limitowej.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją są zgodne z zapisami ustawy o refundacji, a zaproponowane instrumenty podziału ryzyka są możliwe do wprowadzenia w warunkach polskich.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Chłoniak Hodgkina (ang. Hodgkin Lymphoma/HL, Hodgkin Disease/HD, chłoniaka ziarnicy, ziarnica złośliwa, ICD10: C81) jest chorobą nowotworową układu chłonnego. Charakteryzuje się obecnością olbrzymich nowotworowych komórek Reed-Sternberga o wielopłatowym jądrze oraz dużych jednojądrzastych komórek Hodgkina, które indukują odczynową proliferację między innymi limfocytów, monocytów, histiocytów i makrofagów tworzących nacieki ziarnicy (stąd dawna nazwa ziarnica złośliwa).

[Źródło: PTOK 2013]

### Klasyfikacja

Zgodnie z nową klasyfikacją WHO z 2008 r. chłoniak Hodgkina dzieli się na dwie zasadnicze grupy:

1. Chłoniak Hodgkina guzkowy z przewagą limfocytów (*nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma* - NLPHL)
2. Klasyczny chłoniak Hodgkina (*classical Hodgkin lymphoma* – CHL), który dzieli się na cztery podtypy:
  - chłoniak Hodgkina, stwardnienie guzkowe (*nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma* – NSCHL),
  - klasyczny chłoniak Hodgkina, postać mieszana (*mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma* – MCCHL),
  - klasyczny chłoniak Hodgkina, bogaty w limfocyty (*lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma* LRCHL),
  - klasyczny chłoniak Hodgkina z deplecją limfocytów (*lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma* LDCHL)

NLPHL i CHL różnią się obrazem klinicznym. NLPHL stanowi ok. 5% wszystkich przypadków HL. Objawia się powiększeniem nielicznych i z reguły powierzchownych grup węzłów chłonnych, najczęściej szyjnych, pachowych i pachwinowych, zwykle bez zajęcia narządów pozawęzłowych i brakiem objawów. Przebieg choroby jest powolny. Szerzenie się następuje nie jak w CHL, lecz „przypadkowo” na rozmaite węzły. Rokowanie jest dobre, mimo pojawiania się częstych wznów, które dobrze odpowiadają na leczenie. NLPHL cechuje się budową guzkową lub guzkową i rozlaną.

CHL stanowi ok. 95% wszystkich przypadków HL. Wykazuje dwa szczyty zachorowań – jeden w wieku 15 do 35 lat i drugi w późniejszym okresie życia, głównie w siódmej dekadzie życia. Choroba zajmuje węzły chłonne, głównie szyjne i nadobojczykowe. Szerzy się do sąsiednich węzłów. Rokowanie jest gorsze niż w przypadku NLPHL, 5-letnie przeżycie ogólnie wynosi ok. 70–80%.

[Źródło: Poniatowska-Broniek 2008]

### Postać oporna i nawrotowa chłoniaka Hodgkina

W definiowaniu ocen odpowiedzi na leczenie chłoniaka Hodgkina (HL) kryteria z Lugano rekomendują użycie badania tomografii komputerowej w skojarzeniu z pozytonową tomografią emisyjną (PET/TK), które należy wykonywać w trakcie leczenia (tzw. wczesne badanie PET/TK) i po jego zakończeniu (badanie końcowe PET/TK). Kryteria z Lugano wyróżniają całkowitą remisję metaboliczną (*complete metabolic response*; CRM), częściową remisję metaboliczną (*partial metabolic response*; PMR) oraz stabilizację lub progresję metaboliczną.

W ocenie odpowiedzi metabolicznej wykorzystywana jest skala z Deauville

**Tabela 5. Klasyfikacja wychwytu znacznika w PET-TK – kryteria Deauville**

Stopień	Wychwyty znacznika	Interpretacja
1	brak wychwyty	badanie negatywne
2	wychwyty < wychwyty znacznika narządów śródpiersia	badanie negatywne
3	Wychwyty znacznika > wychwyty znacznika narządów śródpiersia i < wychwyty w wątrobie	badanie niepewne*
4	wychwyty nieznacznie większy niż wychwyty wątroby, w dowolnej lokalizacji	badanie dodatnie
5	znaczący wzrost wychwyty w dowolnej lokalizacji i/lub nowa lokalizacja wychwyty	badanie dodatnie
* u chorych z postacią zaawansowaną stopień 3. nie upoważnia do eskalacji leczenia, u chorych z postacią wczesną upoważnia		

Z klinicznego punktu widzenia można wyróżnić trzy rodzaje rozwoju oporności na leczenie:

1. Pierwotna oporność. Zwyczajowo przyjęta definicja pierwotnej oporności na leczenie obejmuje trzy sytuacje:
  - chorobę metabolicznie progresywną lub stabilną w trakcie leczenia pierwszej linii lub

- nieuzyskanie CMR na zakończenie leczenia, lub
- wznowę metaboliczną w ciągu 3 miesięcy od zakończenia leczenia.

Chorobę progresywną (progressive disease; PD) definiuje się zgodnie z kryteriami z Lugano jako progresję metaboliczną, czyli pojawienie się w badaniu PET/TK w trakcie lub po zakończeniu leczenia nowych ognisk przy utrzymywaniu się znacznego wychwytu (punktacja z Deauville równa 4 lub 5) w zmianach wyjściowo zajętych lub zwiększenie się wychwytu znacznika w porównaniu z wyjściowym badaniem PET/TK. Z kolei choroba stabilna (stable disease; SD) definiowana jest przy utrzymywaniu się w badaniu PET/TK w trakcie lub po zakończeniu leczenia ognisk o podobnej intensywności wychwytu znacznika w zmianach wyjściowo zajętych, jak w badaniu wyjściowym. Częściowa metaboliczna odpowiedź występuje przy utrzymywaniu się aktywności metabolicznej w przetrwałych zmianach powyżej aktywności metabolicznej wątroby (punktacja z Deauville równa 4 lub 5), ale jednocześnie spadku wychwytu znacznika w stosunku do badania wyjściowego. Wielkość ocenianych przetrwałych zmian nie ma znaczenia. Wznowę metaboliczną choroby definiuje się jako ponowne pojawienie się wychwytu o punktacji z Deauville 4 lub 5 w wyjściowo zajętych zmianach po zakończeniu leczenia, po którym uzyskano całkowitej remisję metaboliczną (complete metabolic response; CMR, punktacja z Deauville 1–3).

2. Nawrót wczesny choroby po osiągnięciu CMR. Definiowany jest jako pojawienie się aktywności metabolicznej (punktacja z Deauville 4 i 5) w zmianach wyjściowo zajętych w okresie >3 miesiące, ale <12 miesięcy od zakończenia leczenia potwierdzonego uzyskaniem CMR.

3. Nawrót późny, który definiowany jest jako pojawienie się aktywności metabolicznej (punktacja z Deauville 4 i 5) w zmianach wyjściowo zajętych w okresie >12 miesięcy od zakończenia leczenia potwierdzonego uzyskaniem CMR.

[Źródło: Zaucha 2015]

## Epidemiologia

Chłoniak Hodgkina należy do stosunkowo rzadkich nowotworów. W Polsce rejestruje się rocznie około 800-1000 nowych zachorowań (15% wszystkich chłoniaków), co stanowi około 0,7% wszystkich nowotworów. Wskaźniki zachorowalności (na 100 000 ludności) wynoszą 2,1 dla mężczyzn i 1,9 dla kobiet, a wskaźniki umieralności odpowiednio 1,1 i 0,9. W krajach wysoko rozwiniętych najwięcej zachorowań występuje między 25. i 30. oraz 50. i 55. rokiem życia. W krajach nisko rozwiniętych ogólna zachorowalność jest niższa i nie wykazuje korelacji z wiekiem chorych, a także występuje więcej zachorowań u dzieci płci męskiej i młodocianych poniżej 15. roku życia.

- Epidemiologia klasycznego chłoniaka Hodgkina

NSCHL – klasyczny chłoniak Hodgkina, stwardnienie guzkowe, stanowi ok. 75% wszystkich rozpoznań CHL w Europie i w USA. Rozwijają się głównie u młodych dorosłych ze szczytem zachorowań między 15 a 34 rokiem życia, nieco częściej u kobiet.

MCCHL – klasyczny chłoniak Hodgkina, postać mieszana, stanowi ok. 20–25% wszystkich rozpoznań CHL. Dotyczy częściej mężczyzn niż kobiet, głównie pacjentów w starszym wieku, ale też dzieci i osób o obniżonej odporności, np. chorych na AIDS.

LRCHL – klasyczny chłoniak Hodgkina, bogaty w limfocyty, stanowi ok. 5% wszystkich CHL. Występuje głównie w średnim wieku i dotyczy częściej mężczyzn.

LDCHL – klasyczny chłoniak Hodgkina z deplecją limfocytów. Jest to najrzadszy podtyp CHL i stanowi poniżej 1% rozpoznań CHL w Europie. 60–75% pacjentów stanowią mężczyźni i średnia wieku znajduje się w przedziale 30–37 lat.

- Epidemiologia oporności na leczenie chłoniaka Hodgkina

Chłoniak Hodgkina należy do dobrze rokujących nowotworów. Niemniej u części chorych: 10% z postacią wczesną i 25–30% chorych z postacią zaawansowaną, nie udaje się uzyskać trwałej całkowitej remisji (complete remission; CR) po leczeniu pierwszej linii. Przyczyną niepowodzenia najczęściej są nawroty choroby, u około 5% chorych pierwotna chemooporność. Częściej oporność na leczenie obserwuje się u ludzi starszych, z podtypem mieszanokomórkowym, ze zmianami masywnymi (>7–10 cm) i u osób płci męskiej. Można przyjąć, że przy zachorowalności rocznej na chłoniaka Hodgkina w Polsce wynoszącej około 2300, u 450–500 chorych standardowe leczenie pierwszoliniowe kończy się niepowodzeniem. Około 60–70% z tych chorych jest kandydatami do chemioterapii w wysokich dawkach wspomaganą własnymi komórkami układu krwiotwórczego, czyli procedury autologicznej transplantacji komórek układu krwiotwórczego (autologous hematopoietic cell transplantation; auto-HCT).

[Źródło: Walewski 2011, Poniatowska-Broniek 2008]



## Leczenie

Leczenie postaci klasycznej chłoniaka Hodgkina powinno być uzależnione od stanu zaawansowania, obecności dodatkowych niepomyślnych czynników rokowniczych i ewentualnych schorzeń lub okoliczności współistniejących, tak, aby spełnić dwa zasadnicze czynniki: uzyskać wyleczenie i uniknąć późnych powikłań u osób wyleczonych, przede wszystkim powikłań ze strony serca i wystąpienia następnych chorób nowotworowych.

Optymalne leczenie w przypadkach choroby umiejscowionej powyżej przepony (stadium I i II bez objawów systemowych i niepomyślnych czynników rokowniczych) obejmuje podanie 2-3 cykli chemioterapii wg programu ABVD (leki cytostaticzne wchodzące w jej skład to: dokсорubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) i następnie napromienianie okolic zajętych wyjściowo. W razie występowania niepomyślnych czynników rokowniczych stosowane są 4 cykle chemioterapii ABVD lub u osób młodszych (poniżej 60. roku życia) – chemioterapii wg programu BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, dokсорubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednison), a następnie radioterapia. W stadiach zaawansowanych, stosuje się 6 do 8 cykli chemioterapii, a następnie uzupełniającą radioterapię okolic, w których pozostały zmiany węzłowe o wymiarach większych niż 1,5 cm.

Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona z zastosowaniem badania tomograficznego PET po upływie 6-8 tygodni od zakończenia leczenia. Negatywny wynik badania tomograficznego PET (nieobecność ognisk podwyższonej aktywności metabolicznej) oznacza osiągnięcie całkowitej remisji, nawet przy obecności przetrwałych zmian węzłowych (np. poszerzenie śródpiersia), i najprawdopodobniej wyleczenie. Obecność zmian aktywnych metabolicznie po leczeniu może oznaczać oporność choroby na leczenie lub wynik fałszywie dodatni. W takiej sytuacji należy dążyć do sprawdzenia zmiany aktywnej metabolicznie, najlepiej badaniem mikroskopowym metodą biopsji.

W przypadkach uzyskania całkowitej remisji choroby, rokowanie jest bardzo dobre – w 80-90% z nich remisja jest trwała i chorzy mogą być uznani za wyleczonych. W dalszym postępowaniu wskazana jest obserwacja polegająca na okresowych badaniach kontrolnych (po 3 miesiącach, następnie co 6 miesięcy przez 4 lata, a następnie – 1 raz w roku) obejmujących badanie lekarskie i badania krwi (morfologia z rozmazem, OB, badania biochemiczne). Okresowo wykonuje się również badania hormonalne u osób młodszych (hormony tarczycy, estrogeny – żeńskie hormony płciowe, testosteron – męski hormon płciowy). Badania obrazowe (tomografia komputerowa, ultrasonografia) wykonuje się jedynie w razie objawów i podejrzenia nawrotu choroby. W szczególności w ramach badań kontrolnych nie jest zalecane powtarzanie badania tomograficznego PET. W obserwacji chorego po leczeniu zalecana jest czujność onkologiczna ze względu na zwiększone ryzyko zachorowania na drugi nowotwór oraz czujność kardiologiczna ze względu na zwiększone ryzyko chorób układu krążenia po leczeniu lekami cytostaticznymi uszkadzającymi serce i po napromienianiu śródpiersia.

W razie oporności na leczenie lub nawrotu choroby wskazane jest zastosowanie chemioterapii drugiej linii (zawierającej leki uprzednio niestosowane), a po uzyskaniu ponownej remisji choroby (całkowitej lub nawet częściowej) przeprowadzenie leczenia konsolidującego (utrwalającego osiągniętą remisję) z zastosowaniem chemioterapii w wysokich dawkach (której efektem ubocznym jest zanik szpiku pacjenta) wspomaganego przeszczepieniem autologicznym (pochodzących od samego pacjenta) komórek krwiotwórczych (które odtwarzają szpik pacjenta).

W przypadkach progresji po auto-HCT należy rozważyć przeprowadzenie allo-HCT, leczenie w ramach badań klinicznych, stosowanie brentuksymab wedotin lub leczenie paliatywne.

[Źródło: <http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.14>, Krajowy Rejestr Nowotworów]

## Przebieg naturalny

Początkowo choroba szerzy się przez ciągłość na przyległe okolice, później drogą krwi do odległych struktur limfatycznych i narządów wewnętrznych. Bez leczenia 5 lat przeżywa ~5% chorych.

[Źródło: <http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.14>]

## Rokowanie

Przy stosowaniu współczesnych strategii leczenia 80–90% chorych na HL zostaje trwale wyleczonych. Wieloletnie przeżycia całkowite w grupie chorych po auto-HCT wynoszą ~50%

[Źródło: <http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.14>.]

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę pacjentów w wieku  $\geq 18$  r. ż. (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem określonym jako główne lub współistniejące wg ICD - 10: C81 Choroba Hodgkina (z rozszerzeniami) w latach 2012 - 2016 (z rozbiem na lata), zgodną z danymi przekazanymi przez NFZ pismem z dnia 27.06.2017 r. (znak: DGL.036.44.2017 2017.33843.PD).

Tabela 6. Dane NFZ – kody wg ICD-10: C81 choroba Hodgkina.

	Liczba pacjentów w wieku $\geq 18$ r.ż.
2012	9 316
2013	9 297
2014	9 429
2015	9 416
2016	9 412

Źródło: dane z BO XI z dnia 20/6/2017

Kolejna tabela zawiera liczbę pacjentów w wieku  $\geq 18$  r.ż. (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem określonym jako główne lub współistniejące wg ICD - 10: C81 (z rozszerzeniami), którym w latach 2012\* – 2016 zrefundowano lek Adcetris w ramach programu lekowego „03.0000.377.02 PROGRAM LEKOWY - LECZENIE OPORNYCH I NAWROTOWYCH POSTACI CHŁONIAKÓW CD30+ (C 81 CHOROBA HODGKINA; C 84.5 INNE I NIEOKREŚLONE CHŁONIAKI T)” oraz koszt refundacji leku Adcetris. Analizując poniższe dane należy mieć na uwadze, iż nie wszyscy pacjenci uczestniczący w w/w programie lekowym będą kwalifikować się do leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Tabela 7. Dane NFZ – liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 inne i nieokreślone chłoniaki T)”.

Rok realizacji	Nazwa produktu rozliczeniowego	Liczba pacjentów wg identyfikatora	Wartość zrealizowanych jednostek rozliczeniowych	Wartość rozliczonych jednostek rozliczeniowych
2016*	BRENTUXIMABUM VEDOTINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	67	8 644 938,79	8 599 446,91

\* Brentuximabum vedotin refundowany jest od 05.2016 r.

Źródło: dane z BO XI z dnia 9/6/2017

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Aktualna praktyka kliniczna u pacjentów chłoniakiem Hodgkina zakłada stosowanie chemioterapii w ramach leczenia pierwszej linii, a w przypadku jej niepowodzenia rekomenduje się zastosowanie alternatywnych protokołów chemioterapii wspomaganych autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT). U pacjentów po niepowodzeniu auto-SCT lub dla których auto-SCT nie stanowi opcji terapeutycznej, w Polsce refundowane jest leczenie brentuksymabem vedotin. W wytycznych NICE 2017 podkreślono, że celem leczenia pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina jest kontrola choroby, a jeśli to możliwe, wywołanie odpowiedzi na leczenie, aby umożliwić przeprowadzenie allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych (allo-SCT), który jest leczeniem z wyboru po niepowodzeniu auto-SCT. Komisja NICE zwróciła jednak uwagę, że allo-SCT może być oferowany pacjentom, u których osiągnięto częściową lub całkowitą odpowiedź na terapię ratunkową po niepowodzeniu auto-SCT.

Postępowanie terapeutyczne u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin zostało sprecyzowane jedynie w wytycznych NICE 2017, NCCN 2016/2017 oraz AHS 2017. Jako rekomendowane metody leczenia we wnioskowanej populacji pacjentów wskazano zastosowanie inhibitora PD1 (np. nivolumabu lub pembrolizumabu). Zdaniem NICE, nivolumab może być potencjalną terapią ratunkową, umożliwiającą przeprowadzenie allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych po niepowodzeniu autologicznego przeszczepu komórek macierzystych i brentuksymabu vedotin.

Wyszukiwanie przeprowadzono w 29 maja 2017 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTOK 2013</b> (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej)</p>	<p>W przypadku nawrotu lub opornej postaci HL, standardem postępowania jest zastosowanie alternatywnej chemioterapii (względem ABVD lub BEACOPP). 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, winorelina), GVD (gemcytabina, winorelina, pegylowana doksorubicyna), GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna). 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. 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 (auto-HSCT, <i>autologous hematopoietic stem cell transplantation</i>).</p> <p>Pewną opcją w przypadku pacjentów po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych może być allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>) u chorych z HL zostaje przedmiotem kontrowersji, głównie ze względu na wysoką śmiertelność okołoprzeszczepową (TRM, <i>transplant related mortality</i>), sięgającą nawet 50% przy chemioterapii mieloablacyjnej. Wprowadzenie kondycjonowania o zredukowanej intensywności (RIC, <i>reduced-intensity conditioning</i>) pozwala na uzyskanie długoletnich przeżyć u około 20–30% chorych. Przyjmuje się, że metodę tę należy wykorzystać po wcześniejszym udokumentowaniu niepowodzenia auto-HSCT.</p> <p>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.<sup>3</sup></p> <p>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. U chorych z nawrotowym/opornym HL po niepowodzeniu wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą ASCT ogólny odsetek odpowiedzi po zastosowaniu brentuksymabu wynosił 75%, a CR 34%.<sup>3</sup></p> <p><b>Wytyczne nie odnoszą się do postępowania terapeutycznego u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin. Brak informacji na temat leczenia nivolumabem.</b></p>
<p><b>NCCN 2016/2017</b> (National Comprehensive Cancer Network)</p>	<p>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. <i>autologous stem cell rescue</i>) ± ISRT (ang. <i>involved site radiation therapy</i>) lub tyko 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 <b>nivolumab</b> (poziom rekomendacji 2A).</p> <p>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 brentuksymabem vedotin przez rok, po której może nastąpić terapia <b>nivolumabem</b>.</p> <p>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.</p>
<p><b>NICE 2017</b> (National Institute for Health and Care Excellence)</p>	<p>Nivolumab jest rekomendowany jako opcja leczenia u dorosłych pacjentów z przewlekłym lub opornym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych i leczeniu brentuksymabem vedotin.</p> <p>W opinii Komisji NICE istnieje populacja pacjentów z niezaspokojonymi potrzebami medycznymi (ang. <i>unmet clinical need</i>), którzy nie osiągnęli częściowej lub całkowitej odpowiedzi na leczenie po terapii ratunkowej zastosowanej po niepowodzeniu auto-SCT.</p> <p>Nivolumab może być potencjalną terapią ratunkową, umożliwiającą przeprowadzenie allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych po niepowodzeniu autologicznego przeszczepu komórek macierzystych i brentuksymabu vedotin.</p>
<p><b>AHS 2017</b></p>	<p><u>Drugi lub kolejny nawrót:</u></p>



Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<b>(Alberta Health Services)</b>	<p>W przypadku pacjentów z kolejnym nawrotem można zastosować IFRT, jeśli nawrót jest zlokalizowany we wcześniejszej nienaświetlonym miejscu. U pacjentów objawowych zalecana jest paliatywna chemioterapia (GDP, COPP, ChIVPP, CEPP, winblastyna). Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych można rozważyć tylko u zmotywowanych pacjentów o dobrym stanie ogólnym w wieku &lt;60 lat, chemiowrażliwych, u których czas do nawrotu wynosi &gt;1 rok od czasu terapii wysokodawkowej i autologicznego przeszczepu.</p> <p>W przypadku pacjentów z drugim lub kolejnym nawrotem choroby, u których zawiodła chemioterapia (ABVD lub BEACOPP*) oraz ASCT, można rozważyć zastosowanie brentuksymabu vedotin.</p> <p><b>U pacjentów po uprzednim niepowodzeniu chemioterapii (i auto-SCT u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu), jak również po wcześniejszym niepowodzeniu stosowania brentuksymabu vedotin, należy rozważyć zastosowanie inhibitora PD1 (np. nivolumabu lub pembrolizumabu).</b></p> <p>* Bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon.</p>
<b>ESMO 2014 (European Society for Medical Oncology)</b>	<p>Zastosowanie brentuksymabu vedotin stanowi opcję terapeutyczną u pacjentów, u których doszło do niepowodzenia ASCT. Alternatywnym rozwiązaniem jest włączanie pacjentów do badań klinicznych.</p> <p>Przeszczep allogeniczny komórek krwiotwórczych z kondycjonowaniem o zredukowanej intensywności można rozważyć u młodych pacjentów nadwrażliwych na chemioterapię w dobrym stanie ogólnym, który 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.</p> <p>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 brentuksymab vedotin, stosowany w terapii nawrotu HL po zastosowaniu co najmniej 2 linii leczenia, u pacjentów niebędących kandydatami do wysokodawkowej chemioterapii z następującym po niej ASCT. W przypadku NLPHL brentuksymab nie stanowi opcji terapeutycznej.</p> <p><b>Wytuczne nie odnoszą się do postępowania terapeutycznego u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin. Brak informacji na temat leczenia niwolumabem.</b></p>
<b>BCSH 2013 (British Committee for Standards in Haematology)</b>	<p><u>Nawrót po ASCT</u></p> <p>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. Brentuksymab vedotin może stanowić użyteczną terapię pomostową do przeszczepu allogenicznego.</p> <p>Nie istnieją prospektywne badania porównawcze informujące o najbardziej odpowiednich schematach terapii ratunkowej po niepowodzeniu ASCT.</p> <p>Przeszczepianie allogeniczne przy zastosowaniu kondycjonowania o zredukowanej intensywności jest leczeniem z wyboru dla młodych pacjentów z odpowiednim dawką i chorobą wrażliwą na chemioterapię po niepowodzeniu ASCT (2B).</p> <p>Drugi autologiczny przeszczep jest rozsądną opcją kliniczną u wybranych chorych z późnym nawrotem po ASCT (2C).</p> <p><b>Wytuczne nie odnoszą się do postępowania terapeutycznego u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin. Brak informacji na temat leczenia niwolumabem.</b></p>
<b>DKG 2013 (Deutsche Krebsgesellschaft)</b>	<p>W przypadku progresji choroby po terapii ratunkowej – alternatywą dla chemioterapii wysokodawkowej 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.</p> <p>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.</p> <p><b>Wytuczne nie odnoszą się do postępowania terapeutycznego u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin. Brak informacji na temat leczenia niwolumabem.</b></p>

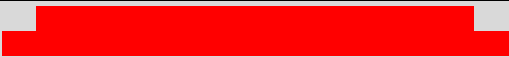
Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p align="center"><b>CCO 2012</b> (Cancer Care Ontario)</p>	<p><u>Przeszczep komórek macierzystych w chłoniaku</u></p> <p>Rekomendowanym postępowaniem w przypadku chorych z odporną postacią choroby lub z nawrotem w przypadku chemioterapii jest ASCT. ASCT jest także możliwe u pacjentów ze stabilną chorobą po terapii ratunkowej. Przeszczep allogeniczny jest zalecany u chemioterapii chorych, jeśli mają syngeniczną dawkę, po niepowodzeniu ASCT lub gdy nie można pobrać wystarczającej liczby autologicznych komórek macierzystych.</p> <p><b>Wytczne nie odnoszą się do postępowania terapeutycznego u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin. Brak informacji na temat leczenia niwolumabem.</b></p>

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Otrzymano 1 opinię od [REDAKTOWANO]. Wystąpiono również o opinię do 4 ekspertów klinicznych, jednakże do dnia przekazania AWA na posiedzenie RP nie otrzymano odpowiedzi.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	[REDAKTOWANO]
<p>Proszę oszacować liczbę osób w Polsce z wnioskowanym wskazaniem i przybliżoną liczbę lub odsetek osób z danym wskazaniem, u których technologia wnioskowana byłaby stosowana po objęciu jej refundacją.</p>	<p>„Oszacowanie własne – 35-40 chorych / rocznie w Polsce W większości to pacjenci w trybie hospitalizacji 1 dniowej ( lub ambulatoryjnej )-70-75% a pozostali to hospitalizacja powyżej 1 dnia około 30-25% Koszty oszacowane własne to około 14000 na jedno podanie ( koszty podobne do brentuximabu)”.</p>
<p>Proszę wymienić technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</p>	<p>„Nie jest prowadzony rejestr procedur medycznych i rejestr skuteczności leczenia według stosowanych schematów. Jest to przyszłość, która powinna zdążyć się w Polsce jak najszybciej (rejestry tego typu są dostępne w Niemczech i Czechach, ale populacja polskich chorych nie jest objęta takimi rejestrami). Nie można jednoznacznie określić i rekomendować jeden schemat postępowania i wprowadzić algorytm postępowania w przypadku opornego chłoniaka Hodgkina w kolejnych liniach leczenia po autologicznym przeszczepie szpiku i brentuximabie. Należy wprowadzić taki lek lub takie schematy, które nie zostały użyte dotychczas albo użyte wcześniej skutecznie ale w ilościach kursów, w których zastosowano lek nie przekraczając poziomów tolerancji. Należy rozważyć schematy: BGD (Bendamustyna, Gemcytabina, Dexamethazon) – ocena tego schematu w toku opracowań Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków, IGEV – Ifosfamid, Gemcytabina, Winorelbina, Prednizon- opracowanie wyników przez ośrodki polskie w toku (liczebność grup mała i niejednorodna) Monoterapia Bendamustyna lub Bendamustyna i wysokie dawki metylprednizonu (Solu Medrol) ICE- Ifosfamid, karboplatyna, etopozyd- ale schemat o wyższej skuteczności w przypadku pierwszego nawrotu i prowadzący do remisji przed przeszczepem autologicznym DHAP – Dexamethazon, Cisplatyna, Arabinozyd cytozyny – ale skuteczność wyższa przed autologicznym przeszczepem ESHAP lub IVAC- doniesienia pojedynczych ośrodków Indywidualne leczenie podtrzymujące. Zastosowanie allo HCT w przypadku osiągnięcia remisji poprzez indywidualne schematy lub w/w”.</p>
<p>Proszę podać technologię medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo, przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją we wnioskowanym wskazaniu</p>	<p>„W/w schematy i technologie”</p>
<p>Czy allogeniczny przeszczep komórek macierzystych szpiku (alloSCT) możemy rozpatrywać jako technologię medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo, przez wnioskowaną technologię (Opdivo)?</p>	<p>„Technologia wnioskowana nie zastąpi w całości allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych szpiku. Bierzymy pod uwagę ,iż u części chorych z rozpoznaniem klasycznym chłoniakiem Hodgkina nawrotowym opornym którzy mieli wdrożony przeszczep autologiczny stosowano brentuximab ale część z nich nie zostanie włączona do programu lekowego ponieważ nie zostaną spełnione łączne kryteria kwalifikacji lub wystąpią inne powody, aby nie stosować tej terapii niwolumabu. Ważne jest, aby opcja wnioskowana była możliwa do rozważenia w rzeczywistej praktyce medycznej poza allogenicznym przeszczepem komórek macierzystych lub zamiast niego.”</p>

Ekspert	
Czy w przypadku progresji choroby lub wystąpienia klinicznie istotnej toksyczności po leczeniu Opdivo, uzasadnionym jest przeprowadzenie allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych szpiku (alloSCT)?	„Należy każdego pacjenta rozważać indywidualnie w zespole multidyscyplinarnym i nie powinno się określać ustawowo, zarządzeniem, rozporządzeniem tego rodzaju trudnych decyzji terapeutycznych dotyczących życia pacjenta. Zdawać sobie jednak trzeba sprawę, aby decyzje podejmowane były z rozważeniem działań niepożądanych i SAE (w tym zgony) u pacjentów po leczeniu niwolumabem i po zastosowaniu przeszczepu allogenicznego”.

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Obecnie leczenie pacjentów z opornym/nawrotowym chłoniakiem Hodgkina prowadzone jest w ramach programu lekowego 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 substancja czynna: brentuksymab vedotin.

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

- 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 przeciwwskazań do allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych w razie uzyskania odpowiedzi częściowej.

W poniższej tabeli przedstawiono warunki finansowania brentuksymabu vedotin.

Zestawienie substancji refundowanych jako terapia standardowa w analizowanym wskazaniu wraz z cenami i poziomem odpłatności przedstawiono w załączniku nr.9.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane w leczeniu nawrotowego/opornego chłoniaka Hodgkina

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>1142.0, Brentuksymab vedotin</b>							
<b>Brentuximabum vedotinum</b> Adcetris, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji	50 mg, 1 fiol.	5909991004545	14742	15479,1	15479,1	bezpłatny	0

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2017 r.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DHAP</b> (deksametazon, cisplatyna, arabinozyd cytozynowy);</li> <li>• <b>GVD</b> (gemcytabina, winorelbina, doksorubicyna liposomalna);</li> <li>• <b>ICE</b> (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd);</li> <li>• <b>IGEV</b> (ifosfamid; mesna; winorelbina; prednizolon; gemcytabina);</li> </ul>	„Wytyczne kliniczne nie wskazują jednoznacznie na konkretne schematy leczenia preferowane w analizowanym wskazaniu. Dobór komparatorów w niniejszej analizie oparty jest na opiniach ekspertów klinicznych [...] Jednocześnie eksperci wskazali, że w praktyce klinicznej niwolumab będzie zastępował zarówno chemioterapię ratunkową jak i powodował	Wybór komparatora dla populacji docelowej jest zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych (...).  Wybór wnioskodawcy potwierdzony jest przez wytyczne praktyki klinicznej. Wskazane przez wnioskodawcę technologie alternatywne są

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>IVE</b> (etopozyd, idarubicyna, ifofosfamid, mesna);</li> <li>• <b>bendamustyna</b>;</li> <li>• <b>winblastyna</b>;</li> <li>• <b>chlorambucyl</b>;</li> <li>• <b>cyklofosfamid</b>;</li> <li>• <b>radioterapia</b>;</li> <li>• <b>allo-SCT</b>;</li> <li>• <b>BGD</b> (bendamustyna, gemcytabina, deksametazon);</li> <li>• <b>BSC</b>.</li> </ul>	<i>rezygnacja z allo-HSCT.”</i>	finansowane ze środków publicznych w leczeniu chłoniaka Hodgkina.
---	---------------------------------	---

### Komentarz Agencji:

W świetle rekomendacji NICE 2017 oraz BSCH 2013, w których podkreślono, że celem leczenia pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina jest kontrola choroby, a jeśli to możliwe, wywołanie odpowiedzi na leczenie umożliwiającej przeprowadzenie allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych (allo-SCT), niejasne wydaje się przyjęcie przez wnioskodawcę założenia o rezygnacji pacjentów z allo-HSCT w wyniku zastosowania nivolumabu. Według dokumentu NICE 2017, nivolumab może stanowić potencjalną terapię ratunkową, umożliwiającą przeprowadzenie allo-HSCT po niepowodzeniu auto-HSCT i brentuksymabu vedotin.

Przyjęcie założenia o zastępowaniu w praktyce klinicznej allo-HSCT przez nivolumab prowadzi do pominięcia w analizie klinicznej wnioskodawcy alternatywnej sekwencji terapeutycznej, w której po odpowiedzi na leczenie nivolumabem dokonuje się allo-HSCT. Jest to szczególnie istotne ze względu na zapisy zidentyfikowane w dokumencie EMA oraz ChPL Opdivo, wskazujące, że wstępne wyniki obserwacji pacjentów poddawanych allogenicznemu HSCT po wcześniejszej ekspozycji na nivolumab wykazały większą niż oczekiwana liczbę przypadków ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. acute graft-versus-host-disease, GVHD) i zgonów związanych z przeszczepieniem (ang. transplant related mortality, TRM). Ze względu na ograniczone dostępne dane, wskazano, że **nie jest możliwe wykluczenie związku między zwiększonym ryzykiem aGvHD i TRM po alloSCT, a uprzednim zastosowaniem nivolumabu**. Ponadto EMA wystąpiła z wnioskiem do podmiotu odpowiedzialnego o przeprowadzenie badania dotyczącego rejestru pacjentów u których wykonano allo-HSCT po przerwaniu terapii nivolumabem.

W opisie programu lekowego oraz w analizie problemu decyzyjnego jak i analizie klinicznej brak jednoznacznie wskazanego celu leczenia nivolumabem. W związku z wykluczeniem w analizie ekonomicznej allo-SCT jako aktualnej praktyki klinicznej dla pacjentów leczonych nivolumabem nie sprecyzowano czy zgodnie z rekomendacjami NICE 2017 oraz BSCH 2013 nivolumab ma być podawany w celu wywołania odpowiedzi na leczenie umożliwiającej przeprowadzenie allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych (allo-SCT).

Dodatkowe informacje dotyczące powikłań związanych z allo-HSCT w klasycznym chłoniaku Hodgkina po zastosowaniu nivolumabu przedstawiono w rozdziale 4.2.1.2. *Wyniki analizy bezpieczeństwa*.

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	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.	Badania przeprowadzone w populacji $\leq 10$ chorych,	Populacja zgodna z ChPL Opdivo.
Interwencja	Niwolumab (Opdivo).	nd	Brak uwag.
Komparatory	Aktualna praktyka kliniczna w Polsce wskazana przez ekspertów klinicznych, tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>GBD</b> (gemcytabina, bendamustyna, deksametazon);</li> <li>• <b>allo-HSCT</b> (allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych);</li> <li>• <b>IGEV</b> (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina, prednison);</li> <li>• bendamustyna;</li> <li>• <b>ICE</b> (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd);</li> <li>• <b>DHAP</b> (deksametazon, cisplatyna, arabinozyd cytozyny);</li> <li>• <b>BSC</b> (najlepsze leczenie podtrzymujące)</li> </ul>	nd	Jako komparatory w analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano opcje terapeutyczne najczęściej wykorzystywane w leczeniu cHL (>5% w opinii ekspertów klinicznych)
Punkty końcowe	<p><b>Ocena skuteczności:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>);</li> <li>• odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. <i>objective response rate</i>);</li> <li>• najlepsza odpowiedź (ang. <i>best overall response</i>): <ul style="list-style-type: none"> <li>o całkowita remisja (ang. <i>complete remission</i>);</li> <li>o częściowa remisja (ang. <i>partial remission</i>);</li> <li>o stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i>);</li> <li>o progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>);</li> </ul> </li> <li>• przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>);</li> <li>• jakość życia zależna od zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i>).</li> </ul> <p><b>Ocena bezpieczeństwa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane z jakiegokolwiek przyczyny: <ul style="list-style-type: none"> <li>o 1-2. stopnia;</li> <li>o 3. stopnia;</li> <li>o 4. stopnia;</li> </ul> </li> <li>• poważne zdarzenia niepożądane z jakiegokolwiek przyczyny;</li> <li>• zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.</li> </ul>	nd	Brak uwag.
Typ badań	W pierwszej kolejności poszukiwano randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych. W razie ich braku szukano badań klinicznych o niższym poziomie wiarygodności, tj. badań nierandomizowanych z grupą kontrolną, badań jednoramiennych oraz badań opisowych. W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących niwolumab z wybranym komparatorem poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,</li> <li>• doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych,</li> <li>• badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia.</li> </ul>	Brak uwag.



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

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w

- MEDLINE (PubMed)
- EMBASE (Elsevier)
- The Cochrane Library
- Centre for Reviews and Dissemination.

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

Jako datę wyszukiwania podano 20 lutego 2017 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier) oraz The Cochrane Library. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 29.06.2017 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli dodatkową publikację (Timmerman 2017) do badania CA209205, opublikowaną po dacie złożenia wniosku refundacyjnego. Publikacja Timmerman 2017 dostępna jest jedynie w formie abstraktu konferencyjnego (rozdział 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł).

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Nie odnaleziono badań randomizowanych ani badań z grupą kontrolną oceniających stosowanie niwolumabu w populacji chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin w porównaniu z leczeniem standardowym.

W niniejszej analizie przedstawiono zestawienie wyników dla niwolumabu i dla leczenia standardowego.

Do opracowania włączono:

- **2 badania dla niwolumabu** (badanie CA209205 – publikacja Younes 2016 i badanie CA209039 – publikacja Ansell 2015)
- **4 badania dla leczenia standardowego** (Bartlett 2014, Cheah 2016, Armand 2016 i Zinzani 2015).

**Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu** w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii nawrotowego lub opornego cHL po ASCT i leczeniu brentuksymabem vedotin oceniono w dwóch wieloośrodkowych, otwartych badaniach prowadzonych w pojedynczej grupie (CA209205 oraz CA209039).

➤ **Badanie CA209205** to prowadzone metodą otwartej próby, jednoramienne, wielokohortowe badanie 2. fazy dotyczące stosowania niwolumabu w cHL.

Skuteczność niwolumabu w nawrotowym lub opornym cHL badano w 3 kohortach:

- kohorta A – pacjenci po niepowodzeniu ASCT, nie leczeni uprzednio brentuksymabem vedotin;
- kohorta B – pacjenci po niepowodzeniu ASCT oraz zastosowanym następnie brentuksymabem vedotin;
- kohorta C - pacjenci po niepowodzeniu ASCT i leczenia brentuksymabem vedotin stosowanego zarówno przed, jak i po ASCT.

W badaniu oceniano również kohortę pacjentów stosujących niwolumabu u nowo zdiagnozowanych pacjentów w zaawansowanym stadium klasycznego chłoniaka Hodgkina (kohorta D).

Podstawowe dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu oparto na podstawie danych uzyskanych z kohorty B, do której włączono 80 pacjentów poddanych ASCT oraz leczonych następnie brentuksymabem vedotin. Niwolumab stosowano w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii, dożylnie przez 60 minut

co 2 tygodnie. Pierwsze oceny guza wykonywano po 9 tygodniach od rozpoczęcia leczenia a dalszą obserwację kontynuowano do czasu wystąpienia progresji choroby lub przerwania leczenia. Pierwszorzędnym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był odsetek ORR, określany przez IRRC. Dodatkowy punkt końcowy dotyczący skuteczności obejmował czas trwania odpowiedzi.

W analizie wnioskodawcy przedstawiono także dane dla subpopulacji chorych z kohorty C, wśród których wyodrębniono pacjentów stosujących brentuksymabem vedotin po wcześniejszym ASCT.

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

➤ **Badanie CA209039** było wieloośrodkowym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniem fazy 1b, z wielokrotnymi dawkami wzrastającymi niwolumabu, stosowanego u pacjentów z nawrotowymi/opornymi nowotworami złośliwymi układu krwiotwórczego. Do badania włączono 23 pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina, którzy otrzymywali niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii, spośród których 15 było wcześniej leczonych brentuksymabem vedotin stanowiącym terapię ratunkową po ASCT. Pierwsze oceny guza wykonywano po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, a dalszą obserwację kontynuowano do czasu wystąpienia progresji choroby lub przerwania leczenia. Skuteczność leczenia oceniano biorąc pod uwagę ORR oceniany przez badacza i retrospektywnie przez IRRC oraz na podstawie czasu trwania odpowiedzi.

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

Ze względu na brak opublikowanych badań bezpośrednio porównujących niwolumab z leczeniem standardowym, w niniejszej analizie przedstawiono zestawienie wyników dla niwolumabu i dla leczenia standardowego. Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia standardowego oceniano na podstawie 4 badań bez grupy kontrolnej: Bartlett 2014, Cheah 2016, Zinzani 2015 i Armand 2016.

W badaniach dla terapii standardowej, włączonych do przeglądu wnioskodawcy, stosowano następujące interwencje:

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

Szczegółowa charakterystyka metodyki i populacji włączonej do badań oceniających skuteczność terapii standardowej przedstawiono w rozdziale 4. *Wyniki przeglądu systematycznego* w analizie klinicznej Wnioskodawcy.

## 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Niwolumab</b>			
<b>CA209205 (Younes 2016)</b>  Źródło finansowania: Bristol-Myers Squibb	Wieloośrodkowe otwarte badanie kliniczne fazy II przeprowadzone w pojedynczej grupie  Liczba ramion: badanie jednoramienne # Randomizacja: nd. Zaślepienie: nd. Typ hipotezy: nd Okres obserwacji: mediana: 8,9 mies. (przedział międzykwartylowy: 7,8-9,9 tyg.)† Interwencja: <ul style="list-style-type: none"> <li>kohorta B: niwolumab 3 mg/kg i.v. przez 60 min. co 2 tyg.</li> <li>kohorta C: niwolumab 3 mg/kg i.v. przez 60 min. co 2 tyg.</li> </ul>	Dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym chłoniakiem Hodgkina <ul style="list-style-type: none"> <li>kohorta B: chorzy z klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu zarówno ASCT, jak i późniejszego leczenia brentuksymabem vedotin</li> <li>kohorta C: chorzy z klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu zarówno ASCT, jak i leczenia brentuksymabem vedotin stosowanego zarówno przed, jak i po ASCT</li> </ul> <b>Kryteria włączenia:</b> <b>Kohorta B:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z nawrotowym klasycznym chłoniakiem Hodgkina po nieskuteczności zarówno ASCT, jak i późniejszego leczenia brentuksymabem vedotin;</li> <li>wiek: co najmniej 18 lat;</li> <li>wcześniejsze stosowanie brentuksymabu vedotin;</li> <li>brak oporności na brentuksymab vedotin<sup>a</sup></li> <li>odpowiedź na wcześniejsze leczenie brentuskymabem vedotin oraz późniejsza progresja choroby;</li> <li>skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0-1;</li> <li>udokumentowany brak osiągnięcia co najmniej częściowej remisji po ostatnio stosowanym leczeniu lub udokumentowany nawrót choroby (po remisji całkowitej), lub progresja choroby (po remisji częściowej lub chorobie stabilnej);</li> <li>stosowanie chemioterapii wysokodawkowej przed ASCT, jako część terapii ratunkowej.</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <b>Kohorta B:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>rak obejmujący ośrodkowy układ nerwowy obecnie lub w przeszłości;</li> <li>leczenie brentuksymabem vedotin przed pierwszym ASCT;</li> <li>ASCT w ciągu 90 dni przed pierwszą dawką niwolumabu;</li> <li>chemioterapia w ciągu ostatnich 4 tyg.; pochodne nitrozomocznika w ciągu ostatnich 6 tyg.; leki przeciwrakowe w ciągu ostatnich 4 tyg.; immunokoniuagaty (z wyjątkiem brentuksymabu vedotin) w ciągu ostatnich 10 tyg.; brentuksymab vedotin w ciągu ostatnich 4 tyg.; poważna operacja chirurgiczna w ciągu 2 tygodni po podaniu pierwszej dawki niwolumabu; karmustyna w dawce co najmniej 600 mg/m<sup>2</sup> podawana przed transplantacją; radioterapia w ciągu 3 tyg. lub napromieniowanie klatki piersiowej w ciągu 24 tyg. przed podaniem pierwszej dawki niwolumabu; wcześniejsze leczenie przeciwciałami anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 lub anti-CTLA-4 (w tym ipilimumab);</li> <li>wcześniejszy alloSCT;</li> <li>choroby współistniejące takie jak: aktywne śródmiąższowe zapalenie płuc; każde poważne lub niekontrolowane zaburzenie medyczne, które może prowadzić do zwiększonego ryzyka związanego z uczestnictwem w badaniu lub przyjmowaniem badanej interwencji, które może ograniczać zdolność chorego do przyjmowania niwolumabu, lub które może zaburzać interpretację wyników badania; aktywny nowotwór w ciągu ostatnich 3 lat (z wyjątkiem lokalnych nowotworów, które zostały wyleczone); aktywna, znana lub podejrzewana choroba autoimmunologiczna (z wyjątkiem bielactwa, cukrzycy typu 1, resztkowej</li> </ul>	<b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>obiektywna odpowiedź na leczenie (odsetek chorych z częściową lub całkowitą odpowiedzią na leczenie jako odpowiedzią najlepszą)</li> </ul> <b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie;</li> <li>całkowita odpowiedź na leczenie;</li> <li>częściowa odpowiedź na leczenie;</li> <li>obiektywna odpowiedź na leczenie – ocena badacza;</li> <li>czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie – ocena badacza;</li> <li>przeżycie wolne od progresji choroby (PFS; czas od przyjęcia pierwszej dawki leku do pierwszej progresji choroby lub zgonu);</li> <li>przeżycie całkowite (OS, czas od przyjęcia pierwszej dawki leku do zgonu);</li> <li>bezpieczeństwo;</li> <li>jakość życia;</li> <li>zmiany w chromosomie 9p24.1 i ekspresja ligandów dla receptora PD-1.</li> </ul>



		<p>niedoczynności tarczycy z powodu stanu autoimmunologicznego wymagająca jedynie terapii hormonalnej, łuszczyca niewymagająca leczenia systemowego, lub stanów, dla których nie oczekuje się pojawienia w przypadku braku obecności zewnętrznego bodźca); stany wymagające leczenia systemowego kortykosteroidami (&gt;10 mg ekwiwalentu prednizonu) lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni przed podaniem niwolumabu.</p> <p><b>Kohorta C</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Chorzy z nawrotowym klasycznym chłoniakiem Hodgkina po nieskuteczności zarówno ASCT, jak i leczenia brentuksymabem vedotin (stosowanego zarówno przed, jak i po ASCT).</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>kohorta B: N=80**</li> <li>kohorta C: N= [redacted] ***</li> </ul>	
<p><b>CA209039</b> (Ansell 2015)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb</p>	<p>Wieloośrodkowe otwarte badanie kliniczne fazy I przeprowadzone w pojedynczej grupie</p> <p><b>Liczba ramion:</b> badanie jednoramienne</p> <p><b>Randomizacja:</b> nd.</p> <p><b>Zaślepienie:</b> nd.</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> nd</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> mediana: 40 tyg. (zakres: 0-75 tyg.)*</p> <p><b>Interwencja:</b> niwolumab 3 mg/kg w tyg. 1, 4 i co 2 tyg., N=23*</p>	<p>Dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym chłoniakiem Hodgkina</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek: co najmniej 18 lat;</li> <li>potwierdzony histologicznie nawrotowy lub oporny chłoniak Hodgkina z co najmniej 1 zmianą mierzalną &gt;1,5 cm (zgodnie z Revised Response Criteria for Malignant Lymphomas);</li> <li>skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0-1;</li> <li>wcześniejsze leczenie co najmniej 1 schematem chemioterapii;</li> <li>brak ASCT w ciągu ostatnich 100 dni.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>rak obejmujący ośrodkowy układ nerwowy obecnie lub w przeszłości;</li> <li>choroba autoimmunologiczna obecnie lub w przeszłości;</li> <li>współistniejący drugi nowotwór;</li> <li>wcześniejszy przeszczep narządu lub alloSCT.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów</b> N=23 (w tym 15 pacjentów z nawrotem choroby po ASCT i leczeniu brentuksymabem vedotin)##</p>	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>bezpieczeństwo i zdarzenia niepożądane.</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (OS);</li> <li>przeżycie wolne od progresji choroby (PFS; czas od przyjęcia pierwszej dawki leku do pierwszej progresji choroby lub zgonu);</li> <li>odpowiedź na leczenie;</li> <li>czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (czas od przyjęcia pierwszej dawki leku do uzyskania pierwszej odpowiedzi);</li> <li>czas trwania odpowiedzi na leczenie (czas od pierwszej odpowiedzi na leczenia do pierwszej progresji choroby lub zgonu);</li> <li>analiza ligandów dla receptora PD-1.</li> </ul>
<b>Leczenie standardowe</b>			
<p><b>Cheah 2016</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd.</p>	<p>Badanie opisowe (opis serii przypadków z bazy danych)</p> <p><b>Liczba ramion:</b> badanie jednoramienne</p> <p><b>Randomizacja:</b> nd.</p> <p><b>Zaślepienie:</b> nd.</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> nd</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> mediana: 25 mies. (zakres: 1-74)</p> <p><b>Interwencja:</b> leczenie standardowe: leki stosowane w ramach badań klinicznych (35%), gemcytabina (19%), bendamustyna (15%), inny lek alkilujący (8%), ponowne leczenie brentuksymabem vedotin (8%), schematy oparte na pochodnych platyny (5%),</p>	<p>Chorzy z klasycznym chłoniakiem Hodgkina, z progresją choroby po leczeniu brentuksymabem vedotin</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z klasycznym chłoniakiem Hodgkina leczeni brentuksymabem vedotin w ośrodku MD Anderson Cancer Center w okresie od czerwca 2007 do stycznia 2015;</li> <li>potwierdzony histologicznie chłoniak Hodgkina;</li> <li>leczenie brentuksymabem vedotin z powodu nawrotowego chłoniaka Hodgkina;</li> <li>progresja choroby po leczeniu brentuksymabem vedotin.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy stosujący brentuksymab vedotin w ramach I linii leczenia chłoniaka Hodgkina.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów</b> N= 97</p>	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);</li> <li>przeżycie całkowite (OS).</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>czynniki prognostyczne przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby;</li> <li>odpowiedź na leczenie.</li> </ul>

	ASCT (4%), inne (6%).		
<b>Zinzani 2015</b>  <u>Źródło finansowania:</u> <i>The Italian Association for Leukemias, Lymphomas and Myeloma</i>	Wieloośrodkowe, obserwacyjne badanie retrospektywne <b>Liczba ramion:</b> badanie jednoramienne <b>Randomizacja:</b> nd. <b>Zaślepienie:</b> nd. <b>Typ hipotezy:</b> nd <b>Okres obserwacji:</b> mediana: 12 mies. <b>Interwencja:</b> bendamustyna 90 mg/m <sup>2</sup> i.v. w dniach 1 i 2 każdego 28-dniowego cyklu, N=27	Chorzy z nawrotowym lub opornym chłoniakiem Hodgkina, leczeni bendamustyną  <b>Kryteria włączenia:</b> • chorzy z nawrotowym lub opornym chłoniakiem Hodgkina; • stosowanie monoterapii bendamustyną poza warunkami badania klinicznego od czerwca 2011 do grudnia 2013; • wcześniejsze leczenie brentuksymabem vedotin jako ostatnie leczenie przed zastosowaniem bendamustyny, z progresją lub nawrotem choroby, lub opornością na leczenie  <b>Kryteria wykluczenia:</b> • bd.  <b>Liczba pacjentów</b> N=27	<b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b> • obiektywna odpowiedź na leczenie  <b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b> • odpowiedź na leczenie; • bezpieczeństwo leczenia.

<sup>a</sup> Komentarz Agencji: w kryteriach włączenia przedstawionych w publikacji Younes 2016 zaznaczono, że pacjenci byli zobowiązani do otrzymania wcześniejszego stosowania brentuksymabu vedotin, jednak bez konieczności stwierdzenia oporności, w związku z tym do badania włączano także pacjentów, którzy odpowiedzieli na terapię brentuksymabem vedotin i u których później wystąpiła progresja choroby. W publikacji przedstawiono wyniki przeprowadzone w ramach analizy post hoc dla pacjentów, u których stwierdzono brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie brentuksymabem vedotin.

\* wyniki badania uzupełniono o dane nieopublikowane dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego dla mediany okresu obserwacji ██████████ (dane Wnioskodawcy);

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

\*\*\* chorzy z klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu zarówno ASCT, jak i leczenia brentuksymabem vedotin stosowanego zarówno przed, jak i po ASCT (kohorta C). Kryteria włączenia do kohorty B (pacjenci stosujący brentuksymabem vedotin po wcześniejszym ASCT) spełniało 57 pacjentów.

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

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

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały dodatkowo włączone badania Bartlett 2014 i Armand 2016, w których stosowano ponowne leczenie brentuksymabem vedotin lub pembrolizumab u pacjentów po niepowodzeniu ASCT i leczeniu brentuksymabem vedotin. Ze względu na fakt, że powyższe interwencje nie zostały zdefiniowane jako technologie alternatywne, w AWA odstąpiono od prezentacji charakterystyki i wyników tych badań. Wszystkie badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 4. *Wyniki przeglądu systematycznego AKL wnioskodawcy.*

**Tabela 14. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Wcześniejsza terapia brentuksymabem vedotin, n (%)	Wcześniejsza ASCT, n (%)	Stopień sprawności wg ECOG, n (%)			Liczba wcześniejszych terapii, n (%)		
				0	1	2	2-3	4-5	≥6
<b>Niwolumab</b>									
CA209039 (Ansell 2015)	23	18 (78)	18 (78)	6 (26)	17 (74)	0 (0)	8 (35)*	7 (30)*	8 (35)*
CA209205 (Younes 2016)	80	80 (100)	80 (100)**	42 (53)	38 (48)	0 (0)	bd	bd	39 (49)**
CA209205 kohorta C <sup>a</sup>	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
<b>Leczenie standardowe</b>									
Cheah 2016	97	97 (100)	66 (68)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Zinzani 2015	27	27 (100)	23 (85)	bd	bd	bd	bd	bd	bd

ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*;

\* wcześniejsze terapie systemowe;

\*\* 5 lub więcej wcześniejszych terapii;

\*\*\* ≥5 wcześniejszych terapii;

^ dane nieopublikowane dla ogólnej populacji w kohorcie C.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Jakość badań bez grupy kontrolnej oceniono na podstawie skali zaproponowanej przez NICE. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 8.

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

##### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

1. Nie odnaleziono danych dostarczających bezpośrednich dowodów porównawczych na skuteczność kliniczną niwolumabu w porównaniu z obecną praktyką kliniczną. Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w leczeniu opornego i nawrotowego chłoniaka Hodgkina przeprowadzono tylko w badaniach z udziałem pojedynczego ramienia.
2. W badaniach CA209039 (Ansell 2015) oraz CA209205 (Younes 2016) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu, a także w analizie klinicznej i analizie bezpieczeństwa przedstawionej przez wnioskodawcę, nie odniesiono się do zwiększonego ryzyka wystąpienia ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD) i zgonów związanych z przeszczepieniem (TRM) po zastosowaniu niwolumabu. W dokumencie EMA oraz ChPL Opdivo zwrócono uwagę, że liczba przypadków GvHD i zgonów związanych z alloSCT obserwowanych po leczeniu niwolumabem przekraczała odsetek podobnych przypadków opublikowanych dotychczas w literaturze. Ze względu na ograniczone dostępne dane, wskazano, że nie jest możliwe wykluczenie związku między zwiększonym ryzykiem aGvHD i TRM po allo-HSCT, a poprzednim zastosowaniem niwolumabu. Dlatego też powikłania allo-HSCT po leczeniu niwolumabem zostały uwzględnione przez EMA jako istotne potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii. W związku z powyższym, EMA wystąpiła z wnioskiem do podmiotu odpowiedzialnego o przeprowadzenie badania dotyczącego rejestru pacjentów u których wykonano allo-HSCT po przerwaniu terapii niwolumabem.

Dodatkowe informacje dotyczące powikłań związanych z allo-HSCT w klasycznym chłoniaku Hodgkina po zastosowaniu niwolumabu przedstawiono w rozdziale 4.2.1.2. *Wyniki analizy bezpieczeństwa*.

3. Nie odnaleziono badań dla leczenia standardowego przeprowadzonych w populacji całkowicie zgodnej z wnioskowaną. Brentuksymab vedotin stosowało 100% chorych w badaniach dla leczenia standardowego, jednak nie u wszystkich chorych przeprowadzono wcześniej ASCT (68-85%).
4. Zgodnie z uwagami komitetu NICE, wyniki badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu (CA209039 oraz CA209205) w leczeniu chłoniaka Hodgkina były potencjalnie obciążone ryzykiem zaistnienia błędów systematycznych ze względu na brak danych porównawczych, niewielką liczbę włączonych pacjentów i krótki okres obserwacji. Komitet przyznał, że wyniki dla obu prób wykazały, że niwolumab był klinicznie skuteczny w oparciu o wskaźniki odpowiedzi, ale jednocześnie istnieje duży stopień niepewności dowodów klinicznych.
5. W ramach uzupełnienia danych o skuteczności niwolumabu w leczeniu opornego i nawrotowego chłoniaka Hodgkina, w analizie klinicznej wnioskodawcy zaprezentowano wyniki dla kohorty C (badanie CA209205), w której wyodrębniono pacjentów stosujących niwolumab po niepowodzeniu ASCT oraz po zastosowanym następnie brentuksymabem vedotin. Wyniki dla tej subpopulacji przedstawione zostały w postaci abstraktu konferencyjnego<sup>1</sup>, tym samym brak jest informacji na temat charakterystyki pacjentów i szczegółowych kryteriów kwalifikacji do badania.
6. W ramach uzupełnienia danych o skuteczności niwolumabu w leczeniu opornego i nawrotowego chłoniaka Hodgkina wnioskodawca przedstawił również dane nieopublikowane dla przedłużonej obserwacji w kohorcie B (dla mediany okresu obserwacji ██████████), które nie zostały udostępnione Agencji.

<sup>1</sup> <https://news.bms.com/press-release/bristolmyers/new-results-presented-opdivo-nivolumab-demonstrate-encouraging-response-r> [data dostępu: 21.06.2017]

7. Zarówno w publikacjach do badania CA209205, jak i w analizach wnioskodawcy nie wyjaśniono przyczyn różnic, które zaobserwowano pomiędzy wynikami oceny skuteczności nivolumabu przeprowadzonymi przez Niezależny Komitet Kontroli Radiologicznej, ang. *Independent Radiological Review Committee* (IRRC), a oceną skuteczności nivolumabu przeprowadzoną przez badacza.
8. W badaniu CA209205, 8% pacjentów miało więcej niż 2 terapie brentuksymabem vedotin przed zastosowaniem nivolumabu. U takiego samego odsetka pacjentów zastosowano reterapię brentuksymabem vedotin w badaniu Cheah 2016. Program lekowy i ChPL nie wykluczają możliwości powtórnej terapii brentuksymabem, jednakże brak jest danych potwierdzających taką praktykę kliniczną w Polsce.
9. Przed zastosowaniem nivolumabu, u 19 (83%) pacjentów w badaniu CA209039 (Ansell 2015) i 59 (74%) w badaniu CA209205 (Younes 2016) przeprowadzono radioterapię.
10. Zarówno zapisy uzgodnionego programu programu lekowego jak i ChPL dla produktu Opdivo nie wykluczają możliwości stosowania nivolumabu po przeszczepie allogenicznym, natomiast w badaniu CA209205 (kohorta B) wcześniejszy allo-SCT stanowił kryterium wykluczenia z badania.
11. Badanie przerwało 12 (52%) pacjentów CA209039 (Ansell 2015) i 29 (36%) CA209205 (Younes 2016). Najczęstszymi przyczynami przerwania leczenia była progresja choroby (16-17%), wybór chorego (wynikający z braku odpowiedzi na leczenie lub decyzji o poddaniu się alloSCT lub ASCT), a u 5-9% pacjentów leczenie przerwano z powodu działań niepożądanych.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

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

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

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

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

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

„W badaniu CA209039, 15 spośród 23 chorych stanowiło populację wnioskowaną (chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin). W badaniu CA209205 populację wnioskowaną stanowiło 80 chorych z kohorty B oraz 100 chorych z kohorty C. Do badań dla komparatorów włączono od 21 do 97 chorych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem Hodgkina. Nie odnaleziono badań dla leczenia standardowego przeprowadzonych w populacji całkowicie zgodnej z wnioskowaną. Brentuksymab vedotin stosowało 100% chorych w badaniach dla leczenia standardowego, jednak nie u wszystkich chorych

przeprowadzono wcześniej ASCT (68-85%). Z tego względu w przypadku badania Cheah 2016 przedstawiono nieopublikowane dane dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby dla subpopulacji chorych po niepowodzeniu zarówno ASCT, jak i leczenia brentuksymabem vedotin (68% chorych biorących udział w badaniu; dane Wnioskodawcy). Wyniki dla subpopulacji były zbliżone do wyników uzyskanych dla populacji całkowitej.”

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności niwolumabu

Nie odnaleziono badań randomizowanych ani badań z grupą kontrolną oceniających stosowanie niwolumabu w populacji chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin w porównaniu z leczeniem standardowym.

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

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

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

W materiałach wnioskodawcy w rozdziale 4. *Wyniki przeglądu systematycznego* zaprezentowano ponadto wyniki dla punktów końcowych: czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. *time to response*, TTR) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DOR), a także wyniki dla ogólnej populacji pacjentów z kohorty C w badaniu CA209205 (N=100).

#### ❖ *Przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS)*

##### **Badanie CA209039**

W badaniu CA209039 (publikacja Ansell 2015) nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego. Brak jest również danych na temat 6- lub 12- miesięcznego odsetka przeżycia całkowitego.

##### **Badanie CA209205,**

###### ○ **Kohorta B (publikacja Younes 2016)**

W badaniu CA209205 w kohorcie B nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego. 6-miesięczny odsetek przeżycia całkowitego (odsetek chorych, u których nie wystąpił zgon) wynosił 98,7%.

###### ○ **Kohorta B – przedłużona obserwacja (dane z Clinical Study Report)**

W badaniu CA209205 w kohorcie B (przedłużona obserwacja, dane nieopublikowane) w przypadku mediany okresu obserwacji [redacted], 6-miesięczny odsetek przeżycia całkowitego (odsetek chorych, u których nie wystąpił zgon) wynosił [redacted], natomiast 12-miesięczny – [redacted].

###### ○ **Kohorta C**

W badaniu CA209205 subpopulacji chorych z kohorty C, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do kohorty B w badaniu CA209205 (N=57) 6-miesięczny odsetek przeżycia całkowitego (odsetek chorych, u których nie wystąpił zgon) wynosił 91%.



Tabela 15. Przeżycie całkowite (OS) w badaniach CA209205 i CA209039

Badanie	CA209205 kohorta B N=80		CA209205 kohorta C* N=57	CA209039 N=15
	ocena IRRC	ocena badacza	ocena IRRC,	
<b>Przeżycie całkowite (OS) ***</b>				
Mediana okresu obserwacji, mies.	██████████		8,8* [bd]	10 [zakres: 0-19]
Mediana OS, mies.	████		NA	NA**, ^
OS po 6 mies., %	██████████		91 [95%CI: 80; 96]	bd.
OS po 12 mies., %	██████████		bd.	bd.

IRRC - Niezależny Komitet Kontroli Radiologicznej (ang. *Independent Radiological Review Committee*)

\* - dane Wnioskodawcy dostępne w postaci prezentacji: *International Symposium on Hodgkin Lymphoma (ISHL) 2016 Congress Presentations*; chorzy z kohorty C, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do kohorty B

\*\* - dane z *Clinical Study Report*

\*\*\* - w badaniach dla nivolumabu przedstawiono dane dla najdłuższego możliwego okresu obserwacji (dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę);

^ - dane dla mediany okresu obserwacji chorych ██████████ (dane Wnioskodawcy);

NA – nie osiągnięto.

#### ❖ **Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival, PFS*)**

##### **Badanie CA209039**

W badaniu CA209039 (publikacja Ansell 2015) odsetek przeżycia wolnego od progresji choroby (odsetek chorych, u których nie wystąpił zgon ani progresja choroby) po 24 tyg. wynosił 85%.

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła ██████████ (dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę).

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

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

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

W badaniu CA209205 w kohorcie B (przedłużona obserwacja, dane nieopublikowane) w przypadku mediany okresu obserwacji ██████████ i oceny IRRC 6-miesięczny odsetek przeżycia wolnego od progresji choroby (odsetek chorych, u których nie wystąpił zgon ani progresja choroby) wynosił ██████████ w przypadku oceny badacza), natomiast 12-miesięczny – ██████████ w przypadku oceny badacza). Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w przypadku oceny IRRC wynosiła ██████████

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

W badaniu CA209205 w kohorcie C, w subpopulacji chorych z kohorty C, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do kohorty B w badaniu CA209205 (N=57) 6-miesięczny odsetek przeżycia wolnego od progresji choroby (odsetek chorych, u których nie wystąpił zgon ani progresja choroby) wynosił 71%. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (ocena IRRC) wynosiła 9 mies.

Tabela 16. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w badaniach CA209205 i CA209039


Badanie	CA209205			CA209039 N=15
	Kohorta B N=80		Kohorta C* N=57	
	ocena IRRC	ocena badacza	ocena IRRC,	
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)***</b>				
Mediana okresu obserwacji, mies.			8,8* [bd]	10 [zakres: 0-19]
Mediana PFS, mies.			8,9 [95%CI: 8,3; NA]	12,7**, <sup>^</sup> [bd]#
PFS po 6 mies., %			71,2% [95%CI: 56,7; 81,62]	85% [95%CI: 52; 96]
PFS po 12 mies., %			bd.	bd.

IRRC - Niezależny Komitet Kontroli Radiologicznej (ang. *Independent Radiological Review Committee*)

\* - dane Wnioskodawcy dostępne w postaci prezentacji: *International Symposium on Hodgkin Lymphoma (ISHL) 2016 Congress Presentations*; chorzy z kohorty C, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do kohorty B

\*\* - dane z *Clinical Study Report*

\*\*\* - w badaniach dla nivolumabu przedstawiono dane dla najdłuższego możliwego okresu obserwacji (dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę);

<sup>^</sup> - dane dla mediany okresu obserwacji chorych . (dane Wnioskodawcy);

# - ocena IRRC;

NA – nie osiągnięto.

### ❖ **Odpowiedź na leczenie**

#### **Badanie CA209039**

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

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

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

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

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

Wśród 57 chorych z kohorty C, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do kohorty B (kohorta C) w badaniu CA209205 obiektywną odpowiedź na leczenie zgodnie z oceną IRRC obserwowano u 41 chorych (72%). U 7 chorych (12%) obserwowano całkowitą odpowiedź na leczenie (jako najlepszą osiągniętą odpowiedź), u 34 chorych (60%) – odpowiedź częściową, u 9 chorych (16%) – chorobę stabilną, natomiast u 3 chorych (5%) – progresję choroby.

Tabela 17. Odpowiedź na leczenie w badaniach CA209205 i CA209039

Badanie	CA209205		CA209205	CA209039, N=15
	Kohorta B N=80		Kohorta C*, ** N=57	
	ocena IRRC	ocena badacza	ocena IRRC	
<b>Najlepsza odpowiedź na leczenie</b>				
Całkowita odpowiedź na leczenie	7 (9%)	22 (28%)	7 (12%)**	1 (7%)
Częściowa odpowiedź na leczenie	46 (58%)	36 (45%)	34 (60%)**	12 (80%)
Choroba stabilna	18 (23%)	18 (23%)	9 (16%)	2 (13%)
Progresja choroby	6 (8%)	3 (4%)	3 (5%)	0 (0%)
Brak oceny odpowiedzi na leczenie	3 (4%)	1 (1%)	bd.	0 (0%)
<b>Obiektywna odpowiedź na leczenie</b>				
Obiektywna odpowiedź na leczenie	53 (66,3% [95%CI: 54,8; 76,4])	58 (72,5% [95%CI: 61,4; 81,9])	41 (72%)**	13 (87% [95%CI: 60; 98])

IRRC - Niezależny Komitet Kontroli Radiologicznej (ang. *Independent Radiological Review Committee*)

\* - dane Wnioskodawcy dostępne w postaci prezentacji: *International Symposium on Hodgkin Lymphoma (ISHL) 2016 Congress Presentations*; chorzy z kohorty C, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do kohorty B;

\*\* - liczbę chorych obliczono na podstawie podanego odsetka.

#### ❖ Ocena jakości życia

##### Badanie CA209039

W badaniu CA209039 nie oceniano jakości życia chorych.

##### Badanie CA209205, kohorta B

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

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

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

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

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

	Początek badania, średnia (SD) n=75	Zmiana po 9tyg., średnia (SD) n=64	Zmiana po 17tyg., średnia (SD) n=60	Zmiana po 25tyg., średnia (SD) n=51	Zmiana po 33tyg., średnia (SD) n=44
<b>Zdrowie ogólne i funkcjonowanie*</b>					
Zdrowie ogólne	65,2 (25,2)	9,8 (19,0)	4,2 (20,9)	9,4 (21,5)	6,7 (24,2)
Funkcjonowanie fizyczne	77,6 (24,9)	7,5 (17,6)	5,5 (16,8)	7,1 (19,9)	4,9 (13,3)
Funkcjonowanie w relacjach społecznych	69,8 (33,1)	10,7 (29,0)	5,1 (22,2)	7,1 (22,3)	6,1 (20,7)
Funkcjonowanie emocjonalne	78,1 (21,6)	4,4 (18,3)	-0,6 (20,4)	5,7 (20,6)	4,9 (11,9)



<b>Funkcjonowaniepoznawcze</b>	87,1 (17,9)	0,6 (17,5)	-2,4 (19,7)	-1,0 (20,2)	0,0 (15,8)
<b>Funkcjonowanie społeczne</b>	72,7 (28,6)	7,1 (24,8)	2,7 (26,9)	4,8 (27,2)	10,6 (23,5)
<b>Objawy**</b>					
<b>Zmęczenie</b>	27,0 (28,9)	-8,1 (26,0)	-6,9 (23,3)	-9,8 (23,9)	-7,6 (20,1)
<b>Nudności i wymioty</b>	4,4 (14,3)	-2,0 (14,9)	0,0 (14,9)	-1,7 (16,0)	0,4 (19,9)
<b>Ból</b>	18,4 (21,5)	-8,2 (20,6)	-6,3 (22,6)	-7,8 (25,7)	-4,5 (22,4)
<b>Duszność</b>	23,1 (30,0)	-9,0 (23,0)	-4,8 (20,5)	-6,8 (24,5)	-4,1 (20,0)
<b>Bezsenna</b>	29,8 (32,2)	-5,7 (28,5)	-4,2 (31,2)	-4,9 (27,5)	-12,2 (25,6)
<b>Utrata apetytu</b>	21,8 (30,3)	-9,0 (24,6)	-6,6 (25,0)	-7,5 (25,7)	-7,3 (26,4)
<b>Zaparcia</b>	11,6 (22,9)	-1,1 (30,9)	-3,0 (25,6)	-2,7 (28,7)	-8,1 (20,8)
<b>Biegunka</b>	10,7 (25,2)	0,0 (24,8)	3,0 (26,4)	-2,0 (22,0)	-0,8 (19,0)
<b>Trudności finansowe</b>	35,6 (36,1)	-8,5 (31,9)	-3,0 (32,6)	-5,4 (36,2)	-5,7 (27,8)

\* wyższe wartości oznaczają lepszą jakość życia, zaś dodatnia zmiana – poprawę jakości życia względem wartości początkowej;

\*\* niższe wartości oznaczają lepszą ocenę objawów, zaś ujemna zmiana – poprawę oceny objawów względem wartości początkowej.

## Wyniki analizy skuteczności terapii standardowej

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

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

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

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

**Tabela 18. Przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS) w badaniach dla komparatorów**

Badanie	Cheah 2016	Armand 2016
	N=97	N=31
<b>Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</b>		
<b>Mediana okresu obserwacji, mies.</b>	25 [zakres: 1-76]	17,6 [zakres: 10,6-22,5]
<b>Mediana OS, mies.</b>	25,2 [bd]	bd
<b>OS po 6 mies., %</b>	bd	100 [bd]
<b>OS po 12 mies., %</b>	bd	bd
<b>Mediana PFS, mies.</b>	3,5 [bd]	bd
<b>PFS po 6 mies., %</b>	bd	69 [bd]
<b>PFS po 12 mies., %</b>	bd	46 [bd]

### ❖ *Odpowiedź na leczenie*

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

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

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie w badaniach dla komparatorów. W badaniu Armand 2016 przedstawiono wyniki dla subpopulacji chorych z progresją choroby po ASCT (22 z 31 chorych). W badaniu Cheah 2016 wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie dostępne były dla 79 z 97 chorych.

**Tabela 19. Odpowiedź na leczenie w badaniach dla komparatorów**

Badanie	Cheah 2016	Armand 2016
	N=79	N=22#
<b>Najlepsza odpowiedź na leczenie, n (%)</b>		
Całkowita odpowiedź na leczenie	12 (15)	3 (14)
Częściowa odpowiedź na leczenie	15 (19)	13 (59)
Choroba stabilna	bd	4 (18)
Progresja choroby	bd	2 (9)
Brak oceny odpowiedzi na leczenie	bd	0 (0)
<b>Obiektywna odpowiedź na leczenie, n (%)</b>		
Obiektywna odpowiedź na leczenie	27 (34)	16 (73% [95%CI: 53; 87])

# chorzy z progresją choroby po ASCT

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Niwolumab

###### ❖ Informacje dotyczące powikłań allo-HSCT w klasycznym chłoniaku Hodgkina po zastosowaniu niwolumabu

W ChPL Opdivo zidentyfikowano zapis, wskazujący, że wstępne wyniki obserwacji pacjentów poddawanych allogenicznemu HSCT po wcześniejszej ekspozycji na niwolumab wykazały większą niż oczekiwana liczbę przypadków ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. *acute graft-versus-host-disease*, GVHD) i zgonów związanych z przeszczepieniem (ang. *transplant related mortality*, TRM). Do czasu uzyskania dalszych danych należy starannie rozważyć potencjalne korzyści z HSCT oraz możliwe zwiększenie ryzyka powikłań związanych z przeszczepieniem, indywidualnie w każdym przypadku

Na 40 ocenianych pacjentów z dwóch badań dotyczących chłoniaka Hodgkina, których poddano allogenicznemu HSCT po przerwaniu monoterapii niwolumabem, u 7/40 pacjentów (17,5%) odnotowano ostrą GVHD stopnia 3. lub 4. Hiperostrą GVHD, określoną jako ostra GVHD występująca w ciągu 14 dni od infuzji komórek macierzystych, odnotowano u dwóch pacjentów (5%). Zespół gorączkowy wymagający zastosowania steroidów, bez zidentyfikowanej przyczyny zakaźnej, odnotowano u sześciu pacjentów (15%) w ciągu pierwszych 6 tygodni po przeszczepieniu, przy czym pięciu pacjentów odpowiedziało na podanie steroidów. Choroba wenookluzyjna wątroby wystąpiła u jednego pacjenta, który zmarł z powodu GVHD i niewydolności wielonarządowej. Sześciu z 40 pacjentów (15%) zmarło z powodu powikłań allogenicznego HSCT wykonanego po leczeniu niwolumabem. W przypadku tych 40 pacjentów mediana okresu obserwacji po kolejnym allogenicznym HSCT wynosiła 2,9 miesiąca (zakres: 0-22 miesiące).

Ponadto, w dokumencie EMA zwrócono uwagę, że liczba przypadków GvHD i zgonów związanych z alloSCT obserwowanych po leczeniu niwolumabem przekraczała odsetek podobnych przypadków opublikowanych w literaturze. Ze względu na ograniczone dostępne dane, wskazano, że **nie jest możliwe wykluczenie związku między zwiększonym ryzykiem aGvHD i TRM po allo-HSCT, a uprzednim zastosowaniem niwolumabu**. Dlatego też powikłania allogenicznego HSCT po leczeniu niwolumabem zostały uwzględnione przez EMA jako istotne potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii. W związku z powyższym, EMA wystąpiła z wnioskiem do podmiotu odpowiedzialnego o przeprowadzenie badania dotyczącego rejestru pacjentów u których wykonano allo-HSCT po przerwaniu terapii niwolumabem.

###### ❖ Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania niwolumabu z badań klinicznych

Ze względu na brak wyników dotyczących bezpieczeństwa dla subpopulacji chorych, u których wystąpiła progresja choroby po ASCT i leczeniu brentuksymabem w badaniu CA209039 (publikacja Ansell 2015), ocenę

bezpieczeństwa niwolumabu przedstawiono na podstawie 1 wielośrodkowego otwartego badania klinicznego przeprowadzonego w pojedynczej grupie (badanie CA209205 – publikacja Younes 2016).

W analizie bezpieczeństwa niwolumabu oceniano następujące punkty końcowe:

- zgony.
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- zdarzenia niepożądane niezależnie od przyczyny,
- poważne zdarzenia niepożądane,
- poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- zaburzenia hematologiczne.

#### ❖ Zgony

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

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

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

Zgon do 100 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku

#### ❖ Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

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

W kohorcie B badania CA209205 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowano u 71 chorych (89%), w tym u 51 chorych (64%) stopnia 1-2, u 17 chorych (21%) stopnia 3 oraz u 3 chorych (4%) stopnia 4.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: zmęczenie (20 chorych; 25%), zdarzenia związane z infuzją (16 chorych; 20%), wysypka (13 chorych; 16%), ból stawów (11 chorych; 14%), gorączka (11 chorych; 14%), nudności (10 chorych; 13%), biegunka (8 chorych; 10%) oraz świąd (8 chorych; 10%). Większość z tych zdarzeń była stopnia 1-2.

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

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

W kohorcie C badania CA209205 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowano u [redacted] chorych [redacted] w tym u [redacted].

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: [redacted]

Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym stopnia 3-4 było [redacted].

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowane w kohorcie B badania CA209205 występujące u  $\geq 10\%$  chorych.

**Tabela 20. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CA209205, kohorta B – publikacja Younes 2016, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (N=80).†**

Zdarzenie niepożądane	Stopnia 1-2, n (%)	Stopnia 3, n (%)	Stopnia 4, n (%)
<b>Łącznie</b>			
<b>ZN łącznie (niezależnie od stopnia)</b>	71 (89)		
<b>ZN łącznie</b>	51 (64)	17 (21)	3 (4)
<b>Poszczególne ZN związane z leczeniem</b>			
Zmęczenie	20 (25)	0 (0)	0 (0)
Gorączka	11 (14)	0 (0)	0 (0)
Biegunka	8 (10)	0 (0)	0 (0)

Nudności	10 (13)	0 (0)	0 (0)
Infekcje górnych dróg oddechowych	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Świąd	8 (10)	0 (0)	0 (0)
Wysypka	12 (15)	1 (1)	0 (0)
Ból stawów	11 (14)	0 (0)	0 (0)
Zdarzenia związane z infuzją	16 (20)	0 (0)	0 (0)

† zdarzenia niepożądane stopnia 1-2 występujące u  $\geq 10\%$  chorych oraz wszystkie zdarzenia niepożądane stopnia 3-4.

#### ❖ Zdarzenia niepożądane niezależnie od przyczyny

##### Badanie CA209205, kohorta B

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

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

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

##### Badanie CA209205, kohorta C

W kohorcie C badania CA209205 zdarzenia niepożądane niezależnie od przyczyny raportowano u [redacted] chorych [redacted] w tym u [redacted].

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi niezależnie od przyczyny były: [redacted].

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane niezależnie od przyczyny raportowane w kohorcie B badania CA209205 występujące u  $\geq 10\%$  chorych.

**Tabela 21. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CA209205 (publikacja Younes 2016), zdarzenia niepożądane niezależnie od przyczyny występujące u  $\geq 10\%$  (N=80).†**

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

† zdarzenia niepożądane stopnia 1-2 występujące u  $\geq 10\%$  chorych oraz wszystkie zdarzenia niepożądane stopnia 3-4; \* w tym 1 zgon z powodu niewydolności wielonarządowej.

#### ❖ Poważne zdarzenia niepożądane

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

W kohorcie B badania CA209205 poważne zdarzenia niepożądane raportowano u 20 chorych (25%), w tym najczęściej występującymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi były: gorączka (3 chorych; 4%), progresja nowotworu złośliwego (2 chorych; 3%), zapalenie płuc (2 chorych; 3%), arytmia (2 chorych; 3%), zapalenie opon mózgowych (2 chorych; 3%) oraz zdarzenia związane z infuzją (2 chorych; 3%).

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

**Tabela 22. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CA209205, kohorta B (publikacja Younes 2016), poważne zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 2% chorych (N=80)**

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

#### ❖ Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

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

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

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

W kohorcie C badania CA209205 poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowano [redacted]. Najczęściej występującymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były [redacted].

#### ❖ Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu

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

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

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

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

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

#### ❖ Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

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

Zdarzeniami niepożądanymi powodującymi przerwanie leczenia w kohorcie B badania CA209205 były: autoimmunologiczne zapalenie wątroby związane z leczeniem (1 chory), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej związana z leczeniem (1 chory) oraz zgon z powodu

niewydolności wielonarządowej, który nie został uznany za mający związek z zastosowanym leczeniem (1 chory).

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

Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia w kohorcie C badania CA209205 raportowano

#### ❖ Zaburzenia hematologiczne

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

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

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

Raportowane w kohorcie C badania CA209205 zaburzenia hematologiczne (raportowane oddzielnie od zdarzeń niepożądanych) w ciągu trwania leczenia lub do 30 dni po podaniu ostatniej dawki leku były w większości stopnia [redacted]. Zaburzeniami hematologicznymi stopnia [redacted] raportowanymi u co najmniej [redacted] chorych były:

## **Leczenie standardowe**

#### ❖ Zdarzenia niepożądane

W badaniu Cheah 2016, ze względu na retrospektywny charakter, nie raportowano szczegółowo częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

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

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniach dla komparatorów.

**Tabela 23. Zdarzenia niepożądane łącznie w badaniach dla komparatorów.**

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

\* w badaniu nie obserwowano zgonów związanych z zastosowanym leczeniem; ZN – zdarzenia niepożądane.



## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach dodatkowych informacji zaprezentowano wyniki badań CA209205 i CA209039 dotyczące skuteczności niwolumabu pochodzące z ChPL Opdivo dla mediany czasu trwania obserwacji dłuższej niż przedstawionej w ramach analizy podstawowej.

**Tabela 24. Wyniki skuteczności u pacjentów z nawrotowym/opornym klasycznym chłoniakiem Hodgkina (ChPL Opdivo)**

Punkty końcowe	Wyniki skuteczności u pacjentów z nawrotowym/opornym klasycznym chłoniakiem Hodgkina	
	Kohorta Ba w badaniu CA209205 (n = 80)	CA209039 (n = 15)
Odsetek odpowiedzi obiektywnych; (95% CI)	54 (68%); (56, 78)	9 (60%); (32, 84)
Odsetek całkowitej remisji; (95% CI)	6 (8%); (3, 16)	0 (0%); (0, 22)
Odsetek częściowej remisji; (95% CI)	48 (60%); (48, 71)	9 (60%); (32, 84)
<b>Stabilizacja choroby, n (%)</b>	17 (21)	5 (33)
<b>Mediana czasu trwania odpowiedzi (miesiące)<sup>b</sup></b> (95% CI) Min., Max.	13,1 (8,7; NE) 0,0+; 14,2+	12,0 (1,8; NE) 1,8; 23,1+
<b>Mediana czasu do odpowiedzi (miesiące)</b> Min., Max.	2,1 1,6; 11,1	0,8 0,7; 4,1
<b>Mediana czasu trwania obserwacji (miesiące)</b> Zakres (miesiące)	15,4 1,9 do 18,5	21,9 11,2 do 27,6
<b>Wartość PFS w 12 miesiącu</b> (95% CI)	55 (41, 66)	69 (37, 88)

a W momencie przedłożenia danych nadal obserwowano pacjentów (follow-up)

b Dane niestabilne ze względu na wynające z cenzurowania ograniczenia związane z oceną czasu trwania odpowiedzi dla kohorty B.

W wyniku kontrolnego wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję odnaleziono dodatkową publikację (Timmerman 2017) do badania CA209205

W publikacji Timmerman 2017 przedstawiano wstępne wyniki kohorty A oraz wyniki dla rozszerzonego okresu obserwacji w kohorcie B (mediana okresu obserwacji wyniosła 15 mies. [zakres: 2-19 mies.]). Kompletną remisję raportowano u 6 (8%) pacjentów, częściową remisję u 48 (60%) pacjentów, stabilizację choroby u 17 (21%) pacjentów, natomiast progresję u 7 (9%) pacjentów.

### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa, w celu identyfikacji komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu Opdivo w leczeniu chłoniaka Hodgkina, w AKL wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA) oraz Agencji Żywności i Leków (FDA).

Wnioskodawca nie odnalazł żadnych komunikatów dot. stosowania wnioskowanej technologii na powyższych stronach.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję 27.06.2017, odnaleziono komunikat wydany przez FDA dotyczący powikłań allo-HSCT po poprzednim stosowaniu niwolumabu. Ze względu na raportowane przypadki zgonów związanych z przeszczepieniem, specjaliści z obszaru opieki zdrowotnej powinni ściśle monitorować pacjentów w celu uzyskania wczesnych objawów powikłań związanych z przeszczepami, takich jak: ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD), sterydowy zespół gorączkowy, zarostowa choroba żył i inne reakcje niepożądane związane z układem immunologicznym. FDA zobowiązała producenta do dalszego badania bezpieczeństwa zabiegów all-HSCT przeprowadzanych po stosowaniu niwolumabu.

[<https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm501412.htm>]

### 4.3. Komentarz Agencji

Skuteczność nivolumabu w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii nawrotowego lub opornego chłoniaka Hodgkina po ASCT i leczeniu brentuksymabem vedotin oceniono w dwóch wielośrodkowych, otwartych badaniach prowadzonych w pojedynczej grupie (CA209205 oraz CA209039).

Nie odnaleziono badań randomizowanych ani badań z grupą kontrolną oceniających stosowanie nivolumabu w porównaniu z leczeniem standardowym we wnioskowanej populacji. W związku z powyższym do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono także 4 badania dla leczenia standardowego (Bartlett 2014, Cheah 2016, Armand 2016 i Zinzani 2015) dotyczące leczenia pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina

Wyniki analizy skuteczności nivolumabu:

- Pomimo braku osiągnięcia mediany przeżycia całkowitego badaniu CA209205, dostępne dane wskazują, że 6-miesięczne przeżycie całkowite wyniosło [redacted] w kohorcie B badania CA209205 oraz 91% w subpopulacji chorych z kohorty C, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do kohorty B. Odsetek chorych przeżywających 12 miesięcy wynosił [redacted] w kohorcie B badania CA209205.
- Stosowanie nivolumabu związane było z osiągnięciem mediany przeżycia wolnego od progresji choroby na poziomie od 9 miesięcy (w przypadku wyników dla subpopulacji chorych z kohorty C, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do kohorty B w badaniu CA209205) do [redacted] (dla kohorty B w badaniu CA209205; ocena Niezależnego Komitetu Kontroli Radiologicznej).
- Odsetki obiektywnych odpowiedzi na leczenie (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie) w badaniach dla nivolumabu wynosiły od 66,0% (kohorta C w badaniu CA209205, ocena badacza) do 73,0% (kohorta C w badaniu CA209205, ocena Niezależnego Komitetu Kontroli Radiologicznej).
- Całkowitą odpowiedź na leczenie obserwowano u 7-28% chorych w badaniach dla nivolumabu (7% w subpopulacji chorych z nawrotem choroby po ASCT i leczeniu brentuksymabem vedotin z badania CA209039 i 28% w kohorcie B badania CA209205, ocena badacza), natomiast częściową odpowiedź na leczenie obserwowano u 40-80% chorych w badaniach dla nivolumabu (40% w kohorcie C badania CA209205 [krótki okres obserwacji], oraz 80% w subpopulacji chorych z nawrotem choroby po ASCT i leczeniu brentuksymabem vedotin z badania CA209039).

Zgodnie z uwagami komitetu NICE, wyniki badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo nivolumabu (CA209039 oraz CA209205) w leczeniu chłoniaka Hodgkina były potencjalnie obciążone ryzykiem zaistnienia błędów systematycznych ze względu na brak danych porównawczych, niewielką liczbę włączonych pacjentów i krótki okres obserwacji. Komitet przyznał, że wyniki dla obu prób wykazały, że nivolumab był klinicznie skuteczny w oparciu o wskaźniki odpowiedzi, ale jednocześnie istnieje duży stopień niepewności dowodów klinicznych.

Ponadto w badaniach CA209039 (Ansell 2015) CA209205 (Younes 2016) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nivolumabu, a także w analizie klinicznej i analizie bezpieczeństwa przedstawionej przez wnioskodawcę nie odniesiono się do zwiększonego ryzyka wystąpienia ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD) i zgonów związanych z przeszczepieniem (TRM) po zastosowaniu nivolumabu. W dokumencie EMA oraz ChPL Opdivo zwrócono uwagę, że liczba przypadków GvHD i zgonów związanych z alloSCT obserwowanych po leczeniu nivolumabem przekraczała odsetek podobnych przypadków opublikowanych dotychczas w literaturze. Ze względu na ograniczone dostępne dane, wskazano, że nie jest możliwe wykluczenie związku między zwiększonym ryzykiem aGvHD i TRM po allo-HSCT, a uprzednim zastosowaniem nivolumabu Dlatego też powikłania allogenicznego HSCT po leczeniu nivolumabem zostały uwzględnione przez EMA jako istotne potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii. W związku z powyższym, EMA wystąpiła z wnioskiem do podmiotu odpowiedzialnego o przeprowadzenie badania dotyczącego rejestru pacjentów u których wykonano allo-HSCT po przerwaniu terapii nivolumabem.



## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności stosowania niwolumabu (Opdivo) w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (cHL) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin.

##### Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności; dodatkowo przedstawiono wyniki dla kosztu zyskanego roku życia w ramach analizy kosztów-efektywności.

##### Porównywane interwencje

W niniejszej analizie komparatorem dla wnioskowanej technologii jest aktualna praktyka kliniczna (SoC), która została zdefiniowana na podstawie opinii 5 ekspertów, a następnie zaakceptowana przez zespół złożony z 6 ekspertów.

Schematy, opisujące aktualną praktykę kliniczną (SoC), przyjęte w modelu: BGD (bendamustyna, gemcytabina, deksametazon) 37%; IGEV (ifosfamid, mesna, winorelbina, prednizolon, gemcytabina) 19%; bendamustyna 14%; BSC 13%; ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) 8%; DHAP (deksametazon, cisplatyna, arabinozyd cytozyny) 8%.

##### Perspektywa

Platnika publicznego (NFZ) oraz wspólna (NFZ i pacjenta). Pacjent ponosi część kosztów monitorowania choroby, opieki końca życia i leczenia zdarzeń niepożądanych.

##### Horizont czasowy

W modelu przyjęto 40-letni horyzont czasowy (dożywni).

##### Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

##### Model

W analizie wykorzystano model przygotowany w programie MS Excel. Pierwotnie został on opracowany przez Broadstreet Health and Economics & Outcomes Research a następnie adaptowany do warunków polskich. Adaptacja modelu objęła dane dotyczące zużycia zasobów oraz oszacowania kosztów terapii z zastosowaniem niwolumabu i aktualnej praktyki klinicznej, kolejnych etapów terapii, leczenia zdarzeń niepożądanych, monitorowania choroby w stanie przed i po progresji choroby oraz opieki końca życia. Ponadto, wartości użyteczności z badania CA209205 przeliczono z wykorzystaniem polskich zestawów użyteczności.

W modelu wyróżniono 3 stany zdrowia: stan bez progresji (PF), stan progresji choroby (PD) oraz stan absorbujący, tj. zgon. Korzystano z techniki modelowania PSM (model pola pod krzywą, ang. partitioned survival model), w ramach której obszar pod krzywymi przeżycia służy do obliczenia skumulowanych lat życia i QALY. Wykorzystując tę metodę modelowania, skuteczność niwolumabu w porównaniu z komparatorami określono jako różnicę powierzchni pod krzywymi przeżycia, odpowiednio PFS i OS.

Długość cyklu modelu wynosi 4 tygodnie.

W modelu zaimplementowano parametry dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu uzyskane w populacji pacjentów z indywidualnych danych pacjentów (IPD) z badań klinicznych CA209205 (Younes 2016) i CA209039 (Ansell 2015). W analizie uwzględniono dane dla pacjentów z kohorty B (80 pacjentów) i C badania CA209205 (57 osób) oraz pacjentów z badania CA209039 spełniających kryteria włączenia do kohorty B, tj.

chorzy, u których nie powiodło się leczenie ASCT, po którym zastosowano brentuksymab vedotin (15 pacjentów).

Źródła danych dotyczących skuteczności leczenia standardowego stanowiły wybrane badania zidentyfikowane w ramach analizy klinicznej (Cheah 2016 i Bartlett 2014). Ponadto, dołączono analizę IPD danych obserwacyjnych z kohorty 67 osób, opartej na danych pacjentów znajdujących się w bazie nowotworów układu limfatycznego British Columbia Cancer Agency (BCCA). Krzywe Kaplana Meiera (KM) na podstawie BCCA IPD oraz odnalezionych badań opracowano graficznie, a wyniki z obydwu źródeł posłużyły do oszacowania przeżycia w ramach leczenia standardowego.

Dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów jednostkowych oszacowano na podstawie opinii 3 ekspertów klinicznych, a dane na temat aktualnej praktyki klinicznej na podstawie wstępnej opinii 5 ekspertów klinicznych, a finalnie w ramach konsensusu 6 ekspertów (przy uwzględnieniu obowiązujących zarządzeniach Prezesa NFZ i obwieszczeniu MZ).

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Charakterystyka populacji

Zgodnie z programem lekowym populację docelową stanowią pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina, u których nie powiodło się leczenie ASCT i brentuksymabem vedotin.

Przyjętą w modelu powierzchnię ciała przeciętnego pacjenta [ ] oraz masę ciała – [ ] oszacowano na podstawie opinii 3 ekspertów. Dane te posłużyły do obliczania dawek i kosztów leków.

W analizie wrażliwości testowano inne wartości masy ciała, tj. [ ]

#### Skuteczność kliniczna

Ze względu na fakt, iż dane z badań klinicznych dla niwolumabu nie są ostateczne (w chwili zamknięcia bazy danych nie osiągnięto średniej OS) rozważano serię scenariuszy dla oceny niepewności oszacowań. Podejście do ekstrapolacji długoterminowych wyników w analizie podstawowej przedstawia się w następujący sposób:

- Podczas okresu obserwacji do opisu PFS i OS użyto krzywych KM. W analizie podstawowej uwzględniono tylko pierwsze 12 miesięcy krzywych KM;
- Po tym okresie PFS i OS dla niwolumabu przyjęto na podstawie danych dla terapii standardowej.

Inne postacie parametryczne testowano w ramach analizy wrażliwości. Ponadto rozważano także wybór właściwego źródła danych dla niwolumabu. W analizie podstawowej odnośnie pacjentów z kohorty C, tylko pacjenci spełniający kryteria włączenia do kohorty B włączani byli do analizy.

W zakresie skuteczności leczenia standardowego rozważano 3 scenariusze. W analizie podstawowej OS i PFS składały się z danych łącznych z przeglądu systematycznego (pseudo-IPD z Cheah 2016 i Bartlett 2014) oraz IPD z bazy BCCA. Zastosowano log-normalną ekstrapolację parametryczną ze względu na najlepsze dopasowania. Dodatkowo w analizach wrażliwości uwzględniono log-normalne oraz eksponentialne parametryczne dopasowanie krzywych do danych pseudo-IPD z badań Cheah 2016 i Bartlett 2014 i danych BCCA oraz log-normalne parametryczne dopasowanie krzywych do danych IPD z bazy BCCA.

#### Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Do ich oszacowania w poszczególnych stanach modelu użyto danych dotyczących zużycia zasobów oraz koszty jednostkowe. W analizie uwzględniono koszty nabycia i podania leków stosowanych w II linii (niwolumab, terapia standardowa), monitorowania leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty monitorowania choroby bez progresji, po progresji i koszty opieki terminalnej.

Poniższa tabela przedstawia przyjęte w modelu odsetki pacjentów stosujących poszczególne schematy leczenia w ramach aktualnej praktyki klinicznej (na podstawie opinii ekspertów):

**Tabela 25. Przyjęte w modelu schematy leczenia/leki w ramach aktualnej praktyki klinicznej**

Leczenie	Odsetek pacjentów
GBD	37%
I GEV	19%
Bendamustyna	14%
BSC	13%
ICE	8%
DHAP	8%

allo-SCT w ramieniu SoC	20%*
-------------------------	------

**GBD** - gemcytabina, bendamustyna, deksametazon; **allo-HSCT** - allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych; **IGEV** - ifosfamid, gemcytabina, winorelbina, prednison; **ICE** - ifosfamid, karboplatyna, etopozyd; **DHAP** - deksametazon, cisplatyna, arabinozyd cytozyny; **BSC** - najlepsze leczenie podtrzymujące; \* wariant analizy wrażliwości;

... a pozostałych leków refundowanych oszacowano na podstawie danych sprzedażowych DGL NFZ (w przypadku niższych kosztów wynikających z Obwieszczenia MZ uwzględniano cenę z Obwieszczenia). Koszt leków, które nie są objęte refundacją oszacowano na podstawie wyszukiwarki leków.

Natomiast koszty procedur medycznych obliczono w oparciu o odpowiednie Zarządzenia Prezesa NFZ. Wyceny punktowe przyjęto zgodnie z Informatorem o umowach NFZ za 2016 rok – przyjęto średnią z 5 województw z ośrodków o najwyższej wartości kontraktów.

**Tabela 26. Dane kosztowe uwzględnione w modelu**

Parametr		NFZ	NFZ + pacjent
monitorowanie [PLN/4 tyg.]	PFS		
	po progresji choroby		
	terminalna		
zakup leku [PLN/mg]	niwolumab z RSS		
	niwolumab bez RSS		
	deksametazon	0,10	0,61
	cisplatyna	0,45	0,45
	arabinozyd cytozyny	0,34	0,34
	gemcytabina	0,05	0,05
	winorelbina	6,22	6,22
	doksorubicyna liposomalna	27,06	27,06
	ifosfamid	0,11	0,11
	karboplatyna	0,22	0,22
	etopozyd	0,02	0,02
	mesna	0,03	0,03
	prednizolon	0,01	0,04
	idarubicyna	1,36	1,36
	bendamustyna	1,90	1,90
	winblastyna	4,37	4,37
	chlorambucyl	4,87	4,87
	cyklofosfamid	0,03	0,03
podanie leku [PLN/podanie]	niwolumab		
	Wizyty ambulatoryjne	130,00	130,00
	Hospitalizacja 3-dniowa	1 560,00	1 560,00
	Hospitalizacja 4-dniowa	2 028,00	2 028,00
autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku [PLN]		262 865,42	263 177,00
monitorowanie leczenia [PLN/4 tyg.]	niwolumab		
	BSC		
zdarzenia niepożądane [PLN/zdarzenie]	Zmęczenie	8,75	8,75
	Infekcje	276,26	547,01
	Nudności	175,29	190,65
	Biegunka	550,58	557,74
	Wysypka	8,29	87,27
	Neuropatia obwodowa	36,45	37,62

	Niedokrwistość	5 414,14	5 414,14
	Gorączka neutropeniczna	2 282,04	3 136,29
	Zapalenie płuc	343,89	464,55
	Powikłania płucne (założono jak zapalenie płuc)	343,71	462,43

Życzenie zasobów oparto na wynikach ankiety przeprowadzonej wśród 3 ekspertów zajmujących się leczeniem chorych z chłoniakiem Hodgkina.

### Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto w oparciu o dwa źródła: kwestionariusz EQ-5D-3L realizowany w badaniu dla niwolumabu CA209205 oraz oszacowania użyteczności dla nawrotowego i opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina z badania Swinburn 2015. Wyniki kwestionariusza przeliczono z wykorzystaniem zestawów użyteczności specyficznych dla Polski, a następnie modelowano je za pomocą regresji linowej efektów mieszanych.

W ramach analizy podstawowej dla niwolumabu uwzględniono wartości użyteczności zgromadzone w badaniu CA209205 (kohorta B i subpopulacja kohorty C) dla całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie oraz dla stabilizacji choroby. Natomiast u osób z progresją choroby użyteczność szacowano na podstawie publikacji Swinburn 2015. Z kolei dla terapii standardowej użyteczność określono w oparciu o dane globalne z badania Swinburn 2015.

W analizie wrażliwości testowano dwa warianty. Pierwszy z nich zakłada przyjęcie wartości użyteczności dla obu porównywanych interwencji na podstawie danych dla Wielkiej Brytanii z Swinburn 2015. W drugim wariantcie przyjęto użyteczności tylko w oparciu o badanie CA209205.

Wartości użyteczności stanu bez progresji i progresji choroby przyjęte w analizie podstawowej i analizie wrażliwości zebrano w tabeli poniżej.

**Tabela 27. Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęte w modelu**

Stan zdrowia	Niwolumab	Terapia standardowa
<b>Analiza podstawowa</b>		
CR	0,92	0,78
PR	0,88	0,68
SD	0,88	0,59
PD	0,30	0,30
<b>Analiza wrażliwości*</b>		
CR	0,91	0,91
PR	0,79	0,79
SD	0,71	0,71
PD	0,38	0,38
<b>Analiza wrażliwości**</b>		
CR	0,92	0,92
PR	0,88	0,88
SD	0,88	0,88
PD	0,69	0,69

\* na podstawie Swinburn 2015 (dane dla Wielkiej Brytanii); \*\* na podstawie badania CA209205; **CR** – całkowita odpowiedź; **PR** – częściowa odpowiedź; **SD** – choroba stabilna; **PD** – progresja choroby

W modelu nie uwzględniono redukcji użyteczności związanej ze zdarzeniami niepożądanymi. Przyjęto, iż niższa użyteczność terapii standardowej przed progresją choroby w porównaniu z niwolumabem wynika właśnie z wyższej toksyczności standardowej terapii i nie ma potrzeby zastosowania dodatkowej redukcji użyteczności.

### Czas trwania leczenia

W ramach analizy podstawowej przyjęto, że pacjenci przerwą terapię niwolumabem w momencie wystąpienia progresji. Dodatkowo, rozważano dwie inne opcje dotyczące długości leczenia niwolumabem. Jedna z nich opiera się na czasie do przerwania leczenia w badaniu CA209205 kohorty B i C. Druga z opcji dotyczyła przerwania leczenia po pierwszym roku od uzyskania odpowiedzi na leczenie lub w momencie wystąpienia progresji.

### Zdarzenia niepożądane

Do modelu włączono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia. Wyboru specyficznych zdarzeń niepożądanych dokonano na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Na podstawie ich opinii założono również, że 10% wszystkich zdarzeń niepożądanych stanowiły zdarzenia 3 i 4 stopnia oraz że 20% zgłaszanych przypadków neutropenii stanowiła gorączka neutropeniczna.

Założono, iż wszystkie zdarzenia niepożądane wystąpiły na początku horyzontu czasowego, stąd też koszty z nimi związane wprowadzono podczas pierwszego cyklu. Dodatkowo, w ramieniu terapii standardowej przyjęto, że pacjenci po progresji nadal będą poddawani leczeniu standardowemu. W związku z tym, dla standardowego leczenia przypisano konsekwencje zdarzeń niepożądanych dugi raz - przy wystąpieniu progresji.

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych podczas stosowania niwolumabu uzyskano z badania CA209205 (kohorta B) i publikacji Younes 2016. W ramach analizy podstawowej przyjęto, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych podczas stosowania terapii standardowej jest taka sama jak w ramieniu niwolumabu. Natomiast w analizie wrażliwości testowano większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu leczenia standardowego (2 x częściej lub 2% jeśli częstość dla niwolumabu wynosiła 0%).

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ (z RSS)

Parametr	NIVO	SoC
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]	361 269	
Efekt [QALY]	2,0	1,34
Efekt [LYG]	4,46	3,88
Efekt inkrementalny [QALY]	0,66	
Efekt inkrementalny [LYG]	0,58	
ICUR [zł/QALY]	543 603 ( )	
ICER [zł/LYG]	619 693 ( )	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy z perspektywy NFZ stosowanie Opdivo (niwolumabu) w miejsce SoC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania Opdivo (niwolumab) vs SoC wyniósł 543 603 PLN/QALY i ( ) PLN/QALY odpowiednio bez i z RSS. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Tabela 29. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy wspólnej NFZ + pacjent (z RSS)

Parametr	NIVO	SoC
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]	360 471	
Efekt [QALY]	2,0	1,34
Efekt [LYG]	4,46	3,88
Efekt inkrementalny [QALY]	0,66	
Efekt inkrementalny [LYG]	0,58	
ICUR [zł/QALY]	542 401 ( )	
ICER [zł/LYG]	618 324 ( )	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy z perspektywy wspólnej stosowanie Opdivo (niwolumabu) w miejsce SoC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania Opdivo (niwolumab) vs SoC wyniósł 542 401 PLN/QALY i ██████████ PLN/QALY odpowiednio bez i z RSS. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

## 5.2.2. Wyniki analizy progowej

**W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości niwolumabu nad SoC w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu<sup>2</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, została przedstawiona w Tabeli.

**Tabela 30. Wyniki analizy progowej wnioskodawcy z perspektywy NFZ i oraz NFZ i pacjenta [PLN]**

	NFZ, z RSS	NFZ + pacjent, z RSS	NFZ, bez RSS	NFZ + pacjent, bez RSS
NIVO 40 mg	████████	████████	████████	████████
NIVO 100 mg	████████	████████	████████	████████

Wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy (tj. 130 002 PLN/QALY), wynosi od ██████████ PLN odpowiednio za opakowanie 40 mg i 100 mg. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto. Wnioskowana cena zbytu netto produktu leczniczego Opdivo wynosi dla opakowania 40 mg ██████████ PLN oraz dla opakowania 100 mg ██████████ PLN.

Ponadto wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych. Cena zbytu netto produktu leczniczego Opdivo, przy której współczynnik koszt/efekt dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika koszt/efekt dla technologii opcjonalnej, została przedstawiona w Tabeli.

**Tabela 31. Wyniki analizy progowej wnioskodawcy z perspektywy NFZ i oraz NFZ i pacjenta [PLN]**

	NFZ, z RSS	NFZ + pacjent, z RSS	NFZ, bez RSS	NFZ + pacjent, bez RSS
NIVO 40 mg	████████	████████	████████	████████
NIVO 100 mg	████████	████████	████████	████████

Maksymalna cena zbytu netto produktu leczniczego Opdivo, przy której współczynnik koszt/efekt dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika koszt/efekt dla technologii opcjonalnej wynosi od ██████████ i od ██████████ odpowiednio za opakowanie 40 mg i 100 mg.

### Obliczenia własne AOTMiT:

Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Opdivo przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania SoC (w oparciu o zapisy art. 13 ust 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...)) została przedstawiona w tabeli.

**Tabela 32. Obliczenia własne [PLN]**

	NFZ, z RSS	NFZ + pacjent, z RSS	NFZ, bez RSS	NFZ + pacjent, bez RSS
NIVO 40 mg	████████	████████	████████	████████
NIVO 100 mg	████████	████████	████████	████████

## 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości uwzględniając przedstawione w poniższej tabeli warianty:

**Tabela 33. Warianty testowane w ramach analizy wrażliwości**

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
1	horyzont czasowy	40 lat	10 lat

<sup>2</sup> 130 002 PLN/QALY



2A	rozkład OS i PFS dla SoC	Cheah 2016, Bartlett 2014 i BCCA – log-normalny	Cheah 2016, Bartlett 2014 i BCCA – eksponentalny
2B			BCCA – log-normalny
3A	rozkład OS i PFS dla niwolumabu	krzywa KM dla 12 mies. (CA209205 kohorta B + subpop. C + CA209039), następnie ekstrapolacja SoC	krzywa Weibulla
3B			krzywa KM dla 21 mies. (CA209205 kohorta B + subpop. C + CA209039), następnie ekstrapolacja SoC
4A	masa ciała		
4B			
5A	użyteczności w stanie PF i PD	NIVO: CA209205 przed progresją i Swinburn 2015 (dane globalne) po progresji SoC: Swinburn 2015 (dane globalne)	takie same dla NIVO i SoC: Swinburn 2015 (dane dla Wielkiej Brytanii)
5B			takie same dla NIVO i SoC: CA209205
6	częstość występowania ZN w grupie Soc	taka sama jak grupie NIVO	dwa razy wyższa niż dla NIVO lub równa 2%, gdy w ramieniu NIVO wynosi 0%
7	allo-SCT w ramieniu NIVO	nie	tak, 9% pacjentów
8A	koszty na podstawie opinii ekspertów	w zależności od kategorii	- 20%
8B			+ 20%
9	stopy dyskontowe	5% koszty i 3,5% efekty	0% koszty i efekty

OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby; SoC – aktualna praktyka kliniczna; PD – progresja choroby; PF – stan bez progresji; NIVO - nivolumab; ZN – zdarzenia niepożądane; allo-SCT – allogeniczny przeszczep komórek macierzystych szpiku

### Analiza deterministyczna

Niwolumab nie jest terapią kosztowo-użyteczną w żadnym z testowanych wariantów analizy wrażliwości. Największy wzrost współczynnika ICUR obserwuje się w scenariuszach dotyczących zmiany wartości użyteczności, tj. o 32% i 26% odpowiednio dla wariantu 5A i 5B. Natomiast największy spadek ICUR, tj. o 13%/ i 10%/ (z RSS/bez RSS), następuje przy zastosowaniu rozkładu Weibulla dla OS i PFS w ramieniu NIVO oraz rozkładu log-normalnego z danych BCCA w ramieniu leczenia standardowego (wariant 3A i 2B). Założona arbitralnie przez wnioskodawcę zmiana kosztów +/- 20% nie wpływa znacząco na wyniki (o +/- 3%). W pozostałych scenariuszach zmiany ICUR nie przekraczają +/- 8%.

Tabela 34. Wybrane wyniki analizy wrażliwości (w nawiasie uwzględniono wyniki z RSS).

Scenariusz analizy wrażliwości	Zmiana % ICUR względem wyniku z analizy podstawowej	
	p. NFZ	p. wspólna
Wariant 2B	-15%	-15%
Wariant 3A	-14%	-14%
Wariant 5A	32%	32%
Wariant 5B	26%	26%

W przypadku współczynnika ICER zmiany kształtują się podobnie. Największy wpływ na zmniejszenie współczynnika następuje również w scenariuszu 3A i 2B (-44%/ i -39%/ bez/z RSS). W żadnym z rozpatrywanych wariantów wzrost ICER nie przekracza 10%. Na wysokość tego współczynnika nie ma wpływu zmiana wartości użyteczności.

### Komentarz Agencji

W analizie wrażliwości nie testowano danych dotyczących odpowiedzi na leczenie ocenianych przez IRRC (Niezależny Komitet Kontroli Radiologicznej, ang. *independent radiology review committee*). Zgodnie z publikacją Younes 2015, wyniki odnotowane przez IRRC znacznie różnią się w niektórych punktach końcowych (szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli).

Tabela 35. Odsetek odpowiedzi na leczenie na podstawie Younes 2015\*

Parametr	IRRC	Badacz
CR	9%	28%
PR	58%	45%
SD	23%	23%
PD	8%	4%

\* publikacja dotyczy tylko kohorty B badania CA209205; CR – całkowita odpowiedź; PR – częściowa odpowiedź; SD – choroba stabilna; PD – progresja choroby

### Analiza probabilistyczna

Na podstawie wyników analizy probabilistycznej (wykonano 1 000 iteracji) można stwierdzić, że stosowanie technologii wnioskowanej w miejsce komparatora nie wiąże się ryzykiem osiągnięcia gorszych efektów klinicznych. Jednak w przypadku każdej z symulacji koszt stosowania niwolumabu jest wyższy niż koszt stosowania terapii standardowej (wszystkie wyniki mieszczą się w prawym górnym kwadracie wykresu *scatter plot* i są względnie skupione). Prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności niwolumabu względem

standardowego leczenia wynosi **0%** (zarówno w wariancie z RSS jak i bez RSS). Krzywa akceptowalności wskazuje, że z 50% prawdopodobieństwem wnioskowana terapia będzie kosztowo-użyteczna dla prognozy wynoszącego [ ] zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej (w wariancie z RSS). Obserwowana wartość QALY mieści się w zakresie od 0,58 do 0,72, a wielkość kosztów inkrementalnych [ ]

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	Tak	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	<p>Wnioskodawca skuteczności kliniczną we wnioskowanej populacji ustalił na podstawie dwóch badań klinicznych CA209205 (kohort B i część pacjentów z kohorty C) i części pacjentów z badania CA209039.</p> <p>Według wnioskodawcy ww. pacjenci spełniali kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego „Leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem nivolumabu (ICD-10 81)”.</p> <p>Zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego mogą zostać zakwalifikowani pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina potwierdzonym badaniami histopatologicznymi po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ASCT) i po leczeniu brentuksymabem vedotin.</p> <p>Istnieją rozbieżności między kryteriami włączenia do badań CA209205 i CA209039 a wnioskowanym programem lekowym.</p> <p>1. Kryteria włączenia z badania CA209039 nie odpowiadają kryteriom włączenia do wnioskowanego programu lekowego w zakresie stosowanych wcześniej u pacjenta terapii.</p> <p>Kryteria włączenia do badania CA209039 odnoszące się do wcześniejszych terapii pacjenta to: „brak ASCT w ciągu ostatnich 100 dni” oraz „wcześniejsze leczenie co najmniej 1 schematem chemioterapii” – bez wskazywania, że musi być to terapia oparta na brentuksymabie vedotin.</p> <p>Wnioskodawca przedstawił dane 15 pacjentów z 23 włączonych do badania CA209039, którzy mieli zastosowane leczenie brentuksymabem vedotin po ASCT.</p> <p>2. Kryteria włączenia do badania CA209205 (kohorta B) są zbliżone do kryteriów włączenia z wnioskowanego programu lekowego.</p> <p>Do kohorty B kwalifikowani byli tylko pacjenci którym najpierw przeprowadzono zabieg ASCT a potem rozpoczęto leczenie brentuksymabem vedotin, w sytuacji odwrotnej gdy leczenie brentuksymabem vedotin było przed pierwszym ASCT pacjenci byli wykluczani z badania.</p> <p>Ponadto w kohorcie B ograniczono się do pacjentów którzy mieli udokumentowany brak osiągnięcia co najmniej częściowej remisji po ostatnio stosowanym leczeniu lub udokumentowany nawrót choroby (po remisji całkowitej), lub progresja choroby (po remisji częściowej lub chorobie stabilnej).</p> <p>3. Kryteria włączenia do badania CA209205 (kohorta C) są szersze i mniej szczegółowe w porównaniu do kryteriów włączenia z wnioskowanego programu lekowego.</p> <p>Do kohorty C kwalifikowani byli pacjenci z nawrotowym klasycznym chłoniakiem Hodgkina po nieskuteczności zarówno ASCT, jak i leczenia brentuksymabem vedotin (stosowanego zarówno przed, jak i po ASCT).</p> <p>Wnioskodawca przedstawił dane 57 pacjentów z 100 włączonych do kohorty C, spełniających kryteria włączenia do kohorty B.</p> <p>Jednak brak informacji czy pacjenci spełnili wszystkie kryteria włączenia do kohorty B, czy tylko to podstawowe dotyczące kolejności zastosowanych terapii (ASCT i brentuksymabu vedotin)</p>
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	Określając długość leczenia nivolumabem uwzględniono jedynie czas do wystąpienia progresji, natomiast nie uwzględniono możliwości wystąpienia klinicznie istotnej toksyczności związanej z leczeniem w stopniu powyżej 3 według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria)

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
		<p>W modelu ekonomicznym w wariacie podstawowym dla parametru dotyczącego długości leczenia nivolumabem: „Nivolumab treatment duration” – ustalono wartość „To progression” zamiast „To treatment discontinuation (nivo trials)” tym samym wnioskodawca nie uwzględnił rzeczywistego czasu trwania terapii wynikającego z danych klinicznych</p> <p>W badaniu CA209039 schemat w początkowym okresie leczenia nie odpowiadał zapisom ChPL oraz schematowi dawkowania z badania CA209205 (kohorta B i C)</p> <p>W ramach uzupełnień wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił scenariusz analizy wrażliwości (SA10) zakładający czas trwania terapii nivolumabem zgodny z danymi rzeczywistymi z badań CA209205 i CA209039.</p>
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	Tak	Patrz rozdział 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	Tak	Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia wyboru techniki analitycznej
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	Tak	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę wykona z perspektywy płatnika (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent)
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	Nie	<p>Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących nivolumab z leczeniem standardowym ani badań z grupą kontrolną dla nivolumabu w wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Dodatkowo nie odnaleziono badań dla leczenia standardowego przeprowadzonych w populacji całkowicie zgodnej z wnioskowaną. Brentuksymab vedotin stosowało 100% chorych w badaniach dla leczenia standardowego, jednak nie u wszystkich chorych przeprowadzono wcześniej ASCT (68-85%).</p> <p>W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca przedstawił wyniki 2 otwartych badań klinicznych dla nivolumabu, które zostały przeprowadzone w pojedynczej grupie (badanie CA209205 i badanie CA209039) oraz 4 badań dla leczenia standardowego (Bartlett 2014, Cheah 2016, Zinzani 2015 i Armand 2016).</p> <p>Wyniki badań uzupełniono o dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę.</p> <p>W analizie ekonomicznej dane dotyczące skuteczności terapii nivolumabem ustalono w oparciu o badania CA209205 i CA209039, natomiast dane dotyczące skuteczności terapii standardowej (SoC) ustalono na podstawie dwóch badań Cheah 201625 i Bartlett 201426 oraz rejestru chłoniaków BCCA.</p>
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?		<p>W analizie ekonomicznej przyjęto dożywni horyzont czasowy (40 lat). Średni wiek pacjentów z badaniem CA209205 wynosi 37 lat oraz przeciętny czas trwania życia mężczyzn i kobiet w Polsce wynosi odpowiednio 74 lata i 82 lata.</p> <p>Zasadność przyjęcia powyższego horyzontu czasowego potwierdzają również wyniki dotyczące przeżycia z modelu – odsetek pacjentów, którzy przeżyją 40 lat w grupie nivolumabu i terapii standardowej wynosi jedynie 2% (13% i 14% po 10 latach odpowiednio w grupie terapii standardowej i nivolumabu oraz około 5,5% po 20 latach i 3,0% po 30 latach dla pacjentów w grupie nivolumabu i terapii standardowej).</p> <p>W modelu ekonomicznym dla nivolumabu stosowanym u pacjentów z chłoniakiem Hodgkina ocenianym przez NICE najprawdopodobniej przyjęto dożywni horyzont czasowy (brak szczegółowych informacji na temat horyzontu w dokumencie NICE: Nivolumab for treating relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma [ID972]).</p> <p>Wyniki dotyczące skuteczności (PFS) ekstrapolowano bardzo znacznie poza horyzont czasowy badania przy braku długoterminowych danych klinicznych. Powoduje to, że wyniki analizy są obciążone bardzo znaczną niepewnością.</p>
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Tak	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	Tak	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	Tak	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	Wnioskodawca przypisał różne wartości użyteczności dla tych samych stanów zdrowia w zależności od zastosowanej terapii (nivolumab lub terapię standardową (SoC)) uzasadniając to między innymi korzystnym profilem bezpieczeństwa w przypadku innych wskazań. W sytuacji braku bezpośrednich badań mogących potwierdzić przyjęte przez wnioskodawcę założenie o przewadze nivolumabu w zakresie QoL nad terapią standardową, należałoby przyjąć konserwatywnie brak przewagi między ocenianymi terapiami.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	Tak	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

### Ograniczenia wnioskodawcy

„Głównym ograniczeniem porównania skuteczności nivolumabu i leczenia standardowego w analizowanej populacji jest brak badań z grupami kontrolnymi umożliwiającymi ilościowe porównanie bezpośrednio lub pośrednio nivolumabu z wybranymi komparatorami. Z tego względu, konieczne było przeprowadzenie jakościowej analizy pośredniej i określenie względnej skuteczności interwencji i komparatora”.

„Ograniczenie dla analizy stanowią także różnice pomiędzy strukturami leczenia standardowego w Polsce (brak uzgodnionego, jednolitego standardu leczenia – na podstawie opinii ekspertów), jak i w badaniach włączonych do analizy, w których stosowano następujące interwencje:

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

„Występowanie zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia uwzględniono w modelu ekonomicznym. W analizie podstawowej założono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu SoC jest taka sama jak w ramieniu nivolumabu. Mając na uwadze znacznie lepszy profil bezpieczeństwa nivolumabu w porównaniu ze standardowymi chemioterapeutykami wykazany w bezpośrednich badaniach porównawczych dla innych wskazań (m.in. w raku płuca; występowanie zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia 10% w grupie NIV vs 54% docetakselu) przyjęte założenie jest założeniem bardzo konserwatywnym. W analizie wrażliwości testowano większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu SoC”.

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności stosowania nivolumabu (Opdivo) w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ASCT) i leczeniu brentuksymabem vedotin.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Podejście to jest w opinii analityków Agencji właściwe między innymi ze względu na brak dowodów na terapeutyczną równorzędność. Należy jednak mieć na uwadze ograniczoną wiarygodność danych wskazujących na wyższość nivolumabu nad komparatorem, ze względu na brak bezpośredniego porównania jak i brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z komparatorem.

### Komparator

Uzasadnienie do wyboru komparatora zostało przedstawione w rozdziale „3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”.

### Model

Wnioskodawca zastosował w analizie ekonomicznej model typu PSM (ang. *partitioned survival model*), dla którego podstawową informacją są krzywe OS i PFS, w rozważanym przypadku dopasowane do krzywych Kaplana-Meiera z badań CA209039 i CA209205 i ekstrapolowane w 40 letnim horyzoncie czasowym. W modelu typu PSM, skuteczność niwolumabu w porównaniu z komparatorami określono jako różnicę powierzchni pod krzywymi przeżycia, odpowiednio PFS i OS. W modelu wyróżniono 3 stany, w których mogą znaleźć się chorzy: stan bez progresji (ang. progression-free, PF), stan progresji choroby (ang. progressed disease, PD) i zgon.

W opinii analityków Agencji struktura taka jest typowa dla modelowania przebiegu choroby nowotworowej, natomiast w modelach ekonomicznych dotyczących pacjentów z chłoniakiem ( „Pixuvri (piksantron) w leczeniu dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka niezziarniczego z komórek B, „Analiza ekonomiczna dla leku Adcetris (brentuksymab vedotin) stosowanego w leczeniu chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”) wykorzystano 3 stanowe (PFS, PD i zgon) modele nie typu PSM a Markowa.

### Horyzont

Przyjęty w analizie wnioskodawcy horyzont był dożywotni (40 lat). Wykorzystanie dożywotniego horyzontu czasowego jest najczęstszym podejściem dla analiz CUA dotyczących chorób nowotworowych.

Dożywotni horyzont analizy może stanowić istotne ograniczenie w przypadku, gdy zaimplementowane do modelu dane dotyczące skuteczności pochodzą z krótkiego okresu obserwacji albo gdy brak dowodów na skuteczność ocenianego leku w późniejszym okresie – po zaprzestaniu terapii. Uwagi dotyczące modelowania skuteczności niwolumabu przedstawiono w rozdziale „5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu”.

Wnioskodawca uznał 40-letni horyzont czasowy za wystarczający w celu uwzględnienia przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych, uzasadniając to średnim wiekiem pacjentów z badaniem CA209205 wynoszącym 37 lat oraz przeciętnym czasem trwania życia mężczyzn i kobiet w Polsce wynoszącym odpowiednio 74 lata i 82 lata.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił również oszacowania dla 10-letniego horyzontu czasowego.

Dodatkowe uwagi do horyzontu czasowego zamieszczono ponadto w rozdziale „5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy” w „Tabela 36. Ocena metodyki analizy ekonomicznej”.

## **5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu**

### Skuteczność kliniczna niwolumabu

Skuteczność kliniczną niwolumabu (tj. OS, PFS, odpowiedź na leczenie) określono w oparciu o indywidualne dane pacjentów z badania CA209039 i CA209205 (pacjenci z kohorty B i pacjenci z kohorty C, spełniający kryteria włączenia do kohorty B).

Przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji dla pacjentów leczonych niwolumabem ustalono na podstawie krzywych KM dla pierwszych 12 mies. obserwacji, po tym okresie oszacowania oparto na ekstrapolacji krzywej parametrycznej reprezentującej OS dla SoC (badania Cheah 2016, Bartlett 2014 i rejestru BCCA).

Podstawowym ograniczeniem przy modelowaniu kluczowych parametrów dla niwolumabu (OS i PFS) jest wykorzystanie jak źródła niepublikowanych danych, w związku z czym nie istniała możliwość weryfikacji danych źródłowych.

Ponadto przy modelowaniu skuteczności klinicznej niwolumabu wykorzystano „niedojrzałe dane” (w badaniach CA209039 i CA209205 nie osiągnięto mediany OS, natomiast w przypadku mediany PFS nie została osiągnięta dla kohorty B z badania CA209205 i badania CA209039) pochodzące z jednoramiennych badań o krótkim okresie obserwacji (mediana okresu obserwacji wynosiła: 15,7 mies. i 8,9 mies. odpowiednio dla pacjentów z kohorty B i C z badania CA209205 i 23,3 mies. dla badania CA209039).



Podejście wnioskodawcy zakładające modelowanie OS i PFS dla niwolumabu z krzywych KM dla pierwszych 12 mies. obserwacji, wydaje się niwelować niepewność związaną z modelowaniem w dożywotnim horyzoncie czasowym na podstawie danych z krótkiego okresu obserwacji.

Kolejnym istotnym ograniczeniem jest brak implementacji w analizie podstawowej lub przynajmniej w analizie wrażliwości parametrów dotyczących skuteczności niwolumabu ustalonych na podstawie oceny IRRC. Istnieje duża rozbieżność w odsetkach odpowiedzi ustalonych przez badaczy i przez IRRC w badaniu CA209205 (patrz poniżej Tabela 37). Na brak spójności wskazuje wnioskodawca jednak nie w kontekście rozkładu odpowiedzi a krzywych PFS: „W zakresie krzywych PFS w modelu możliwy jest wybór danych ocenianych przez badacza i IRRC (ang. independent radiology review committee). W niniejszej analizie brano pod uwagę dane oceniane przez badacza, co stanowi założenie konserwatywne analizy. Wariant z uwzględnieniem IRRC, powinien być traktowany z ostrożnością ze względu na brak oczekiwanej spójności”.

**Tabela 37. Odsetek odpowiedzi na leczenie na podstawie Younes 2015\***

Parametr	IRRC	Badacz
CR	9%	28%
PR	58%	45%
SD	23%	23%
PD	8%	4%

\* publikacja dotyczy ty ko kohorty B badania CA209205; CR – całkowita odpowiedź; PR – częściowa odpowiedź; SD – choroba stabilna; PD – progresja choroby

Biorąc pod uwagę powyższe oraz zapisy wytycznych AOTMiT 2016 w zakresie analizy wrażliwości („analiza wrażliwości powinna dotyczyć przede wszystkim tych danych wejściowych, których niepewność oszacowania jest największa ...”) należałoby przetestować w ramach analizy wrażliwości wpływ rozkładu odpowiedzi (według oceny IRRC) na wyniki analizy podstawowej.

#### Skuteczność kliniczna SoC

Skuteczność kliniczną SoC (tj. OS, PFS) określono w oparciu o dane pacjentów z badania Cheah 2016, Bartlett 2014 i rejestru BCCA, natomiast odsetki odpowiedzi ustalono na podstawie badań Cheah 2016 i Bartlett 2014.

Dane z rejestru BCCA wykorzystane w modelu ekonomicznym nie zostały opublikowane, w związku z czym nie istniała możliwość weryfikacji danych źródłowych.

Wnioskodawca nie uzasadnił implementacji danych z badanie Bartlett 2014 dotyczących ponownego leczenia brentuksymabem vedotin pacjentów z chłoniakiem Hodgkina lub chłoniakiem anaplastycznym z dużych limfocytów. Według opinii ekspertów klinicznych przedstawionych przez wnioskodawcę ponowne zastosowanie brentuksymabu vedotin u pacjentów z chłoniakiem Hodgkina nie odpowiada polskiej praktyce klinicznej (APD Rozdział 3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów 56-58/68).

Według rekomendacji NICE najlepszym z dostępnych źródeł skuteczności klinicznej dla terapii standardowej jest badanie Cheah 2016.

#### Użyteczność

Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto w oparciu o dwa źródła: kwestionariusz EQ-5D-3L realizowany w badaniu dla niwolumabu CA209205 oraz oszacowania użyteczności dla nawrotowego i opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina z badania Swinburn 2015.

W ramach analizy podstawowej dla niwolumabu uwzględniono wartości użyteczności zgromadzone w badaniu CA209205 (kohorta B i subpopulacja kohorty C) dla całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie oraz dla stabilizacji choroby. Natomiast u osób z progresją choroby użyteczność szacowano na podstawie publikacji Swinburn 2015. Z kolei dla terapii standardowej użyteczność określono w oparciu o dane z badania Swinburn 2015. Przypisanie różnych wartości użyteczności dla tych samym stanów zdrowia w zależności czy zastosowano niwolumab czy terapię standardową (SoC) wnioskodawca uzasadnił: „korzystny profil bezpieczeństwa niwolumabu obserwowany w przypadku innych wskazań i wiąże się z korzyścią w QoL i opiniami ekspertów klinicznych”.

W sytuacji braku bezpośrednich badań mogących potwierdzić przyjęte przez wnioskodawcę założenie o przewadze niwolumabu w zakresie QoL nad terapią standardową, należałoby przyjąć scenariusz analizy wrażliwości zakładający brak różnicowania wartości użyteczności ze względu na zastosowaną terapię.

Należy podkreślić, że wnioskodawca testował powyższe założenie w ramach analizy wrażliwości (scenariusz 5A) i był to parametr wpływający w największym stopniu na wzrost wartości ICUR (wzrost o 32% w porównaniu do scenariusza podstawowego)



### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji zewnętrznej zgodnie z „zasadami dobrej praktyki” zamieszczonymi w wytycznych AOTMiT z 2016. Zamieścił jedynie informację, że wykonano zewnętrzną walidację techniczną przez niezależną grupę nie zaangażowaną w planowanie i przygotowanie modelu ekonomicznego, jednak nie opisano szerzej tego procesu.

Wnioskodawca w ramach walidacji modelu opisał proces walidacji wewnętrznej i konwergencji.

Walidacja wewnętrzna została przeprowadzona przez twórców modelu firmę Broad Street (nie przez firmę Health Quest) i polegała na sprawdzeniu wszystkich arkuszy modelu, wprowadzeniu formuł oraz analiz statystycznych pod kątem technicznej spójności. Dodatkowo przeprowadzono walidację konwergencji polegającą na odniesieniu się do wyników innych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia niwolumabem w porównaniu do aktualnej praktyki klinicznej. W toku wyszukiwania wnioskodawca nie zidentyfikował żadnej analizy ekonomicznej zgodnej z kryteriami włączenia do przeglądu systematycznego

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku ograniczeniami dotyczącymi danych wejściowych do modelu przedstawionymi w rozdziale „4.6.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy” oraz w rozdziale 4.6.2. „Ocena danych wejściowych do modelu”, przeprowadzono obliczenia własne, polegające na przyjęciu następujących założeń:

- odpowiedzi na leczenie z uwzględnieniem wartości szacowanych przez IRRC w badaniu CA209205 oraz PFS na podstawie oceny IRRC (tj.: w zakładce „survival” – parametr dotyczący PFS dla terapii SoC: „Assessment type” ustawiony na „IRRC”);
- zrównanie wartości użyteczności przy zastosowaniu niwolumabu i terapii standardowej (5A scenariusz analizy wrażliwości wnioskodawcy; zakładka „Utilities” parametr „Utility data setting” ustawiony na „Same data source – literaturę”);
- Czas leczenia niwolumabem zgodnie z zapisami programu lekowego (tzn.: parametr opisujący czas leczenia niwolumabem: „Nivolumab treatment duration” – ustawiono na „To treatment discontinuation (nivo trials)”).

Tabela 38. Obliczenia dodatkowe z perspektywy NFZ (z RSS)

Parametr	NIVO	SoC
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]	405 492	
Efekt [QALY]	2,13	1,67
Efekt [LYG]	4,46	3,88
Efekt inkrementalny [QALY]	0,46	
Efekt inkrementalny [LYG]	0,58	
ICUR [zł/QALY]	877 959	
ICER [zł/LYG]	695 549 ( )	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy z perspektywy NFZ stosowanie Opdivo (niwolumabu) w miejsce SoC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania Opdivo (niwolumab) vs SoC wyniósł 877 959 [zł/QALY] odpowiednio bez i z RSS. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej jest ocena kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności stosowania niwolumabu (Opdivo) w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną (SoC) w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ASCT) i leczeniu brentuksymabem vedotin.

Wykonano analizę kosztów użyteczności i kosztów efektywności w dożywotnim (40-letnim) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej NFZ i pacjenta.

W analizie ekonomicznej zastosowano model typu PSM (ang. *partitioned survival model*), dla którego podstawową informacją są krzywe OS i PFS. W rozważanym przypadku dopasowane do krzywych Kaplana-Meiera dla pierwszych 12 mies. obserwacji (z badań CA209039 i CA209205) po tym okresie oszacowania oparto na krzywej KM reprezentującej OS dla SoC (badania Cheah 2016, Bartlett 2014 i rejestr BCCA) i ekstrapolowano w 40 letnim horyzoncie czasowym.

Podejście wnioskodawcy zakładające modelowanie OS i PFS dla niwolumabu z krzywych KM dla pierwszych 12 mies. obserwacji, wydaje się niwelować niepewność związaną z modelowaniem w dożywotnim horyzoncie czasowym na podstawie danych z krótkiego okresu obserwacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie niwolumabu w miejsce SoC jest droższe (o ok. ██████████ w wariancie bez RSS oraz ██████████ w wariancie z RSS) i przynosi większe korzyści zdrowotne wyrażone w jednostkach QALY/LYG (o odpowiednio 0,66/0,58). Oszacowany ICUR dla porównania NIVO vs SoC wyniósł ok. ██████████ w wariancie bez RSS i ██████████ w wariancie z RSS. Wartości te znajdują się bardzo znacznie powyżej progu opłacalności (130 002 zł), o którym mowa w ustawie o refundacji, wobec czego niwolumab nie jest technologią kosztowo-użyteczną.

Wnioskodawca nie przedstawił randomizowanych badań porównawczych dowodzących wyższości niwolumabu w zakresie QoL bądź przeżycia całkowitego nad aktualną praktyką kliniczną (SoC).

Dane dotyczące skuteczności klinicznej niwolumabu zaimplementowane do modelu ekonomicznego odznaczają się wysokim stopniem niepewności ze względu na „niedojrzałość danych” pochodzących z jednoramiennych badań o krótkim okresie obserwacji. Dodatkowo część parametrów opisujących skuteczność niwolumabu pochodzi z nieopublikowanych źródeł.

Niwolumab nie jest terapią kosztowo-użyteczną w żadnym z testowanych wariantów analizy wrażliwości. Największy wzrost współczynnika ICUR obserwuje się w scenariuszach dotyczących zmiany wartości użyteczności. Na podstawie wyników analizy probabilistycznej (wykonano 1 000 iteracji) można stwierdzić, że stosowanie technologii wnioskowanej w miejsce komparatora nie wiąże się ryzykiem osiągnięcia gorszych efektów klinicznych. Jednak w przypadku każdej z symulacji koszt stosowania niwolumabu jest wyższy niż koszt stosowania terapii standardowej (wszystkie wyniki mieszczą się w prawym górnym kwadracie wykresu *scatter plot* i są względnie skupione). Prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności niwolumabu względem standardowego leczenia wynosi 0% (zarówno w wariancie z RSS jak i bez RSS).

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet NFZ, finansowania ze środków publicznych niwolumabu (Opdivo) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin.

##### Perspektywa

Płatnika publicznego – NFZ. Perspektywa wspólna, tj. NFZ i pacjenta w ramach analizy wrażliwości.

##### Horizont czasowy

2 lata

##### Porównywane scenariusze

###### Scenariusz istniejący

Zakłada brak finansowania niwolumabu w docelowej populacji chorych. Chorzy leczeni aktualnie dostępnymi schematami leczenia lub najlepszą terapią wspomagającą.

###### Scenariusz nowy

Zakłada, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją – chorzy leczeni niwolumabem. Przyjęto, iż wszyscy chorzy kwalifikujący się do leczenia niwolumabem otrzymają leczenie w ramach programu lekowego.

##### Warianty analizy

Testowano scenariusz minimalny i maksymalny, które zgodnie ze skrajnymi oszacowaniami liczby chorych z chłoniakiem Hodgkina po auto-SCT na podstawie Biuletynu Poltransplantu oraz opiniami ekspertów generowały odpowiednio najmniejszą i największą liczbę chorych. Oprócz analizy podstawowej i przetestowania wariantu minimalnego i maksymalnego, przeprowadzano również jednokierunkową analizę wrażliwości, gdzie zmieniano parametry takie jak masa ciała, koszty na podstawie opinii ekspertów, perspektywę (wspólna) oraz inny rozkład PFS i OS dla niwolumabu. Wszystkie kalkulacje przeprowadzono w wariacie bez i z RSS.

##### Pozostałe założenia

W analizie założono, że przejęcie rynku przez niwolumab nastąpi proporcjonalnie z rynku aktualnie stosowanych schematów leczenia. Z zgodnie z opinią ekspertów populacja docelowa obejmie 90% chorych kwalifikujących się do leczenia po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin (65% w I. roku analizy).

Przyjęto, iż struktura terapii PC/BSC będzie taka sama w scenariuszu istniejącym i u tych pacjentów ze scenariusza nowego, którzy pozostaną na leczeniu standardowym.

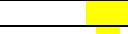





Ponadto w modelu przyjęto założenie, iż w ciągu roku jest 13 cykli, a każdy z nich trwa 4 tygodnie (28 dni).

## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Populacja docelowa

Podstawą do określenia liczebności populacji docelowej była liczba chorych, u których wykonano ASCT na podstawie Biuletynu Poltransplantu. Odsetki pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Odsetki przyjęte w analizie przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 39. Oszacowanie liczebności populacji docelowej**

Parametr	I rok	II rok	Zródło
Liczba chorych, u których wykonano ASCT	105 min. 92 maks. 114		Biuletyn Poltransplant za 2013 r., dane NFZ
Odsetek chorych z cHL			konsensus ekspertów
Liczba chorych z cHL, u których wykonano ASCT			
Odsetek chorych z cHL, u których wykonano ASCT i który byli leczeni BV			
Liczba chorych z cHL, u których wykonano ASCT i który byli leczeni BV			
Odsetek chorych kwalifikujących się do kolejnej linii			
Liczba chorych kwalif kujących się do kolejnej linii			
Odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia NIVO	65%	90%	
Liczba chorych kwalif kujących się do leczenia NIVO	35 min. 25 maks. 46	48 min. 34 maks. 63	

**ASCT** – autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku; **cHL** – klasyczny chłoniak Hodgkina; **BV** – brentuksymab vedotin; **NIVO** – nivolumab;

Założono, iż wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia nivolumabem rozpoczną terapię w ciągu danego roku analizy. Przyjęto stopniowe (liniowe) włączanie chorych do analizy, tj. stała liczba chorych rozpoczynająca leczenie w kolejnych 4-tygodniowych cyklach (1/13 docelowej liczby chorych).

### Koszty

W modelu wykorzystano założenia i wyniki analizy ekonomicznej. Koszty związane z wprowadzeniem nowego programu lekowego oszacowano na podstawie wyników dla 1. i 2. roku modelu efektywności kosztów. Tak jak w przypadku analizy ekonomicznej, w modelu uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne (nabycia i podanie leków, monitorowania leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty monitorowania choroby i opieki terminalnej). Szczegółowe przedstawienie kosztów znajduje się w rozdz. 5.1.2. *Dane wejściowe do modelu*. Zarówno koszty niemedyczne jak i pośrednie nie zostały włączone do modelu ze względu na analizowany stan kliniczny (kolejna linia leczenia zaawansowanej choroby), a co za tym idzie spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej.

Zużycie zasobów w leczeniu chorych z chłoniakiem Hodgkina zostało określone w oparciu o badanie ankietowe przeprowadzone wśród 3 ekspertów klinicznych.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

**Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji**

Populacja	I rok		II rok	
	Wariant	Sc. istniejący	Wariant	Sc. istniejący
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	minimalny	38	minimalny	38
	podstawowy	53	podstawowy	53
	maksymalny	70	maksymalny	70
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0			

Populacja	I rok		II rok	
	Wariant	Sc. nowy	Wariant	Sc. nowy
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym*	minimalny	25	minimalny	34
	podstawowy	35	podstawowy	48
	maksymalny	46	maksymalny	63

\*Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym zostali obliczeni jako procent (stały odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia niwolumabem 65% w I roku i 90% w II roku) chorych z cHL u których wykonano auto-SCT i byli leczeniu BV (czyli pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku)

W poniższej tabeli przedstawiono wydatki z perspektywy płatnika publicznego związane z zastosowaniem niwolumabu w leczeniu chłoniaka Hodgkina w ramach programu lekowego w scenariuszu istniejącym, nowym i inkrementalnym. Wyniki przedstawiono dla wariantu minimalnego, podstawowego i maksymalnego.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Wariant analizy		Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
		I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>					
<b>Minimalny</b>	niwolumab	0	0	0	0
	sumarycznie	2 178 513	4 282 294	2 178 513	4 282 294
<b>Podstawowy</b>	niwolumab	0	0	0	0
	sumarycznie	3 069 563	6 033 828	3 069 563	6 033 828
<b>Maksymalny</b>	niwolumab	0	0	0	0
	sumarycznie	4 032 528	7 926 726	4 032 528	7 926 726
<b>Scenariusz nowy</b>					
<b>Minimalny</b>	niwolumab				
	sumarycznie	4 875 584	12 692 932		
<b>Podstawowy</b>	niwolumab				
	sumarycznie	6 869 784	17 884 566		
<b>Maksymalny</b>	niwolumab				
	sumarycznie	9 024 933	23 495 210		
<b>Koszty inkrementalne</b>					
<b>Minimalny</b>	niwolumab				
	sumarycznie	2 697 071	8 410 638		
<b>Podstawowy</b>	niwolumab				
	sumarycznie	3 800 221	11 850 738		
<b>Maksymalny</b>	niwolumab				
	sumarycznie	4 992 405	15 568 484		

Oszacowania dokonane przez wnioskodawcę wykazały dodatkowe koszty bez względu na przyjęty wariant analizy.

Wariant podstawowy

Wyniki analizy inkrementalnej w wariancie podstawowym przeprowadzonym z perspektywy płatnika publicznego wskazują, że zastosowanie niwolumabu w chłoniaku Hodgkina, spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- 3 800 221 zł ( ) w I roku;
- 11 850 738 zł ( ) w II roku.

#### Warianty skrajne (minimalny, maksymalny)

W analizie wpływu na budżet przedstawiono wyniki dla scenariuszy skrajnych, które wykazały, że po podjęciu pozytywnej decyzji o zastosowaniu niwolumabu w chłoniaku Hodgkina następuje wzrost wydatków inkrementalnych. W pierwszym roku refundacji wydatki z perspektywy płatnika publicznego wyniosą one 2 697 071 zł ( ) w wariancie minimalnym oraz 4 992 405 zł ( ) w wariancie maksymalnym. W drugim roku refundacji wydatki wyniosą 8 410 638 zł ( ) w wariancie minimalnym oraz 15 568 484 zł ( ) w wariancie maksymalnym.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 42. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Punktem wyjścia do oszacowania populacji docelowej była liczba osób po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych. Odsetki pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wg wnioskodawcy „2-letni horyzont czasowy będzie wystarczający do określenia zachowania rynku w przypadku wprowadzenia finansowania niwolumabu w ramach programu lekowego we wnioskowanym wskazaniu. Niewielka liczba chorych kwalifikujących się do leczenia niwolumabem, dodatkowo sugeruje szybkie osiągnięcie równowagi rynkowej”.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	brak uwag
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	brak uwag
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	brak uwag
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	bd.	Dane NFZ dotyczące stosowania brentuksymabu vedotin zostały zawarte w rozdz. 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Dane z wniosku natomiast przewidują sprzedaż prezentacji 40 mg i 100 mg w ilości odpowiednio 896 opak. i 298 opak. w I roku oraz 2688 opak. i 896 opak. w II roku.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	patrz rozdz. 3.1.2.3 Ocena Analityków Agencji
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	patrz rozdz. 3.1.2.3 Ocena Analityków Agencji



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której testowano wariant minimalny i maksymalny oraz jednokierunkową analizę wrażliwości.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy.

W tym zakresie nie zidentyfikowano nieprawidłowości. Większość zidentyfikowanych obszarów niepewności w zakresie parametrów wejściowych wnioskodawca testuje w ramach analizy wrażliwości i analizy wariantów skrajnych. Analizę wrażliwości przedstawiono dla następujących zmiennych: perspektywa wspólna, masa ciała, zmiana kosztów o 20%, różne warianty rozkładu OS i PFS wnioskowanej technologii (patrz rozdz. 6.3.2. *Wyniki analizy wrażliwości*).

W oszacowaniu populacji docelowej analizowano zarówno dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem C81 oraz dane na temat liczby autologicznych przeszczepów komórek macierzystych szpiku u chorych z chłoniakiem Hodgkina z dwóch źródeł: otrzymane bezpośrednio od NFZ i opublikowane w Biuletynie Poltransplant. Ostatecznie do określenia docelowej wielkości populacji wykorzystano dane dotyczące liczby auto-SCT u pacjentów z chłoniakiem Hodgkina, z tym że w wariancie podstawowym zaimplementowano dane Poltransplant, natomiast dane NFZ w wariancie maksymalnym. Dodatkowo wykorzystano odsetki chorych na poszczególnych etapach oszacowań populacji na podstawie konsensusu panelu ekspertów (patrz Tabela 39.). Oszacowana przez wnioskodawcę wielkość populacji docelowej jest zgodna z opinią otrzymaną od eksperta. Na podstawie otrzymanych przez Agencję danych NFZ dot. liczby pacjentów leczonych brentuksymabem vedotin (67 osób – patrz rozdz. 3.3. *Liczebność populacji wnioskowanej*), przyjętym odsetku pacjentów kwalifikujących się do kolejnej linii (90%) i zakładanym docelowym udziale niwolumabu szacuje się, że wielkość populacji docelowej wynosiłaby w I roku 39 a w II 64 osób. Jest to liczebność zbliżona do ustaleń wnioskodawcy i mieszcząca się w granicach wariantu maksymalnego testowanego w analizie wrażliwości, co potwierdza poprawność założeń w tym aspekcie.

W modelu analizy wpływu na budżet zaimplementowano koszty związane z wprowadzeniem programu lekowego na podstawie wyników kosztów w 1. i 2. roku modelu efektywności kosztów analizy ekonomicznej. W modelu uwzględniono wyłącznie bezpośrednio koszty medyczne (nabycia i podanie leków, monitorowania leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty monitorowania choroby i opieki terminalnej), które oszacowano na podstawie opinii panelu ekspertów przy uwzględnieniu stosownych komunikatów DGL NFZ (w przypadku leków refundowanych), Zarządzeń Prezesa NFZ (w przypadku procedur medycznych) oraz wyszukiwarki bartoszmowi.pl (odnośnie leków nierefundowanych). Wyceny punktowe przyjęto zgodnie z Informatorem o umowach NFZ za 2016 r. Ze względu na zaawansowany stan kliniczny nie brano pod uwagę kosztów niemedycznych i pośrednich (niewielki inkrementalny wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność).

Zużycie zasobów w leczeniu chorych z chłoniakiem Hodgkina zostało określone w oparciu o badanie ankietowe wśród 3 ekspertów klinicznych.

Co do udziału w rynku niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu założono, że po jego wprowadzeniu do refundacji w I roku 65% chorych będzie objętych leczeniem, natomiast w II roku odsetek ten wzrośnie do 90% pacjentów.

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność związana z brakiem danych odnoszących się bezpośrednio do liczebności populacji docelowej, tj. pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie cHL po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin oraz danych na temat przeciętnego czasu leczenia w programie lekowym.

Zgodnie z wytycznymi HTA dot. horyzontu czasowego, powinno się stosować przedział czasu do ustalenia równowagi na rynku, tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów. Wnioskodawca założył, iż docelowe 90% przejęcie rynku następuje w II roku analizy. Z uwagi na założenie dotyczące stopniowego włączania pacjentów do leczenia oraz kontynuacji leczenia w kolejnym roku, dla lepszego zobrazowania wielkości kosztów generowanych przez populację docelową osiąganą w II roku, należałoby przyjąć 3-letni horyzont czasowy tak jak w przypadku AWA Opdivo nr zlecenia 020/2017.

Wątpliwości budzi też zaimplementowane do modelu założenie o przejęciu 90% udziałów w II roku. Zgodnie z analizą, w I roku zostaje osiągnięty udział niwolumabu w wysokości 65% natomiast w II roku docelowy udział zdobywany jest od nowa. W opinii Agencji należałoby rozpocząć II rok od osiągniętego udziału w roku poprzednim.

Założenia przyjęte w modelu oraz sam opis modelu zostały przedstawione w sposób niedokładny i ogólnikowy. Przede wszystkim istnieje nieścisłość co do czasu trwania leczenia w programie. Zgodnie z treścią analizy dostarczonej przez wnioskodawcę przyjęto, iż „przerwanie leczenia nastąpiło w momencie wystąpienia pierwszej progresji lub w 14,2 mies.” Z elektronicznej wersji modelu analizy wpływu na budżet wynika, że wszyscy pacjenci leczeni są wyłącznie przez 14 cykli trwających 4 tygodnie. Nie podano czy jest to czas do uzyskania progresji czy rok od uzyskania odpowiedzi na leczenie. Założenie to jest niepewne a nie zostało przetestowane w analizie wrażliwości. Ponadto, analiza nie zawiera informacji w jaki sposób chorzy są wyłączani z modelu.

Z kolei założenie „wszyscy chorzy kwalifikujący się do leczenia niwolumabem otrzymają terapię w ramach programu lekowego w ciągu danego roku analizy” jest nieprecyzyjne. Zgodnie z elektroniczną wersją każdy z populacji docelowej ma rozpocząć terapię w danym roku, ale ci, którzy zostaną włączeni na koniec roku większą część będą kontynuować w roku następnym, a co za tym idzie, koszty ich terapii ponoszone będą w kolejnym roku (patrz rozdz. 6.3.3. *Obliczenia własne Agencji*).

Co więcej, wersja elektroniczna modelu zwłaszcza w aspekcie kosztów generowanych przez chorych w poszczególnych cyklach i latach analizy (arkusz „Koszty” modelu w MS Excel) jest mało czytelna. Nie wyjaśniono, w jaki sposób powiązane są ze sobą numery cyklu oraz przypisane im koszty i liczba pacjentów.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości uwzględniono następujące scenariusze:

**Tabela 43. Warianty testowane w ramach analizy wrażliwości**

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
0	perspektywa	płatnika	wspólna
1A	masa ciała		
1B			
2A	koszty na podstawie opinii ekspertów	w zależności od kategorii	- 20%
2B			+ 20%
3A	rozkład OS i PFS dla niwolumabu	krzywa KM dla 12 mies. (CA209205 kohorta B + subpop. C + CA209039), następnie ekstrapolacja SoC	krzywa Weibulla
3B			krzywa KM dla 21 mies. (CA209205 kohorta B + subpop. C + CA209039), następnie ekstrapolacja SoC

OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby; SoC – aktualna praktyka kliniczna

**Tabela 44. Wyniki analizy wrażliwości: oszacowania wnioskodawcy, inkrementalne wydatki płatnika**

Wariant	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza Podstawowa	3 800 221	11 850 738		
0	3 770 887	11 792 536		
1a	3 366 156	10 771 673		

1b	4 234 286	12 929 803		
2a	4 220 933	12 434 704		
2b	3 379 509	11 266 772		
3a	3 791 618	12 911 183		
3b	3 800 221	13 072 345		

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wskazuje, że największy wpływ na wyniki analizy podstawowej w przypadku uwzględnienia RSS jak i w przypadku braku uwzględnienia RSS, mają: zmiana masy ciała ( ), zmiana rozkładu OS i PFS dla nivolumabu. Znikomy wpływ na uzyskane wyniki miało natomiast uwzględnienie perspektywy wspólnej, tj. płatnika publicznego i pacjenta (warian 0).

Maksymalne wydatki inkrementalne uzyskano w ramach wariantu 3b analizy wrażliwości, wyniosły one w przypadku uwzględnienia RSS: zł w I roku i zł w II roku.

Minimalne wydatki inkrementalne uzyskano w ramach wariantu 1a analizy wrażliwości, wyniosły one w przypadku uwzględnienia RSS: zł w I roku i zł w II roku.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W ramach dodatkowych obliczeń uwzględniono założenia wnioskodawcy z analizy podstawowej, tj. zakładaną liczebność populacji w I i II roku, leczenie trwające 14 cykli oraz koszty poszczególnych cykli. Zmieniono jedynie podejście o liniowym przejmowaniu rynku przez nivolumab, tzn. przyjęto, iż wszyscy chorzy kwalifikujący się do leczenia w danym roku zostaną poddani terapii od początku roku refundacji nivolumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego. Wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 45. Wyniki dodatkowych obliczeń (w nawiasie przedstawiono wariant z RSS).

	I rok	II rok
Populacja	35	48
<b>Scenariusz istniejący</b>		
<b>Scenariusz nowy</b>		
koszt zakupu NIVO		
<b>Dodatkowe wydatki</b>	<b>8 081 267</b>	<b>11 509 875</b>

Przyjęte w analizie wnioskodawcy liniowe obejmowanie chorych leczeniem nivolumabem skutkuje tym, że część kosztów terapii pacjentów włączonych do programu w I roku przenoszonych jest na koszty roku II. Wyłączając założenie o stopniowym włączaniu pacjentów do programu lekowego, koszty ponoszone w danym roku skupiają w sobie wyłącznie koszty tej populacji, która miała być leczona w ciągu roku (przy założeniu, iż na każdy rok przypada 13 cykli, tylko koszt ostatniego 14. cyklu leczenia ponoszony jest w roku następnym). Stąd też w tym wariantcie obserwuje się mniejszą dysproporcję pomiędzy kosztami w poszczególnych latach w porównaniu do wyników przedstawionych przez wnioskodawcę.

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia finansowania nivolumabu w leczeniu chłoniaka Hodgkina w ramach proponowanego programu lekowego. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Perspektywę wspólną, tj. NFZ i pacjenta uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

W analizie wpływu na budżet wykazano, że objęcie finansowaniem nivolumabu w populacji docelowej jest związane z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego w każdym rozpatrywanym wariantcie analizy. Największą część całkowitych kosztów stanowi koszt zakupu nivolumabu (ponad 80%).

Wyniki analizy inkrementalnej w wariancie podstawowym wykazały, iż dodatkowe wydatki, które poniesie NFZ w związku z wprowadzeniem finansowania nivolumabu we wnioskowanym wskazaniu wynosić będą:

- 3 800 221 zł ( ) w I roku;
- 11 850 738 zł ( ) w II roku.

Analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na oszacowania miała zmiana masy ciała pacjentów, która powodowała zmianę wielkości dawki nivolumabu, a co za tym idzie, kosztów zakupu leku. Znaczący wpływ na wyniki miało także przyjęcie alternatywnych krzywych PFS i OS dla nivolumabu oraz zmiana kosztów o 20%. Testowane w ramach analizy wrażliwości parametry nie spowodowały zmiany wyników o więcej niż 16%.

Oszacowana przez Agencję liczebność populacji docelowej na podstawie danych NFZ zbliżona jest do obliczeń wnioskodawcy w wariancie maksymalnym, który był testowany w ramach analizy wrażliwości.

Przyjęte przez wnioskodawcę liniowe włączanie chorych do terapii nivolumabem skutkuje tym, iż część kosztów terapii pacjentów włączonych do programu w I roku przenoszonych jest na koszty roku II (dotyczy to szczególnie chorych włączonych do programu pod koniec roku).

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem niniejszej analizy jest przedstawienie rozwiązania, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków finansowych płatnika publicznego w wysokości odpowiadającej dodatkowym kosztom finansowania nivolumabu w leczeniu chorych z chłoniakiem Hodgkina w kolejnych latach.

W ramach analizy racjonalizacyjnej wykorzystano możliwość obniżenia limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników adalimumabu. Wybrana substancja czynna stosowana jest w programach lekowych, co oznacza 100% poziom refundacji (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatny). W związku z powyższym, obniżenie limitu finansowania leków ze środków publicznych nie spowoduje jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców.

Wybór leków wynika ze zbliżającego się terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla tej substancji czynnej, w związku z czym oszczędności będą generowane już od maja 2018 r.

Mając na uwadze specyfikę refundacji leków w programach lekowych (leki wydawane bezpłatnie), należy założyć, że wprowadzenie tańszego odpowiednika spowoduje automatyczne, natychmiastowe obniżenie ceny wszystkich leków refundowanych w obrębie grupy limitowej do poziomu ceny wprowadzonego odpowiednika – w tym wypadku oznacza to co najmniej 25% redukcję obowiązującej ceny urzędowej leków będących przedmiotem niniejszej analizy. W analizie przyjęto założenie zgodne z art. 13 pkt. 6 Ustawy refundacyjnej, które mówi, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedynego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

**Tabela 46. Wyniki analizy racjonalizacyjnej**

	I ROK	II ROK	ŁĄCZNIE
<b>OSZCZĘDNOŚCI</b>	18 918 927	28 378 391	47 297 318
<b>DODATKOWE WYDATKI*</b>	4 992 405	15 568 484	20 560 889
<b>RÓŻNICA</b>	<b>13 926 523</b>	<b>12 809 907</b>	<b>26 736 429</b>

\* wyniki analizy wpływu na budżet (sumaryczne koszty inkrementalne w wariacie maksymalnym bez RSS)

Potencjalne oszczędności dla płatnika publicznego w Polsce oszacowano na 18,92 mln PLN w I roku i 28,38 mln PLN w II roku.

Wygenerowane oszczędności będą wystarczające do pokrycia obciążeń budżetowych związanych z finansowaniem nivolumabu w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin, w analizowanym horyzoncie czasowym.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 47. Zestawienie wybranych zapisów projektu uzgodnionego programu lekowego z zapisami aktualnego programu lekowego obejmującego leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków

Obowiązujący program „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T <sup>+</sup> )”	Projekt uzgodnionego programu „Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81)”
<b>Kryteria kwalifikacji</b>	
<p>Leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem Hodgkina [...] przy wykorzystaniu substancji czynnej <b>brentuksymab vedotin</b>.</p> <p>1. Nawrotowy lub oporny na leczenie HL</p> <p style="padding-left: 20px;">a. po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. <i>autologous stem cell transplantation</i>, ASCT)</p> <p>lub</p> <p style="padding-left: 20px;">b. po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia.</p> <p>[...]</p>	<p>1. nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak Hodgkina potwierdzony badaniem histopatologicznym</p> <p style="padding-left: 20px;">a) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. <i>autologous stem cell transplantation</i>, ASCT) i</p> <p style="padding-left: 20px;">b) po leczeniu brentuksymabem vedotin;</p> <p>[...]</p>

Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z zapisami projektu uzgodnionego programu lekowego „Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81)”, nie wszyscy pacjenci po niepowodzeniu terapii brentuksymabem vedotin będą kwalifikować się do leczenia niwolumabem.

Do programu lekowego „Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81)” nie będą kwalifikować się pacjenci po niepowodzeniu terapii brentuksymabem vedotin, dla których auto-SCT nie stanowiło możliwej opcji terapeutycznej.



## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania niwolumabu w leczeniu nawrotowego/opornego chłoniaka Hodgkina 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/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 26.06.2017. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 pozytywną rekomendację (NICE 2017), z kolei według oceny IQWIG nie wykazano wartości dodanej niwolumabu w porównaniu z leczeniem standardowym. Na stronach instytucji SMC odnaleziono informację o trwających aktualnie pracach nad wydaniem rekomendacji.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 48. Rekomendacje refundacyjne dla niwolumabu**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2017	Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (cHL) po ASCT i leczeniu brentuksymabem vedotin	Niwolumab jest rekomendowany jako opcja leczenia u dorosłych pacjentów z przewlekłym lub opornym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych i leczeniu brentuksymabem vedotin.
SMC 2017	Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (cHL) po ASCT i leczeniu brentuksymabem vedotin	Rekomendacja jest w fazie powstawania.
IQWIG 2017	Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (cHL) po ASCT i leczeniu brentuksymabem vedotin	Według oceny IQWIG nie wykazano wartości dodanej niwolumabu w porównaniu z leczeniem standardowym

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 49. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	brak ograniczeń	nie
Belgia	100%	brak ograniczeń	tak
Bułgaria	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	-	-	-
Cypr	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	100%	brak ograniczeń	nie
Estonia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Grecja	100%	brak ograniczeń	nie
Hiszpania	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	100%	brak ograniczeń	tak
Irlandia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Łotwa	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Norwegia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	100%	brak ograniczeń	nie
Węgry	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, nivolumab w leczeniu chłoniaka Hodgkina jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %.. W 2 rozpatrywanych krajach stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

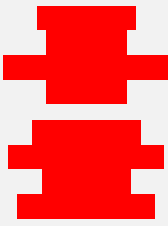
## 11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

### 11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia przekazania AWA na posiedzenie RP nie uzyskano opinii od ekspertów klinicznych

### 11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Tabela 50. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	<p>„Badania kliniczne Check Mate -205 oraz Check Mate-039 obejmujące pacjentów na nawrotowego i opornego chłoniaka Hodgkina po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych oraz po leczeniu brentuksymab vedotin wykazały odsetek odpowiedzi na zastosowane leczenie 66%, natomiast po 12 miesiącach obserwacji współczynnik przeżyć wolnych od progresji wyniósł 57% przy wysokiej medianie czasu odpowiedzi wynoszącej 13.1 miesiąca. Łączna analiza obu badań daje akceptowalny i korzystny poziom bezpieczeństwa stosowania preparatu. Chłoniak Hodgkina jako choroba rzadka najczęściej rozpoznawana u pacjentów w wieku 20-40 lat oraz po 55 roku życia w klasycznym typie histologicznym (95% chorych). Proponowana terapia jest nowym podejściem , które daje trwałe odpowiedzi w populacji pacjentów opornych na leczenie. Finansowanie nivolumabu jest zatem uzasadnione poprzez te w/w wyniki oraz dane. Dodatkowo: Klasyczny chłoniak Hodgkina: NICE rekomenduje Opdivo Chorzy na klasycznego chłoniaka Hodgkina (cHL) [...]”</p>	<p>„Nie podam argumentów przemawiających za tym , aby procedura nie powinna być finansowana ze środków publicznych.”</p>	<p>„Nivolumab to pierwszy inhibitor punktu kontrolnego PD-1 , który stosowany jest w nowotworach hematologicznych, który został zarejestrowany w Unii Europejskiej. Rejestracja stanowi więc rekomendację do zastosowania tego leku w tej opiniowanej grupie chorych w 28 krajach Unii Europejskiej. Istnieją dowody naukowe (badania w/w) , które pozwalają dać nadzieję pacjentom z chorobą Hodgkina nawrotową i oporną , po leczeniu autologicznym przeszczepem szpiku i po zastosowaniu brentuximab vedotin . Grupa tych chorych stanowi ogromny problem terapeutyczny , u której brak właściwie jest obecnie opcji terapeutycznej o skuteczności potwierdzonej badaniami klinicznymi i doświadczeniami ośrodków leczących. [...] konieczne staje się , aby również polscy pacjenci mieli dostęp do tej opcji terapeutycznej, już teraz , a nie jak dotychczas na końcu listy krajów UE. Wprowadzenie tej formy finansowania (program lekowy) pozwoli wprowadzić nowoczesną terapię o wysokiej skuteczności potwierdzonej badaniami klinicznymi i uwzględnionej w National Comprehensive Cancer Network (2016). [...]”</p>

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiołka a 4 m oraz fiołka a10 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81)” Lek miałby utworzyć nową grupę limitową. Wnioskodawca zaproponował RSS.

### Problem zdrowotny

Chłoniak Hodgkina (ang. Hodgkin Lymphoma/HL, Hodgkin Disease/HD, chłoniaka ziarnicy, ziarnica złośliwa, ICD10: C81) jest chorobą nowotworową układu chłonnego. Charakteryzuje się obecnością olbrzymich nowotworowych komórek Reed-Sternberga o wielopłatowym jądrze oraz dużych jednojądrzastych komórek Hodgkina, które indukują odczynową proliferację między innymi limfocytów, monocytów, histiocytów i makrofagów tworzących nacieki ziarnicy (stąd dawna nazwa ziarnica złośliwa).

Klasyczny chłoniak Hodgkina (*classical Hodgkin lymphoma* – CHL), który dzieli się na cztery podtypy:

- chłoniak Hodgkina, stwardnienie guzkowe (*nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma* – NSCHL),
- klasyczny chłoniak Hodgkina, postać mieszana (*mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma* – MCCHL),
- klasyczny chłoniak Hodgkina, bogaty w limfocyty (*lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma* LRCHL),
- klasyczny chłoniak Hodgkina z deplecją limfocytów (*lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma* LDCHL)

CHL stanowi ok. 95% wszystkich przypadków HL. Wykazuje dwa szczyty zachorowań – jeden w wieku 15 do 35 lat i drugi w późniejszym okresie życia, głównie w siódmej dekadzie życia. Choroba zajmuje węzły chłonne, głównie szyjne i nadobojczykowe. Szerzy się do sąsiednich węzłów. 5-letnie przeżycie ogólnie wynosi ok. 70–80%.

Chłoniak Hodgkina należy do dobrze rokujących nowotworów. Niemniej u części chorych: 10% z postacią wczesną i 25–30% chorych z postacią zaawansowaną, nie udaje się uzyskać trwałej całkowitej remisji (complete remission; CR) po leczeniu pierwszej linii. Przyczyną niepowodzenia najczęściej są nawroty choroby, u około 5% chorych pierwotna chemiooporność. Częściej oporność na leczenie obserwuje się u ludzi starszych, z podtypem mieszanokomórkowym, ze zmianami masywnymi (>7–10 cm) i u osób płci męskiej. Można przyjąć, że przy zachorowalności rocznej na chłoniaka Hodgkina w Polsce wynoszącej około 2300, u 450–500 chorych standardowe leczenie pierwszoliniowe kończy się niepowodzeniem. Około 60–70% z tych chorych jest kandydatami do chemioterapii w wysokich dawkach wspomaganą własnymi komórkami układu krwiotwórczego, czyli procedury autologicznej transplantacji komórek układu krwiotwórczego (autologous hematopoietic cell transplantation; auto-HCT).

### Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako komparatory dla niwolumabu wskazano schematy chemioterapii, a także radioterapię i zabieg allo-SCT. Wybór komparatora dla populacji docelowej jest zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych (...).

Postępowanie terapeutyczne u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin zostało sprecyzowane jedynie w wytycznych NICE 2017, NCCN 2016/2017 oraz AHS 2017. Jako rekomendowane metody leczenia we wnioskowanej populacji pacjentów wskazano zastosowanie inhibitora PD1 (np. nivolumabu lub pembrolizumabu). Zdaniem NICE, niwolumab może być potencjalną terapią ratunkową, umożliwiającą przeprowadzenie allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych po niepowodzeniu autologicznego przeszczepu komórek macierzystych i brentuksymabu vedotin.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Skuteczność niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii nawrotowego lub opornego chłoniaka Hodgkina po ASCT i leczeniu brentuksymabem vedotin oceniono w dwóch wieloośrodkowych, otwartych badaniach prowadzonych w pojedynczej grupie (CA209205 oraz CA209039).

Nie odnaleziono badań randomizowanych ani badań z grupą kontrolną oceniających stosowanie niwolumabu w porównaniu z leczeniem standardowym we wnioskowanej populacji. W związku z powyższym do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono także 4 badania dla leczenia standardowego (Bartlett 2014, Cheah

2016, Armand 2016 i Zinzani 2015) dotyczące leczenia pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina

Wyniki analizy skuteczności niwolumabu:

- Pomimo braku osiągnięcia mediany przeżycia całkowitego badaniu CA209205, dostępne dane wskazują, że 6-miesięczne przeżycie całkowite wyniosło [redacted] w kohorcie B badania CA209205 oraz 91% w subpopulacji chorych z kohorty C, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do kohorty B. Odsetek chorych przeżywających 12 miesięcy wynosił [redacted] w kohorcie B badania CA209205.
- Stosowanie niwolumabu związane było z osiągnięciem mediany przeżycia wolnego od progresji choroby na poziomie od 9 miesięcy (w przypadku wyników dla subpopulacji chorych z kohorty C, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do kohorty B w badaniu CA209205) do [redacted] miesiąca (dla kohorty B w badaniu CA209205; ocena Niezależnego Komitetu Kontroli Radiologicznej).
- Odsetki obiektywnych odpowiedzi na leczenie (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie) w badaniach dla niwolumabu wynosiły od 66,0% (kohorta C w badaniu CA209205, ocena badacza) do 73,0% (kohorta C w badaniu CA209205, ocena Niezależnego Komitetu Kontroli Radiologicznej).
- Całkowitą odpowiedź na leczenie obserwowano u 7-28% chorych w badaniach dla niwolumabu (7% w subpopulacji chorych z nawrotem choroby po ASCT i leczeniu brentuksymabem vedotin z badania CA209039 i 28% w kohorcie B badania CA209205, ocena badacza), natomiast częściową odpowiedź na leczenie obserwowano u 40-80% chorych w badaniach dla niwolumabu (40% w kohorcie C badania CA209205 [krótki okres obserwacji], oraz 80% w subpopulacji chorych z nawrotem choroby po ASCT i leczeniu brentuksymabem vedotin z badania CA209039).

Zgodnie z uwagami komitetu NICE, wyniki badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu (CA209039 oraz CA209205) w leczeniu chłoniaka Hodgkina były potencjalnie obarczone ryzykiem zaistnienia błędów systematycznych ze względu na brak danych porównawczych, niewielką liczbę włączonych pacjentów i krótki okres obserwacji. Komitet przyznał, że wyniki dla obu prób wykazały, że niwolumab był klinicznie skuteczny w oparciu o wskaźniki odpowiedzi, ale jednocześnie istnieje duży stopień niepewności dowodów klinicznych.

Ponadto w badaniach CA209039 (Ansell 2015) CA209205 (Younes 2016) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu, a także w analizie klinicznej i analizie bezpieczeństwa przedstawionej przez wnioskodawcę nie odniesiono się do zwiększonego ryzyka wystąpienia ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD) i zgonów związanych z przeszczepieniem (TRM) po zastosowaniu niwolumabu. W dokumencie EMA oraz ChPL Opdivo zwrócono uwagę, że liczba przypadków GvHD i zgonów związanych z alloSCT obserwowanych po leczeniu niwolumabem przekraczała odsetek podobnych przypadków opublikowanych dotychczas w literaturze. Ze względu na ograniczone dostępne dane, wskazano, że nie jest możliwe wykluczenie związku między zwiększonym ryzykiem aGvHD i TRM po allo-HSCT, a uprzednim zastosowaniem niwolumabu. Dlatego też powikłania allogenicznego HSCT po leczeniu niwolumabem zostały uwzględnione przez EMA jako istotne potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii. W związku z powyższym, EMA wystąpiła z wnioskiem do podmiotu odpowiedzialnego o przeprowadzenie badania dotyczącego rejestru pacjentów u których wykonano allo-HSCT po przerwaniu terapii niwolumabem.

### Analiza bezpieczeństwa

W ChPL Opdivo zidentyfikowano zapis, wskazujący, że wstępne wyniki obserwacji pacjentów poddawanych allogenicznemu HSCT po wcześniejszej ekspozycji na niwolumab wykazały większą niż oczekiwana liczbę przypadków ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. acute graft-versus-host-disease, GVHD) i zgonów związanych z przeszczepieniem (ang. transplant related mortality, TRM). Ponadto, w dokumencie EMA zwrócono uwagę, że liczba przypadków GvHD i zgonów związanych z alloSCT obserwowanych po leczeniu niwolumabem przekraczała odsetek podobnych przypadków opublikowanych w literaturze. Ze względu na ograniczone dostępne dane, wskazano, że **nie jest możliwe wykluczenie związku między zwiększonym ryzykiem aGvHD i TRM po allo-HSCT, a uprzednim zastosowaniem niwolumabu**. Dlatego też powikłania allogenicznego HSCT po leczeniu niwolumabem zostały uwzględnione przez EMA jako istotne potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii. W związku z powyższym, EMA wystąpiła z wnioskiem do podmiotu odpowiedzialnego o przeprowadzenie badania dotyczącego rejestru pacjentów u których wykonano allo-HSCT po przerwaniu terapii niwolumabem.

W badaniu dla niwolumabu (CA209205) zdarzenia niepożądane łącznie raportowano u [redacted] chorych w kohorcie C i 99% chorych w kohorcie B. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowano u [redacted] chorych w kohorcie C i 89% chorych w kohorcie B, w tym odpowiednio u [redacted] i 25% stopnia 3-4. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia obserwowano u [redacted] chorych w kohorcie C i 4% chorych w kohorcie B. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: zmęczenie, zdarzenia związane z infuzją, wysypka, ból stawów, gorączka, nudności, biegunka oraz świąd.



### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej jest ocena kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności stosowania niwolumabu (Opdivo) w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną (SoC) w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ASCT) i leczeniu brentuksymbatem vedotin.

Wykonano analizę kosztów użyteczności i kosztów efektywności w dożywotnim (40-letnim) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej NFZ i pacjenta.

W analizie ekonomicznej zastosowano model typu PSM (ang. *partitioned survival model*), dla którego podstawową informacją są krzywe OS i PFS. W rozważanym przypadku dopasowane do krzywych Kaplana-Meiera dla pierwszych 12 mies. obserwacji (z badań CA209039 i CA209205) po tym okresie oszacowania oparto na krzywej KM reprezentującej OS dla SoC (badania Cheah 2016, Bartlett 2014 i rejestr BCCA) i ekstrapolowano w 40 letnim horyzoncie czasowym.

Podejście wnioskodawcy zakładające modelowanie OS i PFS dla niwolumabu z krzywych KM dla pierwszych 12 mies. obserwacji, wydaje się niwelować niepewność związaną z modelowaniem w dożywotnim horyzoncie czasowym na podstawie danych z krótkiego okresu obserwacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie niwolumabu w miejsce SoC jest droższe (o ok. ██████ w wariancie bez RSS oraz ██████ w wariancie z RSS) i przynosi większe korzyści zdrowotne wyrażone w jednostkach QALY/LYG (o odpowiednio 0,66/0,58). Oszacowany ICUR dla porównania NIVO vs SoC wyniósł ok. ██████ w wariancie bez RSS i ██████ w wariancie z RSS. Wartości te znajdują się bardzo znacznie powyżej progu opłacalności (130 002 zł), o którym mowa w ustawie o refundacji, wobec czego niwolumab nie jest technologią kosztowo-użyteczną.

Wnioskodawca nie przedstawił randomizowanych badań porównawczych dowodzących wyższości niwolumabu w zakresie QoL bądź przeżycia całkowitego nad aktualną praktyką kliniczną (SoC).

Dane dotyczące skuteczności klinicznej niwolumabu zaimplementowane do modelu ekonomicznego odznaczają się wysokim stopniem niepewności ze względu na „niedojrzałość danych” pochodzących z jednoramiennych badań o krótkim okresie obserwacji.

Niwolumab nie jest terapią kosztowo-użyteczną w żadnym z testowanych wariantów analizy wrażliwości. Największy wzrost współczynnika ICUR obserwuje się w scenariuszach dotyczących zmiany wartości użyteczności. Na podstawie wyników analizy probabilistycznej można stwierdzić, że stosowanie technologii wnioskowanej w miejsce komparatora nie wiąże się ryzykiem osiągnięcia gorszych efektów klinicznych. Jednak w przypadku każdej z symulacji koszt stosowania niwolumabu jest wyższy niż koszt stosowania terapii. Prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności niwolumabu względem standardowego leczenia wynosi 0% (zarówno w wariancie z RSS jak i bez RSS).

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia finansowania niwolumabu w leczeniu chłoniaka Hodgkina w ramach proponowanego programu lekowego. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Perspektywę wspólną, tj. NFZ i pacjenta uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

W analizie wpływu na budżet wykazano, że objęcie finansowaniem niwolumabu w populacji docelowej jest związane z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego w każdym rozpatrywanym wariancie analizy. Największą część całkowitych kosztów stanowi koszt zakupu niwolumabu (ponad 80%).

Wyniki analizy inkrementalnej w wariancie podstawowym wykazały, iż dodatkowe wydatki, które poniesie NFZ w związku z wprowadzeniem finansowania niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu wynosić będą:

- 3 800 221 zł (██████) w I roku;
- 11 850 738 zł (██████) w II roku.

Analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na oszacowania miała zmiana masy ciała pacjentów, która powodowała zmianę wielkości dawki niwolumabu, a co za tym idzie, kosztów zakupu leku. Znaczący wpływ na wyniki miało także przyjęcie alternatywnych krzywych PFS i OS dla niwolumabu oraz zmiana kosztów o 20%. Testowane w ramach analizy wrażliwości parametry nie spowodowały zmiany wyników o więcej niż 16%.

Oszacowana przez Agencję liczebność populacji docelowej na podstawie danych NFZ zbliżona jest do obliczeń wnioskodawcy w wariancie maksymalnym, który był testowany w ramach analizy wrażliwości.

Przyjęte przez wnioskodawcę liniowe włączanie chorych do terapii niwolumabem skutkuje tym, iż część kosztów terapii pacjentów włączonych do programu w I roku przenoszonych jest na koszty roku II (dotyczy to szczególnie chorych włączonych do programu pod koniec roku).



**Uwagi do zapisów programu lekowego**

Do programu lekowego „*Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81)*” nie będą kwalifikować się pacjenci po niepowodzeniu terapii brentuksymabem vedotin, dla których auto-SCT nie stanowiło możliwej opcji terapeutycznej.

**Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 pozytywną rekomendację (NICE 2017), z kolei według oceny IQWiG nie wykazano wartości dodanej niwolumabu w porównaniu z leczeniem standardowym. Na stronach instytucji SMC odnaleziono informację o trwających aktualnie pracach nad wydaniem rekomendacji.

## 13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
<b>Cheah 2016</b>	Cheah CY, Chihara D, Horowitz S, Sevin A, Oki Y, Zhou S, Fowler NH, Romaguera JE, Turturro F, Hagemester FB, Fayad LE, Wang M, Neelapu SS, Nastoupil LJ, Westin JR, Rodriguez MA, Samaniego F, Anderlini P, Nieto Y, Fanale MA. Patients with classical Hodgkin lymphoma experiencing disease progression after treatment with brentuximab vedotin have poor outcomes. <i>Ann Oncol.</i> 2016 Jul;27(7):1317-23.
<b>Armand 2016</b>	Armand P, Shipp MA, Ribrag V, Michot JM, Zinzani PL, Kuruvilla J, Snyder ES, Ricart AD, Bala-kumaran A, Rose S, Moskowitz CH. Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. <i>J Clin Oncol.</i> 2016 Jun 27. pii: JCO673467.
<b>Zinzani 2015</b>	Zinzani PL, Vitolo U, Viviani S, Corradini P, Motta G, Tani M, Cascavilla N, Hohaus S, Merli F, Argnani L, Broccoli A. Safety and efficacy of single-agent bendamustine after failure of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: experience with 27 patients. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk.</i> 2015 Jul;15(7):404-8.
<b>Bartlett 2014</b>	Bartlett NL, Chen R, Fanale MA, Brice P, Gopal A, Smith SE, Advani R, Matous JV, Ramchandren R, Rosenblatt JD, Huebner D, Levine P, Grove L, Forero-Torres A. Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies. <i>J Hematol Oncol.</i> 2014 Mar 19;7:24.
<b>Ansell 2015 (CA209039)</b>	Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, Schuster SJ, Millenson MM, Cattray D, Freeman GJ, Rodig SJ, Chapuy B, Ligon AH, Zhu L, Grosso JF, Kim SY, Timmerman JM, Shipp MA, Armand P. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. <i>N Engl J Med.</i> 2015 Jan 22;372(4):311-9.
<b>Younes 2016 (CA209205)</b>	Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani PL, Timmerman JM, Ansell S, Armand P, Fanale M, Ratanatharathorn V, Kuruvilla J, Cohen JB, Collins G, Savage KJ, Trneny M, Kato K, Farsaci B, Parker SM, Rodig S, Roemer MG, Ligon AH, Engert A. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multi-cohort, single-arm phase 2 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2016 Sep;17(9):1283-94.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
<b>AHS 2017</b>	Aberta Health Services. CLINICAL PRACTICE GUIDELINE LYHE-002. LYMPHOMA. Version 11,2017
<b>BCSH 2013</b>	British Society for Haematology (Guideline on the management of primary resistant and relapsed classical Hodgkin lymphoma, 2013)
<b>CCO 2012</b>	Cancer Care Ontario, Stem Cell Transplantation in Lymphoma, Recommendation Report SCT-4, 2012
<b>DKG 2013</b>	Deutsche Krebsgesellschaft, Hodgkin Lymphom, S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten
<b>ESMO 2014</b>	ESMO Guidelines Working Group, Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> 25 (Supplement 3): iii70-iii75, 2014doi:10.1093/annonc/mdu181, 2014
<b>NCCN 2016</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hodgkin Lymphoma. Version 3.2016
<b>NCCN 2017</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hodgkin Lymphoma. Version 1.2017
<b>PTOK 2013</b>	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 r. - Chłoniak Hodgkina
Rekomendacje refundacyjne	
<b>NICE 2017</b>	National Institute for Health And Care Excellence. Final appraisal determination. Nivolumab for treating relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma
<b>SMC 2017</b>	<a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Forthcoming_Submissions/nivolumab_Opdivo_for_Hodgkin_lymphoma">https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Forthcoming_Submissions/nivolumab_Opdivo_for_Hodgkin_lymphoma</a>
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (klassisches Hodgkin-Lymphom) – Addendum zum Auftrag A16-76
Pozostałe publikacje	
<b>ChPL Opdivo</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo
<b>EMA 2016</b>	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). OPDIVO - Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0012.
<b>Poniatowska-Broniek 2008</b>	Grażyna Poniatowska-Broniek, Marian Sulik, Wybrane chłoniaki śródpiersia. I. Chłoniak Hodgkina (HL). <i>Pol. Ann. Med.</i> , 2008; 15(1): 43–50.
<b>Walewski 2011</b>	J. Walewski, Nowotwory układu chłonnego, Warszawa 2011.
<b>Zaucha 2015</b>	J. M. Zaucha A. Deptała, R. Zaucha, Wczesna diagnostyka i leczenie postaci opornych i nawrotowych klasycznego chłoniaka Hodgkina, <i>actahaematologica polonica</i> 47 (2016) 1 – 9.



koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	mg							
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	
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	1563,5 3	1641,71	680,4	bezpłatny	0	
Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. po 100 mg	5909990802234	6254,1 1	6566,82	2721,6	bezpłatny	0	
<b>Cisplatyna</b>								
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909990722600	8,64	9,07	9,07	bezpłatny	0	
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	5909990722631	32,4	34,02	34,02	bezpłatny	0	
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990722648	64,8	68,04	68,04	bezpłatny	0	
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909990958481	9,03	9,48	9,48	bezpłatny	0	
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	5909990958504	42,12	44,23	44,23	bezpłatny	0	
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990958535	75,6	79,38	79,38	bezpłatny	0	
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	6,48	6,8	6,8	bezpłatny	0	
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 25 ml	5909990838752	17,28	18,14	18,14	bezpłatny	0	
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	34,56	36,29	36,29	bezpłatny	0	
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	64,8	68,04	68,04	bezpłatny	0	
<b>Deksametazon</b>								
Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.	5909991297480	50,98	53,53	60,45	ryczałt	8,61	
Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.	5909991297633	101,95	107,05	120,9	ryczałt	11,3 8	
Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	5909991297763	254,88	267,62	286,81	ryczałt	28,4 4	
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	10,1 8	
<b>Etopozyd</b>								
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. po 2,5 ml	5909990776016	12,31	12,93	7,94	bezpłatny	0	
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. po 5 ml	5909990776115	20,52	21,55	15,88	bezpłatny	0	
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. po 10 ml	5909990776214	41,04	43,09	31,75	bezpłatny	0	
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. po 20 ml	5909990776313	82,08	86,18	63,5	bezpłatny	0	
Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909991070083	16,2	17,01	15,88	bezpłatny	0	
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909991198121	14,04	14,74	14,74	bezpłatny	0	
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 12,5 ml	5909991198138	35,1	36,86	36,86	bezpłatny	0	
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909991233297	30,24	31,75	31,75	bezpłatny	0	
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 20 ml	5909991233303	60,48	63,5	63,5	bezpłatny	0	

<b>Gemcytabina</b>								
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. o poj. 10 ml (200 mg)	5909990775200	18,36	19,28	19,28	bezpłatny	0	
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. o poj. 50 ml (1000 mg)	5909990775224	67,5	70,88	70,88	bezpłatny	0	
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol.po 2000 mg	5909990818143	124,2	130,41	130,41	bezpłatny	0	
Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990932580	19,44	20,41	20,41	bezpłatny	0	
Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990932597	97,2	102,06	102,06	bezpłatny	0	
Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990932603	194,4	204,12	204,12	bezpłatny	0	
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990976072	17,82	18,71	18,71	bezpłatny	0	
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990976089	84,24	88,45	88,45	bezpłatny	0	
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990976096	118,8	124,74	124,74	bezpłatny	0	
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909990976102	168,48	176,9	176,9	bezpłatny	0	
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990870998	27	28,35	20,41	bezpłatny	0	
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 25 ml	5909990871032	108	113,4	102,06	bezpłatny	0	
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.po 50 ml	5909990871049	216	226,8	204,12	bezpłatny	0	
<b>Karboplatyna</b>								
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	18,36	19,28	19,28	bezpłatny	0	
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163	40,5	42,53	42,53	bezpłatny	0	
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170	102,06	107,16	107,16	bezpłatny	0	
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990816187	174,96	183,71	183,71	bezpłatny	0	
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194	260,28	273,29	273,29	bezpłatny	0	
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990450022	46,44	48,76	48,76	bezpłatny	0	
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990450039	140,4	147,42	147,42	bezpłatny	0	
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990662753	187,92	197,32	197,32	bezpłatny	0	
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990662760	270	283,5	283,5	bezpłatny	0	
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990776726	12,96	13,61	13,61	bezpłatny	0	
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990776733	43,2	45,36	45,36	bezpłatny	0	
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990776740	108	113,4	113,4	bezpłatny	0	
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990851058	131,76	138,35	138,35	bezpłatny	0	
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990477418	24,84	26,08	26,08	bezpłatny	0	
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990477425	41,91	44,01	44,01	bezpłatny	0	
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990477432	102,29	107,4	107,4	bezpłatny	0	
<b>Ifosfamid</b>								
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	120,42	126,44	126,44	bezpłatny	0	
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217	217,62	228,5	228,5	bezpłatny	0	
<b>winorelbina</b>								
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	5909990173617	529,2	555,66	555,66	bezpłatny	0	
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	5909990173624	2646	2778,3	2778,3	bezpłatny	0	
Nave bine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	5909990945016	174,59	183,32	183,32	bezpłatny	0	
Nave bine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	5909990945115	261,88	274,97	274,97	bezpłatny	0	
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu	10 fiol.po 1 ml	5909990573325	648	680,4	567	bezpłatny	0	

do infuzji, 10 mg/ml								
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	5909990573349	1296	1360,8	1360,8	bezpłatny	0	
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990668045	54	56,7	56,7	bezpłatny	0	
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990668052	270	283,5	283,5	bezpłatny	0	
<b>Prednison</b>								
Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	5909990170616	7,56	7,94	8,32	bezpłatny	7,14	
Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990297016	9,72	10,21	12,09	bezpłatny	6,17	
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	5909990405312	16,2	17,01	20,34	bezpłatny	8,5	
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	5909990405329	16,2	17,01	20,34	bezpłatny	8,5	
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	5909990405411	21,6	22,68	27,95	bezpłatny	4,27	
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	5909990405428	21,6	22,68	27,95	bezpłatny	4,27	
Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990641185	9,72	10,21	12,09	bezpłatny	6,17	
Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	5909990641192	22,45	23,57	29,6	bezpłatny	0	