



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Opdivo (nivolumab)

we wskazaniu:

chłoniak Hodgkina – postać pierwotnie oporna (ICD-10: C81.1) u pacjenta u którego nie można zastosować procedury auto-HSCT, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych

Nr: OT.422.72.2019

Data ukończenia: 19 września 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG 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 2019, poz.1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Wykaz wybranych skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Allo-HSCT/SCT/HCT	Allogeniczny HSCT
Auto-HSCT/SCT/HCT	Autogeniczny HSCT
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CPI	Inhibitory punktu kontrolnego (ang. <i>checkpoint inhibitors</i>)
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i>
GVHD	Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. <i>graft versus host disease</i>)
HL	Chłoniak Hodgkina (ang. <i>Hodgkin lymphoma</i>)
HCT	Przeszczep komórek hematoopoetycznych (ang. <i>hematopoietic cells transplantation</i>)
HSCT	Przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych (ang. <i>hematopoietic stem-cells transplantation</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
r. ż.	Rok życia
SCT	Przeszczep komórek macierzystych (ang. <i>stem cells transplant</i>)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Podsumowanie	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	10
4. Problem decyzyjny	11
4.1. Problem zdrowotny.....	11
4.2. Technologia wnioskowana	14
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	14
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	14
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją	16
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	17
6.1. Opis metodyki.....	17
6.2. Opis badań włączonych do opracowania	18
6.2.1. Ograniczenia	18
6.3. Analiza skuteczności klinicznej i praktycznej	19
7. Bezpieczeństwo stosowania	20
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	23
9. Konkurencyjność cenowa	24
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	25
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	26
12. Piśmiennictwo	31
13. Załączniki.....	32
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	32
13.2. Diagramy selekcji badań	34

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego: 22.08.2019 r.,
PLD.46434.4430.2019.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 10 mg/ml
- Wnioskowane wskazanie:
chłoniak Hodgkina – postać pierwotnie oporna (ICD-10: C81.1) u pacjenta, u którego nie można zastosować procedury auto-HSCT, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii:

- koszt wnioskowanej terapii (3 miesiące – 36 fiolek): ██████████ brutto

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 10 mg/ml we wskazaniu: chłoniak Hodgkina – postać pierwotnie oporna (ICD-10: C81.1) u pacjenta, u którego nie można zastosować procedury auto-HSCT, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekových.

Podstawę podjęcia prac stanowi zlecenie Ministra Zdrowia znak PLD.46434.4430.2019.AK (data wpływu do AOTMiT 22.08.2019 r.), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach.

Z informacji przekazanych przez MZ wynika, że wniosek dotyczy pacjenta, u którego zastosowano następujące leczenie:

- ✓ I linia – ABVD (6 cykli)
- ✓ II linia – DHAP (2 cykle)
- ✓ III linia – Adcetris (4 cykle) + ratunkowo BGD (3 cykle)
- ✓ IV linia – COPP.

W wyniku rozmowy telefonicznej z MZ (11.09.2019) dodatkowo ustalono, że pacjent, którego dotyczy wniosek jest w wieku 64 lat, zdiagnozowano u niego: przewlekłą chorobę nerek, chorobę niedokrwienną serca oraz nadciśnienie tętnicze.

Zgodnie z obowiązującym wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2019 r., nivolumab jest refundowany m. in. w ramach programu lekowego *B.100. Leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C81)*. Termin wejścia w życie przedmiotowego programu lekowego to maj 2018 r.

Do leczenia kwalifikowani są chorzy, u których spełnione są **łącznie** następujące warunki:

- 1) nawrotowy lub oporny na leczenie klasyczny chłoniak Hodgkina potwierdzony badaniem histopatologicznym
 - a) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ASCT) i
 - b) po leczeniu brentuksymabem vedotin;
- 2) wiek 18 lat i powyżej;
- 3) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG;
- 4) wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek;
- 5) brak aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu I, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy, bielactwa.

Produkt leczniczy Opdivo nie był oceniany w Agencji we wnioskowanym wskazaniu, natomiast był oceniany we wskazaniu zbliżonym.

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2017 i 70/2017 z dnia 10 lipca 2017 roku: „Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (nivolumab) (...), w ramach programu lekowego „Leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C81)”, gdyż „w Polsce co roku powyższą technologię stosuje się w około 40 przypadkach, brak jest wysokiej jakości badań RCT, oceniających leczenie niwolumabem. Wątpliwości co do stosowania Opdivo przedstawiła również EMA, zastrzeżenia dotyczą bezpieczeństwa pacjentów w przypadkach następowo wykonywanych przeszczepów allogenicznych.”

Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 43/2017 z dnia 12 lipca 2017 roku: „Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo, nivolumab, (...) w ramach programu lekowego "leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C81)", gdyż „finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej nie jest uzasadnione. Brak jest badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu z leczeniem standardowym wskazanym, jako refundowany komparator we wnioskowanej populacji chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin. Przedstawiono zestawienie wyników dla niwolumabu oraz dla leczenia standardowego, ale wnioskowanie na tej podstawie jest ograniczone.”

Problem zdrowotny

Chłoniak Hodgkina (ang. Hodgkin Lymphoma/HL, Hodgkin Disease/HD, chłoniaka ziarniczny, 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).

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 w skali 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 w skali 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 w skali Deauville 4 lub 5 w wyjściowo zajętych zmianach po zakończeniu leczenia, po którym uzyskano całkowitej remisję metaboliczną (complete metabolic response; CMR, punktacja w skali Deauville 1–3).

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).

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

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo

Skuteczność kliniczna

Badanie Ansell 2015 jest badaniem I fazy bez grupy kontrolnej, obejmuje populację szerszą niż wnioskowana. W niniejszej analizie przedstawiono wyniki subpopulacji z badania, składającej się jedynie z trzech pacjentów (8% z pełnej populacji badania) którzy nie mieli auto-SCT przed leczeniem brentuksymabem. Dodatkowo jeden pacjent z tej subpopulacji miał transplantację po zastosowaniu nivolumabu. Ostatecznie wnioskowanej populacji odpowiada dwoje pacjentów z analizowanej subpopulacji.

W badaniu Ansell 2015 w subpopulacji pacjentów bez transplantacji przed leczeniem brentuksymabem odsetek odpowiedzi wyniósł 100% [95% CI: 29; 100], wszyscy pacjenci uzyskali odpowiedź częściową na leczenie. Zakres przeżycia całkowitego wyniósł 32–55 tygodni (nie osiągnięto mediany).

Skuteczność praktyczna

Nie zidentyfikowano badań oceniających skuteczność praktyczną stosowania nivolumabu w ocenianym wskazaniu.

Bezpieczeństwo

Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla całej populacji badania przyjmującej leczenie nivolumabem, również tych, u których przeprowadzono SCT, tj. 23 pacjentów. W badaniu u 22 pacjentów (96%) raportowano wystąpienie zdarzenia niepożądanego (AE). AEs w stopniu 3 lub 4 wystąpiły u 12 (52%) pacjentów. AEs związane

z leczeniem wystąpiły u 78% pacjentów, a najczęstszymi zdarzeniami były wysypka i zmniejszona liczba płytek krwi. AEs związane z leczeniem w stopniu 3 raportowano u 5 (22%) pacjentów, nie raportowano AEs związanych z leczeniem w stopniu 4 lub 5. Trzech pacjentów miało pojedyncze poważne AE związane z leczeniem (zapalenie trzustki w stopniu 3, zespół mielodysplastyczny w stopniu 3 oraz ból węzłów chłonnych w stopniu 2). Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem.

Spośród 12 (52%) pacjentów którzy przerwali leczenie, 2 pacjentów (9%) doświadczyło toksycznych działań (zespół mielodysplastyczny i trombocytopenia u jednego pacjenta, oraz zapalenie trzustki u jednego pacjenta), 4 pacjentów (17%) miało progresję choroby w trakcie leczenia, oraz u 6 pacjentów (26%) przeprowadzono SCT.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego leku na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Opdivo:

Do zdarzeń niepożądanych wymienionych w ChPL Opdivo występujących bardzo często w monoterapii nivolumabem należą: neutropenia, biegunka, nudności, wysypka, świąd, uczucie zmęczenia, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia, limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia.

Konkurencyjność cenowa

Koszt wnioskowanej terapii wynosi [REDAKTOWANO] brutto.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 30 września 2019 r. (DZ. U. MZ. z 2019 r., poz. 65) produkt leczniczy Opdivo jest refundowany dla osób dorosłych ≥ 18 lat w ramach programu lekowego *B.100 leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81)*.

Cena hurtowa brutto leku Opdivo wynosi odpowiednio:

- Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka po 10 ml – 6 708,30 zł,
- Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka po 4 ml – 2 683,32 zł.

Nie zidentyfikowano leków generycznych.

Technologia alternatywna

Zgodnie z informacjami z rozdziału 11. *Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*, prawdopodobnym komparatorem będzie produkt leczniczy Keytruda (pembrolizumab). Zgodnie z Obwieszczeniem MZ aktualnie CHB leku Keytruda wynosi:

- Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka 4 ml – 16 899,53 zł,
- Keytruda, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiolka – 8 449,76 zł.

Przy założeniu dawkowania pembrolizumabu w monoterapii zgodnie z ChPL Keytruda i przyjęciu ceny leku z Obwieszczenia MZ, koszt leku na 3. miesiące terapii oszacowano na 135 196,24 zł.

Wpływ na wydatki NFZ

Koszt jednego opakowania leku Opdivo (nivolumab) zgodnie z wnioskiem wynosi [REDAKTOWANO] brutto. Wydatki płatnika publicznego związane z refundacją terapii (3 cykle leczenia) produktem Opdivo (nivolumab) w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na [REDAKTOWANO] brutto (dane kosztowe i czas trwania terapii wg wniosku).

Zdaniem dr hab. Małgorzaty Krawczyk-Kuliś, Konsultant Wojewódzkiej w dz. hematologii „prawdopodobna liczebność populacji docelowej to ok. 20 pacjentów w ciągu roku w skali kraju”.

Przy założeniu zakresu liczebności populacji docelowej 20 osób oraz danych kosztowych i czasu trwania terapii zgodnej z wnioskiem, wydatki płatnika publicznego będą wynosić [REDAKTOWANO] brutto.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Odnaleziono 4 wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu.

W amerykańskich wytycznych NCCN 2019 opisano, że opcją dla pacjentów z nawrotowym/opornym klasycznym HL którzy nie mogą mieć przeszczepu z powodu choroby współistniejącej lub niepowodzenia chemioterapii drugiej linii jest użycie leków CPI (inhibitorów punktu kontrolnego) tj. pembrolizumabu lub nivolumabu.

Europejskie wytyczne ESMO 2018 nie opisują terapii u pacjentów z opornym HL z przeciwwskazaniami do auto-HSCT. Wytyczne opisują możliwość zastosowania przeciwciał przeciwko PD-1, nivolumabu i pembrolizumabu, które zostały zarejestrowane w leczeniu u pacjentów z nawrotem choroby po wysokodawkowej chemioterapii z auto-HSCT i terapii brentuksymabem vedotin.

Polskie wytyczne PTOK 2013 oraz brytyjskie BCSH 2013 nie wymieniają nivolumabu wśród opcji leczenia pacjentów u których nie można wykonać auto-HSCT, jednakże należy mieć na względzie, iż dokumenty zostały opublikowane przed datą pierwszej rejestracji produktu Opdivo (w 2015 roku).

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej założono, że u danego świadczeniobiorcy zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Na podstawie wytycznych klinicznych jako komparator przyjęto produkt leczniczy Keytruda (pembrolizumab). Lek ten nie był dotychczas oceniany w Agencji we wnioskowanym wskazaniu.

Opinia eksperta

Dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś: „Finansowanie leczenia nivolumabem we wskazaniu chłoniak Hodgkina – postać pierwotnie oporna, u pacjenta u którego nie można zastosować procedury auto-HSCT w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych uważam za zasadne.”

3. Przedmiot i historia zlecenia

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 10 mg/ml we wskazaniu: chłoniak Hodgkina – postać pierwotnie oporna (ICD-10: C81.1) u pacjenta, u którego nie można zastosować procedury auto-HSCT, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Podstawę podjęcia prac stanowi zlecenie Ministra Zdrowia znak PLD.46434.4430.2019.AK (data wpływu do AOTMiT 22.08.2019 r.), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 10 mg/ml we wskazaniu: chłoniak Hodgkina – postać pierwotnie oporna (ICD-10: C81.1) u pacjenta, u którego nie można zastosować procedury auto-HSCT, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Z informacji przekazanych przez MZ wynika, że wniosek dotyczy pacjenta, u którego zastosowano następujące leczenie:

- ✓ I linia – ABVD (6 cykli)
- ✓ II linia – DHAP (2 cykle)
- ✓ III linia – Adcetris (4 cykle) + ratunkowo BGD (3 cykle)
- ✓ IV linia – COPP.

W wyniku rozmowy telefonicznej z MZ (11.09.2019) ustalono, że pacjent, którego dotyczy wniosek jest w wieku 64 lat, zdiagnozowano u niego: przewlekłą chorobę nerek, chorobę niedokrwienną serca oraz nadciśnienie tętnicze.

Zgodnie z obowiązującym wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2019 r., nivolumab jest refundowany m. in. w ramach programu lekowego *B.100. Leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C81)*. Termin wejścia w życie przedmiotowego programu lekowego to maj 2018 r.

Do leczenia kwalifikowani są chorzy, u których spełnione są **łącznie** następujące warunki:

- 1) nawrotowy lub oporny na leczenie klasyczny chłoniak Hodgkina potwierdzony badaniem histopatologicznym
 - a) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ASCT) i
 - b) po leczeniu brentuksymabem vedotin;
- 2) wiek 18 lat i powyżej;
- 3) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG;
- 4) wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek;
- 5) brak aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu I, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy, bielactwa.

Produkt leczniczy Opdivo nie był oceniany w Agencji we wnioskowanym wskazaniu, natomiast był oceniany we wskazaniu zbliżonym.

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2017 i 70/2017 z dnia 10 lipca 2017 roku: „Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (nivolumab) (...), w ramach programu lekowego „Leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C81”, gdyż „w Polsce co roku powyższą technologię stosuje się w około 40 przypadkach, brak jest wysokiej jakości badań RCT, oceniających leczenie niwolumabem. Wątpliwości co do stosowania Opdivo przedstawiła również EMA, zastrzeżenia dotyczą bezpieczeństwa pacjentów w przypadkach następowo wykonywanych przeszczepów allogenicznych.”

Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 43/2017 z dnia 12 lipca 2017 roku: „Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo, nivolumab,(...) w ramach programu lekowego "leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C81)", gdyż „finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej nie jest uzasadnione. Brak jest badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu z leczeniem standardowym wskazanym, jako refundowany komparator we wnioskowanej populacji chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin. Przedstawiono zestawienie wyników dla niwolumabu oraz dla leczenia standardowego, ale wnioskowanie na tej podstawie jest ograniczone.”

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definiowanie problemu zdrowotnego

Wg polskiej edycji klasyfikacji rozpoznań ICD-10, do C81 zalicza się ziarnicę złośliwą [choroba Hodgkina] (obejmuje: kody morfologiczne M965–M966 z określeniem charakteru nowotworu przez kod /3). W obrębie tego kodu wyróżnia się następujące podkody:

- C81.0 Przewaga limfocytów Przewaga limfocytów i histiocytów
- C81.1 Stwardnienie guzkowe
- C81.2 Postać mieszanokomórkowa
- C81.3 Zanik limfocytów
- C81.7 Inna postać ziarnicy złośliwej
- C81.9 Ziarnica złośliwa, nieokreślona.

Chłoniak Hodgkina (ang. Hodgkin Lymphoma/HL, Hodgkin Disease/HD, chłoniak ziarniczny, 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: AWA OT.4351.20.2017]

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 (ang. complete metabolic response; CRM), częściową remisję metaboliczną (ang. partial metabolic response; PMR) oraz stabilizację lub progresję metaboliczną.

W ocenie odpowiedzi metabolicznej wykorzystywana jest skala z Deauville

Tabela 1. 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	znaczny 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 (ang. 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 wychwyty (punktacja z Deauville równa 4 lub 5) w zmianach wyjściowo zajętych lub zwiększenie się wychwyty znacznika w porównaniu z wyjściowym badaniem PET/TK. Z kolei choroba stabilna (ang. stable disease; SD) definiowana jest przy utrzymywaniu się w badaniu PET/TK w trakcie lub po zakończeniu leczenia ognisk o podobnej intensywności wychwyty 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 wychwyty 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 całkowitą remisję metaboliczną (ang. 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: AWA OT.4351.20.2017]

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 najczęściej zachorowań występuje między 25. i 30. oraz 50. i 55. rokiem życia (r. ż.). 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. r. ż.

- Epidemiologia klasycznego chłoniaka Hodgkina

NSCHL – klasyczny chłoniak Hodgkina, stwardnienie guzkowe, stanowi ok. 75% wszystkich rozpoznań CHL w Europie i w USA. Rozwija się głównie u młodych dorosłych ze szczytem zachorowań między 15 a 34 r. ż., 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 (ang. 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 (ang. autologous hematopoietic cell transplantation; auto-HCT).

[Źródło: AWA OT.4351.20.2017]

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 cytostatyczne wchodzące w jej skład to: doksorubicyna, 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. r. ż.) – chemioterapii wg programu BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, 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 cytostatycznymi 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 autologicznych (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 vedotin lub leczenie paliatywne.

[Źródło: AWA OT.4351.20.2017]

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: AWA OT.4351.20.2017]

Konsultant Wojewódzka w dz. hematologii, dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś opisuje, że „najbardziej dotkliwe są objawy ogólne chłoniaka Hodgkina: uporczywe gorączki, spadek wagi ciała, postępująca niesprawność oraz objawy związane z toksycznością chemioterapii: konieczność hospitalizacji, przetoczeń preparatów krwiopochodnych, leczenia częstych uporczywych infekcji”.

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: AWA OT.4351.20.2017]

Według opinii Konsultant Wojewódzkiej w dz. hematologii, dr hab. n. med. M. Krawczyk-Kuliś „rokowania co do przedłużenia przeżycia w aktywnym opornym chłoniaku Hodgkina są wątpliwe. Jedyną szansą na wydłużenie życia poszczególnym chorym jest zastosowanie leczenia dającego szansę na uzyskanie odpowiedzi”.

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Opdivo koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiołka 4ml, kod EAN 5909991220501
Kod ATC	L01XC17 - leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	Nivolumab
Wnioskowane wskazanie	chłoniak Hodgkina – postać pierwotnie oporna (ICD-10: C81.1) u pacjenta, u którego nie można zastosować procedury auto-HSCT
Dawkowanie	Na podstawie zlecenia MZ: 240 mg co 14 dni we wlewie dożylnym Zgodnie z ChPL <i>Klasyczny chłoniak Hodgkina:</i> 240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut
Droga podania	Wlew dożylny
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Nivolumab 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 mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Nivolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączania się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza. Skojarzone działanie hamujące nivolumabu (anty-PD-1) i ipilimumabu (anty-CTLA-4) powoduje lepszą odpowiedź przeciwnowotworową w czerniaku z przerzutami. W mysich syngenicznych modelach nowotworów podwójna blokada PD-1 i CTLA-4 skutkowała synergistycznym działaniem przeciwnowotworowym.

Źródło: ChPL Opdivo, zlecenie MZ

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierwsze dopuszczenie do obrotu: 19.06.2015, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Czerniak: Opdivo w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. W porównaniu do nivolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) dla nivolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza.</p> <p>Leczenie uzupełniające czerniaka: Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.</p> <p>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP): Opdivo jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.</p> <p>Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma, RCC): OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych. OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.</p> <p>Klasyczny chłoniak Hodgkina: Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin.</p> <p>Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi: Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych.</p>

	<u>Rak urotelialny:</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania <u>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</u> Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Opdivo, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_od_act.htm?sort=a (dostęp: 16.09.2019)

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

Przedstawiona w niniejszym rozdziale opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W związku z faktem, że niemożliwe jest przeprowadzenie ankiety za pomocą kwestionariusza EQ-5D wśród pacjentów, odpowiedzi udzielali ankietowani lekarze. Odpowiedzi udzielone przez lekarza mogą odbiegać od tych udzielanych przez pacjenta lub inną osobę (w badaniu *Golicki 2010* respondentami były osoby odwiedzające pacjentów w szpitalu), a co za tym idzie oszacowana w ten sposób użyteczność może odbiegać od tej szacowanej na podstawie odpowiedzi innych osób.

Tabela 4. Opinie ekspertów – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia

Ekspert/uzyskany stan		Dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś Konsultant Wojewódzki w dz. hematologii	
		Stan przed leczeniem	Stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem		
	Jakieś problemy z chodzeniem	x	x
	Brak możliwości chodzenia		
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką		x
	Jakieś problemy z samoopieką	x	
	Brak możliwości mycia lub ubierania się		
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności		x
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności życiowych	x	
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności życiowych		
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu		
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	x	x
	Krańcowy ból lub dyskomfort		
Niepokój/przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia		
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie		x
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie	x	
Użyteczność stanu* (zgodnie z formularzem EQ5D)		0,535	0,816

* Użyteczność podano na podstawie publikacji *Golicki 2010* w oparciu o odpowiedzi ekspertów.

Tabela 5. Opinie ekspertów – Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia¹

Ekspert/Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś Konsultant Wojewódzki w dz. hematologii
Przedwczesny zgon	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	x
Niezdolność do pracy	
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	
Obniżenie jakości życia	
Uzasadnienie	„Aktywna choroba nowotworowa powoduje w następstwie zgon chorego. Wcześniej, przy utrzymywaniu się objawów klinicznych chory jest niezdolny do samodzielnej egzystencji.”

Tabela 6. Opinie ekspertów – Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Ekspert/Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś Konsultant Wojewódzki w dz. hematologii
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	x
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	x
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	
Uzasadnienie	„Uzyskanie remisji pozwala na poprawę stanu klinicznego chorego i jakość życia oraz zapobiega wystąpieniu przedwczesnego zgonu.”

¹Wg Ustawy o świadczeniach

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania nivolumabu u pacjentów dorosłych z pierwotnie opornym chłoniakiem Hodgkina u których nie przeprowadzono auto-SCT, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via PubMed, Embase via Ovid oraz The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 02.09.2019 r. W wyszukiwaniu nie zastosowano ograniczeń zakres czasowych. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13. *Załączniki*.

Z dodatkowych informacji dotyczących stanu pacjenta przekazanych przez MZ, oraz zawartych w wytycznych PTOK 2013, które opisują iż przyjmuje się, że metodę allo-HSCT należy wykorzystać po wcześniejszym udokumentowaniu niepowodzenia auto-HSCT (opis wytycznych przedstawiono w rozdziale 11), wynika, że pacjent nie kwalifikuje się również do procedury allogenicznego przeszczepu. W związku z tym w kryteriach przeglądu dotyczących populacji przyjęto, że pacjenci nie powinni mieć żadnej transplantacji komórek macierzystych.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Populacja: dorośli pacjenci z opornym chłoniakiem Hodgkina, którzy nie przechodzili transplantacji komórek macierzystych.

Interwencja: nivolumab.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: punkty końcowe istotne klinicznie dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa.

Typ badań: przeglądy systematyczne z metaanalizą, przeglądy systematyczne bez metaanalizy, badania eksperymentalne i obserwacyjne analityczne z grupa kontrolną, badania eksperymentalne i obserwacyjne analityczne bez grupy kontrolnej.

Inne: badania opublikowane w języku angielskim lub polskim.

6.2. Opis badań włączonych do opracowania

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano jedno badanie eksperymentalne, jednoramienne, I fazy. Nie zidentyfikowano badań skuteczności praktycznej odpowiadających kryteriom włączenia

Tabela poniżej przedstawia szczegółowy opis badania.

Tabela 7. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Ansell 2015</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb, granty z National Institutes of Health oraz Miller Fund</p>	<p><u>Badanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jednoramienne, • wieloośrodkowe, • I fazy. <p><u>Interwencja:</u> Kohorta eskalacji dawki: Nivolumab – 1 mg/kg m.c. z eskalacją dawki do 3 mg/kg m.c. Kohorta rozszerzona – 3 mg/kg m.c.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana 40 tyg. (zakres: 0-75)</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat, • histologicznie potwierdzony nawrót lub oporny HL, z ci najmniej jedną zmianą większą niż 1,5 cm; • punktacja w skali ECOG – 0 lub 1 pkt (skala od 0 do 5, gdzie 1 oznacza brak objawów, a wyższa punktacja oznacza wzrastającą niesprawność); • wcześniejsze leczenie ≥ 1 schematem chemioterapii; • brak przeszczepu auto-SCT w ciągu 100 dni poprzedzających kwalifikację. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nowotwór obejmujący ośrodkowy układ nerwowy; • choroba autoimmunologiczna, czynna lub w historii; • współistniejący drugi nowotwór; • wcześniejszy przeszczep organu lub allogeniczny przeszczep szpiku kostnego. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 23 pacjentów, w tym 3 bez auto-SCT przed leczeniem brentuksymabem vedotin 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo i profil efektów ubocznych nivolumabu. <p><u>Pozostałe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Charakterystyka skuteczności nivolumabu, <ul style="list-style-type: none"> ○ najlepsza całkowita odpowiedź (ang. best overall response) definiowana jako najlepsza odpowiedź między datą przyjęcia pierwszej dawki a ostatnią oceną skuteczności przed kolejną terapią, ○ odsetek obiektywnych odpowiedzi – odsetek całkowitej liczby pacjentów, których najlepsza ogólna odpowiedź była odpowiedzią częściową lub całkowitą, ○ całkowita odpowiedź – definiowana jako regresja guza do 1,5 cm lub mniej w największej średnicy, jeśli guz mierzył więcej niż 1,5 cm przed terapią, lub zmniejszenie wcześniej zajętych węzłów o średnicy 1,1-1,5 cm w największej średnicy do 1 cm lub mniejszej lub spadek o $>75\%$, z ujemnymi wynikami w badaniu PET, ○ częściowa odpowiedź - $\geq 50\%$ spadek w miejscu największej średnicy sześciu największych węzłów i nowych miejsc powiększenia węzłów i nowych miejsc choroby, dozwolone jedno lub więcej miejsc z pozytywnym wynikiem PET w miejscu poprzednio zajętych, ○ PFS – definiowany jako czas od daty przyjęcia pierwszej dawki leku w badaniu do daty pierwszej progresji lub śmierci, ○ czas trwania obiektywnej odpowiedzi pomiędzy datą pierwszej odpowiedzi do daty pierwszej progresji lub śmierci, ○ czas do uzyskania odpowiedzi od daty przyjęcia pierwszej dawki leku w badaniu; • przeżycie całkowite (OS) – obliczany dla wszystkich leczonych pacjentów, definiowany jako czas pomiędzy datą otrzymania pierwszej dawki leku a śmiercią; • farmakokinetyka; • immunogeniczność; • ocena integralności loci ligandów PD-1 i ekspresja kodowanych ligandów.

6.2.1. Ograniczenia

Badanie Ansell 2015 jest badaniem I fazy bez grupy kontrolnej, obejmuje populację szerszą niż wnioskowana. W niniejszej analizie przedstawiono wyniki subpopulacji z badania, składającej się jedynie z trzech pacjentów (8% z pełnej populacji badania) którzy nie mieli auto-SCT przed leczeniem brentuksymabem. Dodatkowo jeden pacjent z tej subpopulacji miał transplantację po zastosowaniu nivolumabu. Ostatecznie wnioskowanej populacji odpowiada dwoje pacjentów z analizowanej subpopulacji.

6.3. Analiza skuteczności klinicznej i praktycznej

Skuteczność kliniczna

Wyniki skuteczności z badania Ansell 2015 przedstawiono jedynie dla podgrupy trzech pacjentów, u których nie przeprowadzono auto-SCT przed leczeniem brentuksymabem. Wśród tych pacjentów odsetek odpowiedzi wyniósł 100% [95%CI: 29; 100], wszyscy pacjenci uzyskali odpowiedź częściową na leczenie. Zakres przeżycia całkowitego (OS) wyniósł 32-55 tygodni (nie osiągnięto mediany).

Skuteczność praktyczna

Nie zidentyfikowano badań oceniających skuteczność praktyczną stosowania nivolumabu w ocenianym wskazaniu.

Opinia eksperta

Ekspert kliniczna dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś opisuje: „w oparciu o badanie Checkmate 205, które obejmowało 243 pacjentów z aktywną chorobą po zastosowaniu co najmniej 3 linii leczenia w tym wysokodawkowej chemioterapii z auto-HSCT przy medianie obserwacji 33 miesiące, odpowiedź na zastosowanie nivolumabu uzyskano u 71%, w tym 21% CR a mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 18 miesięcy (mediana PFS=15 miesięcy). (Armand P. J Clin Oncol 2018, 36: 1428-39; Armand P. Blood 132: 2897; Cancers 2019, 11:1071).

Zalecenia zawarte w „Immune Checkpoint Inhibitors for Classical Hodgkin Lymphoma in Bentuximab Vedotin-naive Patients: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guideline” 2019 Jun 21, wskazują, że nivolumab i pembrolizumab mogą być oferowane pacjentom powyżej 60 roku życia jako opcja terapii paliatywnej.”

7. Bezpieczeństwo stosowania

Ansell 2015

Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla całej populacji badania przyjmującej leczenie nivolumabem, tj. 23 pacjentów również tych, u których przeprowadzono SCT. W badaniu u 22 pacjentów (96%) raportowano wystąpienie zdarzenia niepożądanego (AE). AEs w stopniu 3 lub 4 wystąpiły u 12 (52%) pacjentów. AEs związane z leczeniem wystąpiły u 78% pacjentów, najczęstszymi zdarzeniami były wysypka i zmniejszona liczba płytek krwi. AEs związane z leczeniem w stopniu 3 raportowano u 5 (22%) pacjentów, były to: zespół mielodysplastyczny, zapalenie trzustki, zapalenie płuc, zapalenie jamy ustnej, zapalenie jelita grubego, zapalenie przewodu pokarmowego, trombocytopenia, wzrost poziomu lipazy, obniżony poziom limfocytów i leukopenia. Nie raportowano AEs związanych z leczeniem w stopniu 4 lub 5. Trzech pacjentów miało pojedyncze poważne AE związane z leczeniem (zapalenie trzustki w stopniu 3., zespół mielodysplastyczny w stopniu 3. oraz ból węzłów chłonnych w stopniu 2.). Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w pełnej populacji pacjentów w badaniu Ansell 2015

Punkt końcowy	Liczba pacjentów – 23 os.	
	Jakiegokolwiek stopień, n (%)	3. stopień ciężkości, n (%)
Jakiegokolwiek AE związane z leczeniem	18 (78)	5 (22)
AEs związane z leczeniem, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów		
Wysypka	5 (22)	0
Zmniejszona liczba płytek krwi	4 (17)	0
Zmęczenie	3 (13)	0
Gorączka	3 (13)	0
Biegunka	3 (13)	0
Mdłości	3 (13)	0
Świąd	3 (13)	0
Kaszel	2 (9)	0
Niedoczynność tarczycy	2 (9)	0
Obniżony poziom limfocytów	2 (9)	1 (4)
Hipofosfatemia	2 (9)	0
Hiperkalcemia	2 (9)	0
Podwyższony poziom lipazy	2 (9)	1 (4)
Zapalenie jamy ustnej	2 (9)	1 (4)
Poważne AEs związane z leczeniem		
Zespół mielodysplastyczny	1 (4)	1 (4)
Ból węzłów chłonnych	1 (4)	0
Zapalenie trzustki	1 (4)	1 (4)

Spośród 12 (52%) pacjentów którzy przegrali leczenie, 2 pacjentów (9%) doświadczyło toksycznych działań (zespół mielodysplastyczny i trombocytopenia u jednego pacjenta, oraz zapalenie trzustki u jednego pacjenta), 4 pacjentów (17%) miało progresję choroby w trakcie leczenia, oraz u 6 pacjentów (26%) przeprowadzono SCT. AEs były odwracalne poza przypadkami 2 pacjentów u których przerwano leczenie.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego leku na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Opdivo.

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane występujące bardzo często i często w monoterapii nivolumabem.

Tabela 9. Działania niepożądane występujące bardzo często i często podczas stosowania nivolumabu w monoterapii (na podstawie ChPL Opdivo)

Nivolumab w monoterapii		
	Częstość występowania	Zdarzenie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia górnych dróg oddechowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutropenia ^{a,b}
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Reakcja związana z wlewem dożylnym ^c , nadwrażliwość ^c
Zaburzenia endokrynologiczne	Często	Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszenie apetytu
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Neuropatia obwodowa, ból głowy, zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	Często	nadciśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Zapalenie płuc ^{a,c} , duszność ^a , kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, nudności
	Często	Zapalenie jelita grubego ^a , zapalenie jamy ustnej, wymioty, ból brzucha, zaparcie, suchość w ustach
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka ^d , świąd
	Często	Bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle mięśniowo-szkieletowe ^e , ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia
	Często	Gorączka (obrzęk (w tym obrzęk obwodowy))
Badania diagnostyczne ^b	Bardzo często	Zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia ^c , limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość ^f , hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia
	Często	Zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, hipoglikemia, hipertermia, hipernatremia, zmniejszenie masy ciała

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

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

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

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

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

^f Niedokrwistość jest terminem złożonym obejmującym, wśród innych przyczyn, niedokrwistość hemolityczną i niedokrwistość autoimmunologiczną.

Do zdarzeń niepożądanych wymienionych w ChPL Opdivo występujących bardzo często w monoterapii nivolumabem należą: neutropenia, biegunka, nudności, wysypka, świąd, uczucie zmęczenia, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia, limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia.

Komunikaty i ostrzeżenia

URPL

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat leku Opdivo na stronach URPL.

EMA

Na stronie EMA odnaleziono informacje, że po zastosowaniu nivolumabu notowano przypadki: ryzyka wystąpienia hipokalcemii i innych objawów niedoczynności przytarczyc (PRAC meeting 12-15 marca 2019), twardziny (PRAC meeting 14-17 stycznia 2019 r. i 3-6 września 2018 r.), hipoparatyroidyzmu (PRAC meeting 29-31 października 2018 r., PRAC meeting 12-15 marca 2019 r.), rogowiaka kolczystokomórkowego (PRAC meeting 11-14 czerwca 2018 r.) i pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (PRAC meeting 14-17 maja 2018 r.).

FDA

W dniu 6 marca 2018 roku FDA zaaprobowало nowe dawkowanie nivolumabu (Opdivo) w leczeniu zaawansowanego raka głowy i szyi (480 mg co 4 tygodnie). Obecnie nivolumab na terenie USA można stosować zarówno co 2 tygodnie w dawce 240 mg, jak i co 4 tygodnie w dawce 480 mg. Od 25.04.2018 r. na terenie UE

w leczeniu nowotworów płaskonabłonkowych głowy i szyi obowiązuje wariant dawkowania 240 mg co 2 tygodnie, natomiast dawka 480 mg co 4 tygodnie jest zalecana wyłącznie w czerniaku i raku nerkowokomórkowym.

Źródło: OT.422.71.2019 - Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: rak krtani - rozsiew do płuc (ICD-10: C32.9).

Na stronie FDA odnaleziono informację z bazy „FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)” za okres styczeń – marzec 2019 o zarejestrowaniu przypadku odrzucenia przeszczepienia litego narządu. FDA jest w trakcie oceny potrzeby podjęcia ewentualnych działań administracyjnych.

Źródło: FDA 2019

Środki ostrożności specyficzne dla choroby

Klasyczny chłoniak Hodgkina

Pacjenci z czynną chorobą autoimmunologiczną i z objawową śródmiąższową chorobą płuc byli wykluczeni z badań klinicznych dotyczących cHL. Z powodu braku danych, nivolumab należy stosować u tej grupy pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Źródło: ChPL Opdivo

1. ▼Opdivo podlega dodatkowemu monitorowaniu.
2. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.06.2015 r.
3. Populacja ogółem ze wszystkich badań włączonych do analizy: 23 pacjentów, w tym 3 bez transplantacji przed leczeniem brentuksymabem vedotin.
4. Zgony raportowane w badaniach włączonych do przeglądu: brak zgonów związanych z leczeniem.

8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Opdivo (nivolumab) jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu:

- Czerniaka:
 - w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. W porównaniu do nivolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) dla nivolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza
- uzupełniającym czerniaka:
 - w monoterapii do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.
- Niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP):
 - w monoterapii w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.
- Raka nerkowokomórkowego (ang. renal cell carcinoma, RCC):
 - w monoterapii do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.
 - w skojarzeniu z ipilimumabem do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.
- **Klasycznego chłoniaka Hodgkina (ang. classical Hodgkin lymphoma, cHL):**
 - **w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. autologous stem cell transplant, ASCT) i leczeniu brentuksymabem vedotin.**
- Płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (ang. squamous cell cancer of the head and neck, SCCHN):
 - w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych.
- Raka urotelialnego:
 - w monoterapii w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia chłoniaka Hodgkina – postać pierwotnie oporna (ICD-10: C81.1), u pacjenta, u którego nie można zastosować procedury auto-HSCT.

Z uwagi na fakt, że produkt leczniczy Opdivo nie posiada rejestracji we wnioskowanym wskazaniu relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie jest możliwa do oceny.

W opinii eksperta, Konsultant Wojewódzkiej w dz. hematologii, dr. Hab. n. med. M. Krawczyk-Kuliś:

„Możliwość uzyskania odpowiedzi na zastosowanie leczenia nivolumabem może stanowić dla części chorych podstawę do kwalifikacji pacjenta do leczenia z użyciem allotransplantacji komórek krwiotwórczych.

Ryzykiem zastosowania leczenia jest wystąpienie objawów ubocznych. Wg ChPL: „stosowanie nivolumabu jest najczęściej związane z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym ciężkie reakcje, ustępowała po rozpoczęciu odpowiedniej farmakoterapii lub po odstawieniu nivolumabu. Wyniki zebrane w dwóch badaniach 3 fazy dotyczących czerniaka (CA209066 i CA209037) wskazują że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były uczucie zmęczenia (33%), wysypka (20%), świąd (18%), biegunka (16%) i nudności (14%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopień 1. lub 2.). Czas trwania odpowiedzi na leczenie (mediana 18 miesięcy) jest satysfakcjonujący dla tej grupy pacjentów.” (Opinia własna eksperta oparta na piśmiennictwie.)

9. Konkurencyjność cenowa

Poniżej zamieszczono dane o kosztach wnioskowanej technologii (zgodnie z art. 47 e ust. 1 pkt 12 ustawy o świadczeniach), tj. wartość wnioskowanej terapii albo cykli leczenia, wskazane we wniosku świadczeniodawcy.

Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	Koszt brutto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia
3 miesiące (36 fiolek à 4 ml)	██████████

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ) z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 30 września 2019 r. (DZ. U. MZ. z 2019 r., poz. 65) produkt leczniczy Opdivo jest refundowany dla osób dorosłych ≥ 18 lat w ramach programu lekowego *B.100 leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81)*.

Cena hurtowa brutto (CHB) leku Opdivo wynosi odpowiednio:

- Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiołka po 10 ml – 6 708,30 zł,
- Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiołka po 4 ml – 2 683,32 zł.

Nie zidentyfikowano leków generycznych.

Zgodnie z informacjami z rozdziału 11. *Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*, prawdopodobnym komparatorem może być produkt leczniczy Keytruda (pembrolizumab). Zgodnie z Obwieszczeniem MZ aktualnie CHB leku Keytruda wynosi:

- Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiołka 4 ml – 16 899,53 zł,
- Keytruda, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiołka – 8 449,76 zł.

W celu porównania kosztów wnioskowanego leku i komparatora przeprowadzono stosowne obliczenia. Szczegóły oszacowań przeprowadzonych przez Agencję przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Porównanie kosztów produktów leczniczych Opdivo i Keytruda w leczeniu HL – obliczenia własne

Lek	Opdivo (nivolumab)			Keytruda (pembrolizumab)	
	koncentrat – fiołka 4 ml, 10 mg/ml			koncentrat – fiołka 4 ml, 25 mg/ml	
Źródło ceny	cena brutto wg danych z wniosku	CHB z Obwieszczenia MZ**	Komunikat DGL#	CHB z Obwieszczenia MZ**	Komunikat DGL#
Cena za opakowanie [zł]	██████████	2683,32	1 609,99	16 899,53	6 930,73
Ilość substancji czynnej	40 mg			100 mg	
Cena za mg substancji czynnej [zł]	██████	67,08	40,25	169,00	69,31
Ilość substancji czynnej na 3 mies. terapii (12 tyg.)* [zł]	1440 mg (36 fiolek)			800 mg (8 lub 16 fiolek)	
Koszt leczenia 3 mies. (12 tyg.) [zł]	██████████	96 599,52	57 959,64	135 196,24	55 445,84
Koszt leczenia 1 roku [zł]	██████████	386 398,08	231 838,56	540 784,96	221 783,36

* dawkowanie nivolumabu zgodne z ChPL Opdivo, 240 mg co 2 tyg, dawkowanie pembrolizumabu przyjęto zgodnie z ChPL Keytruda 200 mg co 3 tyg. lub 400 mg. co 6 tyg
**obliczenia własne
komunikat DGL z 28.06.2019 r., dotyczy wartości refundacji leków według kodów EAN za miesiąc styczeń-marzec 2019 – programy lekowe i chemioterapia

Przy założeniu dawkowania pembrolizumabu w monoterapii zgodnie z ChPL Keytruda i przyjęciu ceny leku z Obwieszczenia MZ, koszt leku na 3. miesiące terapii oszacowano na 135 196,24 zł dla opakowania koncentratu w fiołce 4 ml, 25 mg/ml. W przypadku uwzględnienia ceny z komunikatu DGL, koszt 3-miesięcznej terapii wyniesie 55 445,84. (dla uproszczenia przedstawiono wyniki jedynie dla opakowania 4 ml leku Keytruda).

Dla porównania koszt 3-miesięcznej terapii wnioskowanym lekiem to ██████████ wg ceny zaczerpniętej z wniosku, 96 599,52 zł wg ceny z obowiązującego Obwieszczenia MZ oraz 57 959,64 zł wg ceny skalkulowanej w oparciu o komunikat DGL.

10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Koszt wnioskowanej terapii wynosi [REDACTED] brutto.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 30 września 2019 r. (DZ. U. MZ. z 2019 r., poz. 65) produkt leczniczy Opdivo jest refundowany dla osób dorosłych ≥ 18 lat w ramach programu lekowego *B.100 leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem nivolumabu (ICD-10 C 81)*.

Cena hurtowa brutto leku Opdivo wynosi odpowiednio:

- Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka po 10 ml – 6 708,30 zł,
- Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka po 4 ml – 2 683,32 zł.

Koszt jednego opakowania leku Opdivo (nivolumab) wynosi [REDACTED] brutto. Wydatki płatnika publicznego związane z refundacją terapii (3 cykle leczenia) produktem Opdivo (nivolumab) w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na [REDACTED] brutto (dane kosztowe i czas trwania terapii wg wniosku).

Zdaniem dr hab. Małgorzaty Krawczyk-Kuliś, Konsultant Wojewódzkiej w dz. hematologii „prawdopodobna liczebność populacji docelowej to ok. 20 pacjentów w ciągu roku w skali kraju”.

Przy założeniu zakresu liczebności populacji docelowej 20 osób oraz danych kosztowych i czasu trwania terapii zgodnej z wnioskiem, wydatki płatnika publicznego będą wynosić [REDACTED] brutto.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Wpływ na wydatki NFZ

	Wydatki	Źródło
Liczba pacjentów z wnioskowanym wskazaniem, które mogłyby stosować wnioskowaną technologię	20	Opinia eksperta
Koszt brutto za opakowanie (fiolka à 10 mg/ml)	[REDACTED]	Zgodnie z wnioskiem
Koszt brutto całkowitej terapii 1 pacjenta (36 fiolek à 4 ml)	[REDACTED]	
Wydatki brutto NFZ 3-miesięcznej terapii	[REDACTED]	Obliczenia własne
Wydatki brutto NFZ 1-roczonej terapii	[REDACTED]	Obliczenia własne

11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej, przeszukano następujące źródła:

- National Institute for Health and Care Excellence <https://www.nice.org.uk/>
- American Society of Clinical Oncology <https://www.asco.org/>
- European Society for Medical Oncology <https://www.esmo.org/>
- National Comprehensive Cancer Network
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer <https://www.eortc.org/guidelines/>
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network <http://www.sign.ac.uk/>
- Polska Unia Onkologii <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej <http://www.ptok.pl>
- Guidelines International Network <http://www.g-i-n.net/>
- TripDataBase, <https://www.tripdatabase.com/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 09.09.2019 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 wytycznych: amerykańskie NCCN 2019, europejskie ESMO 2016, polskie PTOK 2013 oraz brytyjskie BCSH 2013.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do postępowania w opornym HL

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2019 (USA)	<p>Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia pacjentów z chłoniakiem Hodgkina (powyżej 18 r. ż.) Postępowanie w <u>opornej lub nawrotowej chorobie</u> w kolejnych liniach leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Druga linia leczenia <ul style="list-style-type: none"> ○ Brentuksymab vedotin ○ Brentuksymab vedotin + bendamustyna ○ Brentuksymab vedotin + nivolumab (kategoria 2B) ○ DHAP (deksametazon, cisplatyna, cytarabina w wysokiej dawce) ○ ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina w wysokiej dawce, cisplatyna) ○ Gemcytabina/bendamustyna/winolerbina ○ GVD (gemcytabina, vinolerbina, doksorubicyna liposomalna) ○ ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) ○ IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winolerbina) • Kolejne linie leczenia (kolejne opcje leczenia systemowego włączają terapie drugiej linii które nie były wcześniej zastosowane) <ul style="list-style-type: none"> ○ Bendamustyna ○ C-MOPP (cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizonu) (kategoria 2B) ○ Ewerolimus ○ GCD (gemcytabina, karboplatyna, deksametazon) ○ Lenalidomid ○ MINE (etopozyd, ifosfamid, mesna, mitoksantron) ○ Mini-BEAM (karmustyna, cytarabina, etopozyd, melfalan) ○ Nivolumab (patrz wskazania poniżej) ○ Pembrolizumab (patrz wskazania poniżej) <p>Ogólne wytyczne dla inhibitorów punktu kontrolnego (CPI, ang. <i>checkpoint inhibitors</i>; nivolumab, pembrolizumab) w nawrotowym/opornym klasycznym HL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CPI są rekomendowane dla każdego pacjenta z klasycznym HL którzy mieli nawrót lub progresję po auto-HSCT ± brentuksymab vedotin • <u>CPI są także opcją dla pacjentów z nawrotowym/opornym klasycznym HL którzy nie mogą mieć przeszczepu z powodu choroby współistniejącej lub niepowodzenia chemioterapii drugiej linii</u> • Po przeszczepie allogenicznym pacjenci mogą otrzymać zarówno nivolumab jak i pembrolizumab. Istnieją ograniczone dowody stosowania CPI po allogenicznym przeszczepie; CPI powinny być używane z ostrożnością przed allogenicznym przeszczepem z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia GVHD i innych immunologicznych komplikacji. <p>Siła zaleceń: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej. 2 A – jednogłośny konsensus zalecający interwencję (w oparciu dowody niższej jakości)</p>

	<p>2 B – konsensus zalecający interwencję (w oparciu dowody niższej jakości) <i>Konflikt interesów:</i> niektórzy członkowie panelu deklarują potencjalny konflikt interesów</p>
ESMO 2018 (Europa)	<p>Leczenie nawrotowego klasycznego HL Brak informacji o leczeniu w przypadku istnienia przeciwwskazań do auto-HSCT Nivolumab i pembrolizumab są zatwierdzone do leczenia pacjentów z nawrotem choroby po wysokodawkowej chemioterapii z auto-HSCT i terapii brentuksymabem vedotin (III, B).</p> <p><i>Siła zaleceń:</i> B – Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną; ogólnie zalecane <i>Poziom dowodu:</i> III – prospektywne badania kohortowe. <i>Konflikt interesów:</i> część autorów deklaruje konflikt interesów</p>
BCSH 2013 (Wielka Brytania)	<p>Wytczne leczenia pierwotnie opornego i nawrotowego klasycznego HL W dokumencie opisano że nie ma danych nt. optymalnego leczenia pacjentów którzy nie kwalif kują się do auto-HSCT. U pacjentów niekwalifikujących się do auto-HSCT należy rozważyć leczenie skojarzone, szczególnie we wczesnym stadium nawrotu oraz u pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej radioterapii lub mieli nawrót poza początkowym zakresem pola radioterapii (2B). Zaleca się wcześniejsze włączenie opieki paliatywnej, szczególnie w przypadku osób niekwalifikujących się do leczenia wysokimi dawkami (1C). Sama radioterapia ratunkowa może być rozważana jako opcja leczenia u wybranych pacjentów niekwalifikujących się do auto-HSCT, szczególnie u starszych pacjentów z nawrotem HL, którzy nie mają objawów typu B, mają dobry stan sprawności i mają ograniczoną stopień choroby w nawrocie (2B).</p> <p><i>Siła zaleceń:</i> 1 – Mocna. Mocne zalecenia (stopień 1) są wydawane, gdy istnieje pewność, że korzyści przewyższają, lub nie szkody i obciążenie. Zalecenia stopnia 1 można zastosować jednakowo u większości pacjentów. Rozpatrywać jako „rekomenduje”. 2 – słaba - Tam, gdzie wielkość korzyści jest lub nie jest pewna, wydaje się słabszą rekomendację stopnia 2. Zalecenia stopnia 2 wymagają rozważnego zastosowania u poszczególnych pacjentów. Rozpatrywać jako „sugeruje”. <i>Jakość dowodów</i> – B – średnia. Dalsze badania mogą mieć istotny wpływ na pewność w oszacowaniu efektu i mogą zmienić oszacowanie. Aktualne dowody pochodzące z randomizowanych badań klinicznych z ważnymi ograniczeniami (np. niespójne wyn ki, niedokładność - szerokie przedziały ufności lub wady metodologiczne, np. brak zaślepienia, duże utraty z obserwacji, nieprzestrzeganie zamiaru leczenia) lub bardzo mocne dowody z badań obserwacyjnych lub serii przypadków (np. duże lub bardzo duże i spójne oceny wielkości efektu leczenia lub wykazanie zależności dawka-odpowiedź). C – niska. Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na pewność w oszacowaniu efektu i prawdopodobnie zmienią oszacowanie. Aktualne dowody z badań obserwacyjnych, serii przypadków lub ty ko opinii. <i>Konflikt interesów:</i> część autorów deklaruje konflikt interesów.</p>
PTOK 2013 (Polska)	<p>Wytczne kliniczne dotyczące chłoniaka Hodgkina W przypadku nawrotu lub opornej postaci HL standardem postępowania jest zastosowanie alternatywnej chemioterapii. Optymalny protokół chemioterapii drugiej linii powinien się cechować skutecznością przeciwnowotworową i niską toksycznością, szczególnie wobec krwiotwórczych komórek macierzystych, umożliwiając tym samym ich mobilizację i późniejsze przeszczepienie. Wobec braku badań randomizowanych trudno wskazać protokół chemioterapii, który miałby zdecydowaną przewagę nad pozostałymi. Do najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej zalicza się schematy oparte na cisplatynie takie jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DHAP (cisplatyna, cytarabina, deksametazon), • ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), • ASHAP (doksorubicyna, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), • ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd), <p>oraz na gemcytabinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina), • GVD (gemcytabina, winorelbina, pegylowana doksorubicyna), • GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna). <p>Dobór leczenia drugiej linii zależy od doświadczenia ośrodka, stanu klinicznego pacjenta, obecności chorób współistniejących (np. upośledzenie funkcji nerek ogranicza zastosowanie cisplatyny), rodzaju stosowanego leczenia pierwszej linii (skumulowana dawka antracyklin i bleomycyny) oraz od poprzedzającej radioterapii. Chorzy powinni być poddani ocenie po 2 kursach chemioterapii. W przypadku nieosiągnięcia przynajmniej PR należy zmienić protokół. W przypadku uzyskania odpowiedzi po zastosowaniu 2–4 cykli leczenia ratunkowego chorego należy zakwalif kować do wysokodawkowanej chemioterapii, najczęściej według schematu BEAM (karmustyna, etopozyd, Ara-C, melfalan), wspomaganej auto-HSCT.</p> <p>Allo-HSCT u chorych z HL pozostaje przedmiotem kontrowersji, głównie ze względu na wysoką śmiertelność okołoprzeszczepową, sięgającą nawet 50% przy chemioterapii mieloablacyjnej. Przyjmuje się, że metodę tę należy wykorzystać po wcześniejszym udokumentowaniu niepowodzenia auto-HSCT.</p> <p>Istnieje grupa chorych, u których ze względu na wiek lub schorzenia współistniejące istnieją <u>przeciwwskazania do auto-HSCT i/lub allo-HSCT</u>. W tej grupie stosuje się konwencjonalną chemioterapię, ewentualnie w skojarzeniu z radioterapią. U chorych z późnym nawrotem można wykorzystać ponownie leki zastosowane w leczeniu pierwszej linii. Inną opcją jest użycie nowych leków, najlepiej w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Brentuksymab vedotin jest przeciwciałem chimerowym anty-CD30 powiązanym kowalencyjnie z inhibitorem m krotubuli - auristatyną E jednometylowaną. U chorych z nawrotowym/opornym HL po niepowodzeniu wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej auto-HSCT ogólny odsetek odpowiedzi po zastosowaniu brentuksymabu wynosił 75%, a CR 34%.</p> <p><i>Siła zaleceń:</i> nie wskazano. <i>Konflikt interesów:</i> brak informacji.</p>

Skróty: allo-HSCT - allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych, auto-HSCT - autogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych, BCSH – British Committee for Standards in Haematology, ESMO – European Society for Medical Oncology, HL- chłoniak Hodgkina, NCCN – National Comprehensive Cancer Network, PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

W amerykańskich wytycznych NCCN 2019 opisano, że opcją dla pacjentów z nawrotowym/opornym klasycznym HL którzy nie mogą mieć przeszczepu z powodu choroby współistniejącej lub niepowodzenia chemioterapii drugiej linii jest użycie leków CPI (inhibitorów punktu kontrolnego), tj. pembrolizumabu lub nivolumabu.

Europejskie wytyczne ESMO 2018 nie opisują terapii u pacjentów z opornym HL z przeciwwskazaniami do auto-HSCT. Wytyczne opisują możliwość zastosowania przeciwciał przeciwko PD-1, nivolumabu i pembrolizumabu, które zostały zarejestrowane w leczeniu u pacjentów z nawrotem choroby po wysokodawkowej chemioterapii z auto-HSCT i terapii brentuksymabem vedotin.

Polskie wytyczne PTOK 2013 oraz brytyjskie BCSH 2013 nie wymieniają nivolumabu wśród opcji leczenia pacjentów u których nie można wykonać auto-HSCT, jednakże należy mieć na względzie, iż zostały opublikowane przed datą pierwszej rejestracji produktu Opdivo (w 2015 roku).

W tabeli poniżej przedstawiono opinie eksperta klinicznego odnoszącą się do alternatywnych technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 13. Opinie ekspertów – interwencje obecnie stosowane w Polsce

Ekspert	Dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś Konsultant Wojewódzki w dz. hematologii
Interwencje stosowane obecnie	„U pacjenta, u którego nie można zastosować procedury auto-HSCT z powodu aktywnej postaci chłoniaka Hodgkina, choroby pierwotnie odpornej na zastosowane różne schematy leczenia chemioterapią, brak jest możliwości zastosowania technologii medycznej finansowanej ze środków publicznych. Pacjenta kieruje się do leczenia w ramach badań klinicznych, jeżeli takie są w danym momencie dostępne.”
Interwencje najtańsze	„Z wyboru, w powodu braku innej opcji leczenia, pomimo aktywnej choroby pacjentowi można zaproponować zastosowanie wysokodawkowej chemioterapii z auto-HCT jako leczenia o potencjalnej możliwości zmniejszenia masy nowotworu a następnie przy udokumentowaniu skuteczności takiego postępowania leczniczego zastosowanie allotransplantacji komórek krwiotwórczych szpiku (auto+alloHSCT). Wybór takiego postępowania terapeutycznego związany jest jednak z akceptacją dużego prawdopodobieństwa występowania objawów toksyczności terapii i małej skuteczności. W praktyce klinicznej takie postępowanie jest stosowane wyjątkowo, głównie u osób młodych.”
Interwencje najskuteczniejsze	„Najbardziej skutecznym leczeniem jest zastosowanie pembrolizumabu (Cancers 2019, 11:1071). W Polsce lek dostępny może być jedynie w badaniach klinicznych. Stosowane są chemioterapie kolejnych linii leczenia, które są dostępne z katalogu chemioterapii. Brak jest skutecznych metod leczenia.”
Interwencje rekomendowane	„W tej grupie w praktyce klinicznej stosuje się konwencjonalną chemioterapię wielolekową zmieniając programy chemioterapii, ewentualnie w skojarzeniu z radioterapią. W przypadku braku możliwości wykonania auto-HSCT alternatywą pozostaje konwencjonalna chemioterapia w oparciu o winorebinę lub gemcytabinę, jednak odpowiedź na leczenie jest krótka. Inną opcją jest podanie nowych leków, najlepiej w ramach kontrolowanych badań klinicznych (T. Wróbel, Hematologia 2017; 8, 3: 163-176).”

Istnienie alternatywnych technologii możliwych do zastosowania w danym wskazaniu

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej założono, że u danego świadczeniobiorcy zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Na podstawie wytycznych klinicznych jako komparator przyjęto produkt leczniczy Keytruda (pembrolizumab). Pembrolizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (PD-1). Lek ten jest zarejestrowanym do stosowania m.in. w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych i leczeniu brentuksymabem vedotin, lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem vedotin. Lek ten nie był dotychczas oceniany w Agencji we wnioskowanym wskazaniu.

Przedstawione dane dotyczące skuteczności leku Keytruda pochodzą z ChPL produktu leczniczego.

KEYNOTE-087 i KEYNOTE-013: badania otwarte z udziałem pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina

Skuteczność pembrolizumabu oceniano w badaniach KEYNOTE-087 i KEYNOTE-013 – dwóch wielośrodkowych badaniach prowadzonych metodą otwartej próby, w których wzięło udział 241 pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Do tych badań włączono pacjentów po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych i nieudanym leczeniu brentuksymabem vedotin (BV), którzy nie zostali zakwalifikowani do ASCT, ponieważ nie udało się uzyskać całkowitej lub częściowej remisji w wyniku

chemioterapii ratunkowej i przeszli nieudane leczenie BV, lub którzy przeszli nieudane przeszczepienie ASCT i nie otrzymywali BV. Pięćdziesięciu uczestników badania nie zostało zakwalifikowanych do ASCT z powodów innych niż niepowodzenie chemioterapii ratunkowej. Do obu badań włączano pacjentów niezależnie od ekspresji PD-L1. Pacjenci z aktywną, niezakaźną postacią zapalenia płuc, u których wykonano przeszczep allogeniczny w ciągu ostatnich 5 lat (lub > 5 lat, ale u których wystąpiła GVHD), z aktywną chorobą autoimmunologiczną lub inną chorobą, wymagającą podawania leków immunosupresyjnych, nie zostali zakwalifikowani do żadnego z badań. Pacjenci otrzymywali pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie (n=210; KEYNOTE-087) lub w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie (n=31; KEYNOTE-013) do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub udokumentowanej progresji choroby.

Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-087 do wyjściowych cech charakterystycznych należały: mediana wieku 35 lat (9% osób w wieku 65 lat lub starszych); 54% mężczyzn; 88% osób rasy białej; oraz odpowiednio 49% i 51% osób, u których w ocenie sprawności według kryteriów ECOG uzyskano wynik 0 lub 1. Średnia liczba rzutów terapii stosowanej wcześniej w leczeniu klasycznego chłoniaka Hodgkina wynosiła 4 (zakres od 1 do 12). Odporność na co najmniej jedną stosowaną wcześniej terapię stwierdzono u 81% pacjentów, w tym u 35% pacjentów stwierdzono odporność na terapię pierwszego rzutu. Autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych wykonano u 61% pacjentów, 38% nie zostało zakwalifikowanych do przeszczepienia; u 17% nie stosowano wcześniej brentuksymabu vedotin, natomiast 36% pacjentów poddawano wcześniej radioterapii. Podtypy choroby: o typie stwardnienia guzkowego 80%, postać mieszanokomórkowa 11%, bogata w limfocyty 4% i uboga w limfocyty 2%.

Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-013 do wyjściowych cech charakterystycznych należały: mediana wieku 32 lata (7% osób w wieku 65 lat lub starszych), 58% mężczyzn, 94% osób rasy białej; oraz odpowiednio 45% i 55% osób, u których w ocenie sprawności według kryteriów ECOG uzyskano wynik 0 lub 1. Średnia liczba rzutów terapii stosowanej wcześniej w leczeniu klasycznego chłoniaka Hodgkina wynosiła 5 (zakres od 2 do 15). Odporność na co najmniej jedną stosowaną wcześniej terapię stwierdzono u 84% pacjentów, w tym u 35% pacjentów stwierdzono odporność na terapię pierwszego rzutu. Autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych wykonano u 74% pacjentów, 26% nie zostało zakwalifikowanych do przeszczepienia, natomiast 45% pacjentów poddawano wcześniej radioterapii. Podtypy choroby: o typie stwardnienia guzkowego 97% oraz postać mieszanokomórkowa 3%.

Główne punkty końcowe oceny skuteczności (ORR i CRR) oceniano na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie ze zmienionymi kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej (ang. IWG, International Working Group) z 2007 r. Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: czas trwania odpowiedzi, PFS i OS. Odpowiedź w badaniach KN087 i KN013 oceniano, odpowiednio, co 12 i 8 tygodni, przy czym pierwsza planowana ocena po rozpoczęciu badania miała miejsce w 12. tygodniu. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Wyniki oceny skuteczności pembrolizumabu w badaniach KEYNOTE-087 i KEYNOTE-013

Punkt Końcowy	KEYNOTE-087^a Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie, n=210	KEYNOTE-013^b Pembrolizumab 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, n=31
Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie^c		
ORR % (95% CI)	69% (62,3; 75,2)	58% (39,1; 75,5)
Całkowita remisja	22%	19%
Częściowa remisja	47%	39%
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie^c		
Mediana w miesiącach (zakres)	11,1 (0,0+; 11,1) ^d	Nie uzyskano (0,0+; 45,6+) ^e
Odsetek - % osób z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 6-miesiący	76% ^f	80% ^g
Odsetek - % osób z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 12-miesiący	–	70% ^h
Czas na odpowiedź		
Mediana w miesiącach (zakres)	2,8 (2,1; 8,8) ^d	2,8 (2,4; 8,6) ^e
PFS		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	70 (33%)	19 (61%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	11,3 (10,8; Nie uzyskano)	11,4 (4,9; 27,8)
Wskaźnik PFS po 6 miesiącach	72%	66%

Punkt Końcowy	KEYNOTE-087 ^a	KEYNOTE-013 ^b
	Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie, n=210	Pembrolizumab 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, n=31
Wskaźnik PFS po 9 miesiącach	62%	–
Wskaźnik PFS po 12 miesiącach	–	48%
OS		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	4 (2%)	6 (19%)
Wskaźnik OS po 6 miesiącach	99,5%	100%
Wskaźnik OS po 12 miesiącach	97,6%	87,1%
a - Mediana czasu obserwacji 10,1 miesiący b - Mediana czasu obserwacji 52,8 miesiący c - Oceniany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia, według zmienionych kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej (IWG) z 2007 r., na podstawie wyników badań obrazowych PET CT d - Na podstawie wyników uzyskanych u pacjentów (n=145), u których wystąpiła odpowiedź na podstawie niezależnej oceny e - Na podstawie wyników uzyskanych u pacjentów (n=18), u których wystąpiła odpowiedź na podstawie niezależnej oceny f - Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera; dotyczy 31 pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez co najmniej 6 miesięcy g - Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera; dotyczy 9 pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez co najmniej 6 miesięcy h - Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera; dotyczy 7 pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez co najmniej 12 miesięcy		

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność u pacjentów w podeszłym wieku

W sumie 20 pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina w wieku ≥ 65 lat leczono pembrolizumabem w badaniach KEYNOTE-087 i KEYNOTE-013. Dane zebrane od tych pacjentów są zbyt ograniczone, aby możliwe było wyciągnięcie jakichkolwiek wniosków dotyczących bezpieczeństwa stosowania lub skuteczności terapii w tej populacji pacjentów.

Wyniki z badań KEYNOTE-087 i KEYNOTE-013 dla subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do auto-SCT

W badaniach KEYNOTE-087 oraz KEYNOTE-013 wśród pacjentów którzy nie kwalifikowali się do przeprowadzenia transplantacji całkowity odsetek odpowiedzi wyniosły 64,2% (52 pacjentów) oraz 44% (4 pacjentów) odpowiednio. Odsetki całkowitych remisji w badaniach wyniosły 24,7% (20 pacj.) i 22% (2 pacj., w tym jeden kwalifikujących się do auto-SCT, który odmówił transplantacji), oraz odsetki częściowych remisji 39,5% (32 pacj.) oraz 22% (2 pacj.) odpowiednio. Chorobę stabilną raportowano u 12,3% (10 pacj.) w badaniu KEYNOTE-087 i 33% (3 pacj.) w badaniu KEYNOTE-013, a progresję choroby w przypadku 21% (17 pacj.) i 22% (2 pacj.) odpowiednio.

Tabela 15. Wyniki oceny skuteczności pembrolizumabu w badaniach KEYNOTE-087 i KEYNOTE-013 w subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do auto-SCT

Punkt Końcowy	KEYNOTE-087 ^a		KEYNOTE-013 ^b	
	Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie, n=81		Pembrolizumab 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, n=9	
Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie ^c	N (%)	95% CI	N (%)	90% CI
Całkowity odsetek odpowiedzi	52 (64,2)	52,8; 74,6	4 (44)	17; 75
Całkowita remisja	20 (24,7)	15,8; 35,5	2 (22)*	4; 55
Częściowa remisja	32 (39,5)	28,8; 51,0	2 (22)	4; 55
Choroba stabilna	10 (12,3)	6,1; 21,5	3 (33)	10; 66
Progresja choroby	17 (21,0)	12,7; 31,5	2 (22)	4; 55
Nieemożliwe do ustalenia	2 (2,5)	0,3; 8,6	-	-
* jeden z pacjentów z całkowitą remisją odmówił transplantacji pomimo kwalifikowania się do wykonania auto-SCT a - Mediana czasu obserwacji 10,1 miesiący b - Mediana czasu obserwacji 52,8 miesiący c - Oceniany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia, według zmienionych kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej (IWG) z 2007 r., na podstawie wyników badań obrazowych PET CT				

12. Piśmiennictwo

Badania	
Ansell 2015	Ansell SM, et al. PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2015; 372: 311-9
Rekomendacje kliniczne	
ESMO 2018	Eichenauer DA, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2018; 29 (Suppl. 4): iv19–iv29
NCCN 2019	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hodgkin Lymphoma; Version 2.2019 – July 15, 2019 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf (dostęp: 11.09.2019)
BCSH 2013	Graham PC, et al. Guideline on the management of primary resistant and relapsed classical Hodgkin lymphoma. British Journal of Haematology, 2014, 164, 39-52
PTOK 2013	Wróbel T. Chłoniak Hodgkina. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Str: 981-90.
Pozostałe publikacje	
ChPL Opdivo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo 01.08.2019 (dostęp: 30.08.2019 r.) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf
ChPL Keytruda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda, 28.08.2019 (dostęp: 10.09.2019 r.) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf
FDA 2019	https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event-reporting-system-3 [dostęp: 18.09.2019]
Golicki 2010	Golicki D et al. Valuation of EQ-5D Health States in Poland: First TTO-Based Social Value Set in Central and Eastern Europe. Value in Health 2010 (13), 2: 289-297.
KEYNOTE-087	Chen R, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2017; 35 (19): 2125-32.
KEYNOTE-013	Armend P, et al. Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. J Clin Oncol 2016; 34(31): 3733-9.
Komunikat DGL	Komunikat DGL NFZ z dnia 28.06.2019 r. Wartość refundacji leków według kodów EAN za miesiąc styczeń-marzec 2019 – programy lekowe i chemioterapia. https://www.nfz.gov.pl/download/gfx/nfz/pl/defaultaktualnosc/370/7392/1/2019.03_pl_chem.xlsx [dostęp: 18.09.2019]
Obwieszczenie MZ	Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r. (DZ. U. MZ. z 2019 r., poz. 65)
OT.4351.20.2017	Wniosek o objęciu 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.
Rejestr leków sierocych	https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_od_act.htm?sort=a (dostęp: 16.09.2019)

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 16. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 02.09.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
1	(nivolumab or opdivo):ti,ab,kw	1279
2	MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	121
3	#1 or #2	1279
4	MeSH descriptor: [Hodgkin Disease] explode all trees	776
5	(lymphom* or diseas*):ti,ab,kw	396642
6	(Hodgkin*):ti,ab,kw	5466
7	#5 and #6	5434
8	#4 or #7	5434
9	(refractory or resistan*):ti,ab,kw	79725
10	#3 and #8 and #9	49
11	(autologous or autogen*)	12354
12	(SCT or HSCT)	2919
13	#11 and #12	613
14	(auto-HSCT or auto-SCT)	175
15	MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees	1303
16	#13 or #14 or #15	1848
17	#10 and #16	10

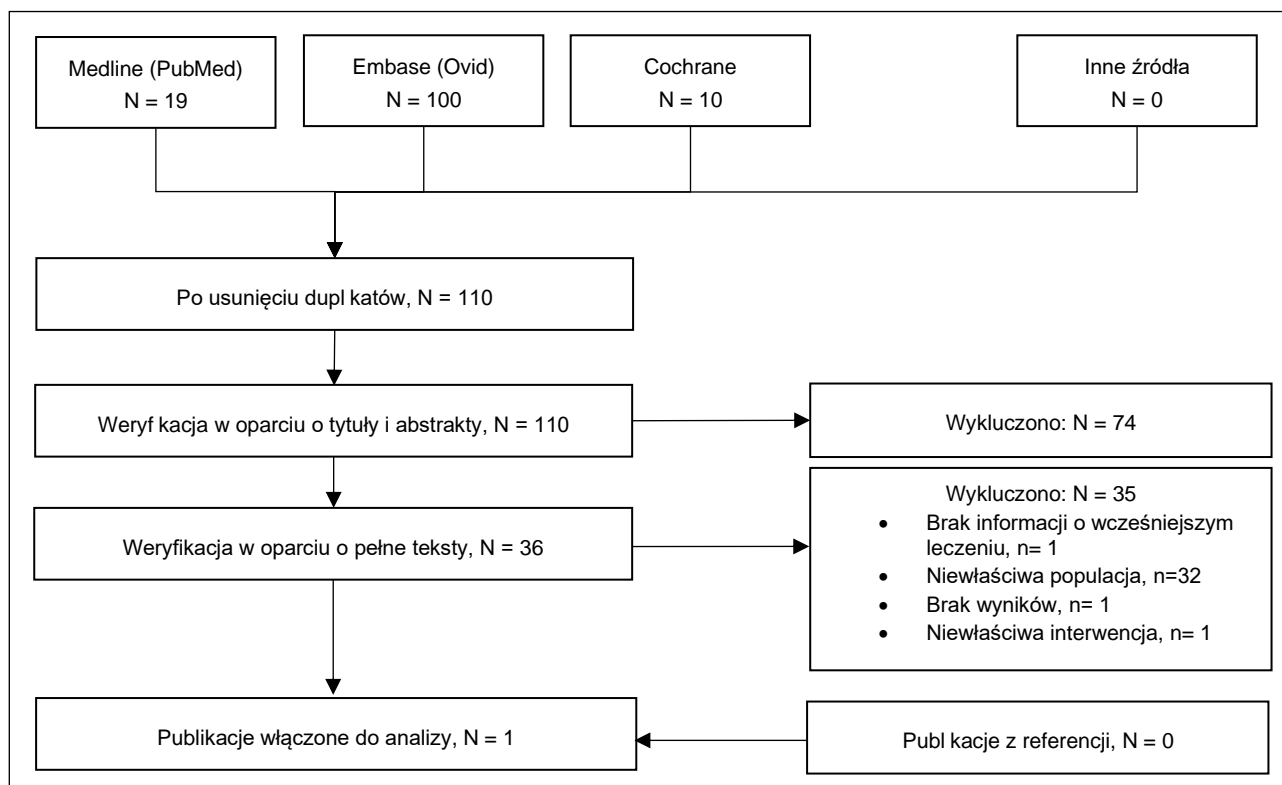
Tabela 17. Strategia wyszukiwania badań w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 02.09.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
24	Search #12 and #21 Filters: Humans; English	19
23	Search #12 and #21 Filters: Humans	20
22	Search #12 and #21	22
21	Search #17 or #18 or #20	45488
20	Search "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh]	42487
18	Search (auto-HSCT or auto-SCT)	489
17	Search #13 and #14	14092
14	Search (SCT or HSCT)	65758
13	Search (autologous or autogen*)	131547
12	Search #4 and #10 and #11	103
11	Search (refractory[Title/Abstract] OR resistan*[Title/Abstract])	1054861
10	Search #6 or #9	72918
9	Search #7 and #8	63314
8	Search hodgkin*[Title/Abstract]	65852
7	Search (lymphom*[Title/Abstract] OR diseas*[Title/Abstract])	3840684
6	Search "Hodgkin Disease"[Mesh]	33709
4	Search #1 or #3	3836
3	Search "Nivolumab"[Mesh]	1690
1	Search (nivolumab[Title/Abstract] OR opdivo[Title/Abstract])	3471

Tabela 18. Strategia wyszukiwania badań w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 02.09.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
1	(nivolumab or opdivo).ab,kw,ti.	7870
2	exp nivolumab/	12843
3	1 or 2	13411
4	exp Hodgkin disease/	40564
5	(lmyphom* or diseas*).ab,kw,ti.	4589630
6	"hodgkin*".ab,kw,ti.	77006
7	5 and 6	38067
8	4 or 7	59843
9	(refractory or resistan*).ab,kw,ti.	1263184
10	3 and 8 and 9	374
11	(autologous or autogen*).af.	134353
12	(SCT or HSCT).af.	42724
13	11 and 12	7540
14	(auto-HSCt or auto-SCT).af.	1437
15	exp hematopoietic stem cell transplantation/	60154
16	13 or 14 or 15	64092
17	10 and 16	100

13.2. Diagramy selekcji badań



Lista badań wykluczonych na podstawie pełnych tekstów

Lp.	Badanie	Powód wykluczenia
1.	Algoz E. et al. Complete remission on 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography after nivolumab treatment in a patient with indolent Hodgkin lymphoma. <i>Translational Cancer Research</i> 5(3):320-323 · June 2016. DOI: 10.21037/tcr.2016.06.02	
2.	Armand P. et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. <i>J Clin Oncol.</i> 2018 May 10;36(14):1428-1439. doi: 10.1200/JCO.2017.76.0793. Epub 2018 Mar 27.	Niewłaściwa populacja
3.	Collins G. et al. Nivolumab for relapsed or refractory classical hodgkin lymphoma after autologous haematopoietic cell transplantation: Extended follow-up of the phase 2 multi-cohort CheckMate 205 study. <i>British Journal of Haematology</i> 2019;185(Suppl. 1):80-81. DOI:10.1111/bjh.15854	
4.	Ferhanoglu, B. et al. 353 Nivolumab for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: experience in Turkey. <i>Hematological Oncology</i> 2017; 35(S2): 321-3.	Brak wyników
5.	Godfrey J. et al. PD-1 blockade induces remissions in relapsed classical Hodgkin lymphoma following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Godfrey et al. <i>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</i> (2017) 5:11. DOI 10.1186/s40425-017-0211-z	
6.	Herbaux Ch. et al. Efficacy and tolerability of nivolumab after allogeneic transplantation for relapsed Hodgkin lymphoma. <i>Blood.</i> 2017 May 4;129(18):2471-2478. doi: 10.1182/blood-2016-11-749556. Epub 2017 Mar 7.	
7.	Manson G. Long-term efficacy of anti-PD1 therapy in Hodgkin lymphoma with and without allogeneic stem cell transplantation. <i>Eur J Cancer.</i> 2019 Jul;115:47-56. doi: 10.1016/j.ejca.2019.04.006. Epub 2019 May 10.	Niewłaściwa populacja
8.	Timmerman JM, et al. Phase 2 study of nivolumab in patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: analysis of longer follow-up on CheckMate 205 including brentuximab vedotin-naïve patients. <i>British Journal of Haematology</i> 2017; 176 (Suppl. 1): 7-8	
9.	Rogacheva Y, et al. Nivolumab treatment in patients with relapsed/refractory HIV-related lymphomas. <i>Annals of Oncology</i> 2018;29(Suppl. 10):x22-x23	
10.	Serrao A, et al. Nivolumab as a safe and effective treatment in an HIV patient with refractory Hodgkin lymphoma. <i>Annals of hematology</i> Jun 2019;98(6):1505-1506	
11.	Onizuka M, et al. Successful treatment with low-dose nivolumab in refractory Hodgkin lymphoma after allogeneic stem cell transplantation <i>International Journal of Hematology</i> 2017;106(1):141-145	Niewłaściwa populacja - Pacjent po auto-SCT
12.	Hwang YY, et al. Low-dose nivolumab induced remission in refractory classical Hodgkin lymphoma <i>Annals of Hematology</i> 2017; 96(7):1219-1220	

13.	Carlo-Stella C, et al. Nivolumab restores sensitivity to chemotherapy in chemorefractory classical hodgkin lymphoma patients. HemaSphere 2018;2 (Suppl. 2):532	Populacja- pacjenci po niepowodzeniu leczenia nivolumabem
14.	Tsvetkova L, et al. Nivolumab in combination with brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma after failure of nivolumab monotherapy. HemaSphere 2018; 2(Suppl. 2):169	Niewłaściwa populacja – pacjenci po niepowodzeniu leczenia nivolumabem w monoterapii
15.	Diefenbach CS, et al. Title: a phase I study with an expansion cohort of the combination of ipilimumab and nivolumab and brentuximab vedotin in patients with relapsed/refractory hodgkin lymphoma: a trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (E4412 Arms D and E). Blood 2016; 128(22): 1106	Niewłaściwa populacja – pacjenci w dużej części po przeszczepie auto-SCT (brak wyodrębnionych wyników dla pacj. bez auto)
16.	Herrera AF, et al. Results from a phase 1/2 study of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory hodgkin lymphoma Blood 2017; 130(Suppl. 1):649. Pełny tekst: Herrera AF, et al. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood 2018; 131(11): 1183-94	
17.	Martinez C, et al. Nivolumab for heavily pretreated relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: Real-life experience in Spain (Spanish group of lymphoma and bone marrow transplantation, geltamo) Blood 2018;132(Suppl. 1):2936	
18.	Mear JB, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after nivolumab treatment in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma HemaSphere 2018;2(Suppl. 2): 166-167	
19.	Merryman RW, et al. Safety and efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplant after PD-1 blockade in relapsed/refractory lymphoma. Blood 2017;129(10): 1380-1388	
20.	Mikhailova NB, et al. Combination of nivolumab and bendamustine in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. Hematological Oncology 2019;37(Suppl. 2):494-495	
21.	Santoro A, et al. Allogeneic stem cell transplantation (ALLO-SCT) after treatment with programmed cell death-1 (PD-1) checkpoint inhibitors for relapsed/refractory classic hodgkin lymphoma (R/R CHL) is associated with an unprecedented low relapse rate Blood 2018; 132(Suppl. 1):2185	
22.	Santoro A, et al. Real-world data of nivolumab in classical hodgkin lymphoma: Results from the italian expanded access programme Blood 2017;130 (Suppl. 1):5171	
23.	Spina F, et al. Allogeneic transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: long-term outcomes and graft-versus-host disease-free/relapse-free survival Leukemia and Lymphoma 2019;60(1):101-109	
24.	Lepik KV, et al. Safety and efficacy of nivolumab applied at different dosage in the patients with relapsing hodgkin lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation Cellular Therapy and Transplantation 2018;7(2): 28-35	
25.	Nivolumab effective in treatment-resistant HL. Nature reviews. Clinical oncology 2018;15(7):402 DOI: 10.1038/s41571-018-0022-2	Niewłaściwa populacja, brak szczegółowych wyników
26.	Ramchandren R, et al. Checkmate 205 cohort D: A phase 2 trial of nivolumab for newly diagnosed advanced-stage classical hodgkin lymphoma HemaSphere 2018;2(Suppl. 2):9	Niewłaściwa populacja – pacjenci nowo zdiagnozowani, wcześniej nieleczeni
27.	Ramchandren R, et al. Nivolumab for newly diagnosed advanced-stage classical hodgkin lymphoma (CHL): Results from the phase 2 checkmate 205 study Blood 2017; 130(Suppl. 1): 651	
28.	Chen C, et al. Side Effects and Supportive Care in Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma Patients Treated in Later Lines of Therapy: A Pilot Analysis Conducted in 4 Countries. Blood 2017; 130: 5653	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu (auto-SCT)
29.	Rogacheva Y, et al. Infectious complications of nivolumab therapy in relapsed/refractory hodgkin's lymphoma. Hematological Oncology / 2019;37 (Suppl. 2):502	Niewłaściwa populacja - Część pacjentów po auto-HSCT, brak wyników skuteczności
30.	Braun M, et al. Successful Management of Treatment-Emergent Chronic Graft-Versus-Host Disease of the Liver Following Nivolumab for Relapsed Hodgkin's Lymphoma after Allogeneic Stem Cell Transplant. Blood 2017; 130 (Suppl. 1):5492	Niewłaściwa populacja - Pacjent po przeszczepie allo-SCT
31.	Yared JA, et al. Major clinical response to nivolumab in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma after allogeneic stem cell transplantation. Bone marrow transplantation 2016;51(6):850-2	
32.	Ansell S, et al. A phase 1 study of nivolumab in combination with ipilimumab for relapsed or refractory hematologic malignancies (CheckMate 039). Blood 2016; 128 (22):183	Interwencja w skojarzeniu, część pacjentów po leczeniu auto-SCT.
33.	Wong E, et al. Nivolumab for Relapsed or Residual Haematological Malignancies after Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation (NIVALLO). Blood 2018; 132: 4633.	Niewłaściwa populacja - Pacjenci po przeszczepie allo-HSCT
34.	Haverkos BM, et al. PD-1 blockade for relapsed lymphoma post-allogeneic hematopoietic cell transplant: High response rate but frequent GVHD Blood 2017;130(2):221-228	
35.	Haverkos BM, et al. Checkpoint blockade for treatment of relapsed lymphoma following allogeneic hematopoietic cell transplant: Use may be complicated by onset of severe acute graft versus host disease Blood 2016;128(22):1163	