



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Opdivo (niwolumab)

we wskazaniu:

chłoniak Hodgkina (ICD-10: C81.1)
u pacjenta, u którego nie przeprowadzono
wcześniej procedury ASCT

**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.84.2019

Data ukończenia: 16.10.2019

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG)

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. 4 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

ABVD	Doksorubicyna+Bleomycyna+Winblastyna+Dakarbazyna
Auto-HSCT	Autoprzeszczepienie komórek krwiotwórczych
ASCT	Autoprzeszczepienie komórek krwiotwórczych
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
BCSH	British Committee for Standards in Haematology
BP	Bendamustyna+Prednizon
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
Chłoniak Hodgkina NS	Chłoniak Hodgkina klasyczny stwardnienie guzkowe (NS - nodular sclerosis)
CZN	cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekowej
DHAP	Deksametazon+Arabinozyd cytozyny [Ara-C], Cisplatyna
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
HD	Hodgkin Disease
HL	Hodgkin Lymphoma
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
IGEV	Ifosfamid+Gemcytabina+Winorelbina
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICOS	populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka (ang. population, intervention, comparison, outcome, study design)
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784)
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.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Podsumowanie	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	7
4. Problem decyzyjny	8
4.1. Problem zdrowotny.....	8
4.2. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
4.3. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją.....	13
6. Analiza kliniczna	15
6.1. Opis metodyki.....	15
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	15
6.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.....	16
7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	21
8. Konkurencyjność cenowa	22
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	24
10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	25
11. Piśmiennictwo	26
12. Załączniki.....	27
13.1. Wcześniejsze opracowania Agencji.....	27
13.2. Strategie wyszukiwania publikacji	27

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (25.09.2019 r.) i znak pisma zlecającego:

PLD.46434.1683.2019.4.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 10 mg/ml (4 ml)
- Wnioskowane wskazanie:

chłoniak Hodgkina NS (ICD-10: C81.1) u pacjenta, u którego nie przeprowadzono wcześniej procedury ASCT
dotychczasowe informacje: dotychczasowe leczenie: 6xABVD, 3xDHAP, 1xIGEV, 3xBP, radioterapia, 8x bretuximab vedotin

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 wnioskowanej terapii:

Koszt 1 opakowania – ████████ PLN brutto

Całkowity koszt terapii (3-miesięczna terapia) – ████████ PLN brutto

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: chłoniak Hodgkina NS (ICD-10: C81.1) u pacjenta, u którego nie przeprowadzono wcześniej procedury ASCT, w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych (RDTL). Dodatkowo w zleceniu MZ zawarto informację, iż pacjent jest po następującym leczeniu: 6xABVD, 3xDHAP, 1xIGEV, 3xBP, radioterapia, 8x bretuximab vedotin.

Interwencja, o której mowa powyżej, była oceniana przez Agencję w analogicznym wskazaniu w ramach opracowania Agencji nr: OT.422.72.2019, którego aktualizację stanowi niniejsze opracowanie.

Problem zdrowotny

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 naciek ziarnicy (stąd dawna nazwa ziarnica złośliwa).

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.

Analiza kliniczna

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację opracowania Agencji nr: OT.422.72.2019, w którym oceniano analogiczną technologię medyczną. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania aktualizacyjnego nie odnaleziono żadnych nowych dowodów naukowych dotyczących stosowania niwolumabu u pacjentów z chłoniakiem Hodgkina NS, u których nie przeprowadzono procedury ASCT. Dane dotyczące efektywności klinicznej niwolumabu u pacjentów z postacią oporną chłoniaka Hodgkina, u których nie można zastosować procedury auto-HSCT, znajdują się w opracowaniu nr: OT.422.72.2019 (183/2019 w BIP Agencji), stanowiącym załącznik do niniejszego opracowania.

Wpływ na wydatki NFZ

Ekspert ankietowany przez Agencję na potrzeby niniejszego opracowania - prof. dr hab. n. med. Jan Walewski (Dyrektor Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Kierownik Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego) - określa liczbę pacjentów jako: „ok. 50 chorych”. Natomiast opinia eksperta dr hab. n. med. Małgorzaty Krawczyk-Kuliś była następująca: „*Liczebność populacji docelowej jest dość trudna do oszacowania, orientacyjnie może to być ok. 10-15 pacjentów w ciągu roku.*”

Przy założeniu zakresu liczebności populacji docelowej w zakresie 10-50 osób oraz danych kosztowych i liczby cykli terapii zgodnej z wnioskiem, wydatki płatnika publicznego będą wynosić [REDAKTOWANE] PLN brutto.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Zatem jako komparator, na podstawie wytycznych klinicznych oraz faktu rejestracji przez EMA w analogicznym do ocenianego wskazaniu wybrano terapię z wykorzystaniem produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab). Należy podkreślić, iż pembrolizumab dodatkowo wskazany jest u pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z wedotyłą.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 25 września 2019 r., znak: PLD.46434.1683.2019.4.AK (data wpływu do AOTMiT 25.09.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), zbadanie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- **Opdivo (niwolumab)**, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 10 mg/ml (4 ml)

we wskazaniu: **chłoniak Hodgkina NS** (ICD-10: C81.1) u pacjenta, u którego nie przeprowadzono wcześniej procedury ASCT w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych (RDTL).

Dodatkowo w zleceniu MZ zawarto informację, iż pacjent jest po następującym leczeniu: 6xABVD, 3xDHAP, 1xIGEV, 3xBP, radioterapia, 8x brentuximab vedotin.

Należy zwrócić uwagę, że oceniany produkt leczniczy Opdivo w monoterapii jest wskazany 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 z wedotyną, zatem oceniane wskazanie można uznać za wskazanie pozarejestrycyjne.

Produkt leczniczy Opdivo był oceniany w Agencji w zbieżnym wskazaniu:

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

Opinia Rady Przejrzystości nr 300/2019 z dnia 23 września 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: chłoniak Hodgkina – postać pierwotnie oporna (ICD-10: C81.1) u pacjenta, u którego nie można zastosować procedury auto-HSCT.

„Rada Przejrzystości uznaje **za zasadne** finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: chłoniak Hodgkina – postać pierwotnie oporna (ICD-10: C81.1) u pacjenta, u którego nie można zastosować procedury auto-HSCT.”

Produkt leczniczy Opdivo był oceniany także 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 opornej 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 opornej 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 naciek 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	znaczący wzrost wychwyty w dowolnej lokalizacji i/lub nowa lokalizacja wychwyty	badanie dodatnie
* u chorych z postacią zaawansowaną stopień 3. nie upoważnia do eskalacji leczenia, u chorych z postacią wczesną upoważnia		

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

1. **Pierwotna oporność**. Zwyczajowo przyjęta definicja pierwotnej oporności na leczenie obejmuje trzy sytuacje:

- chorobę metabolicznie progresywną lub stabilną w trakcie leczenia pierwszej linii lub
- nieuzyskanie CRM 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 wychwyty o punktacji z Deauville 4 lub 5 w wyjściowo zajętych zmianach po zakończeniu leczenia, po którym uzyskano całkowitej remisję metaboliczną (ang. complete metabolic response; CRM, 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 chłodników), 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. Jediną szansą na wydłużenie życia poszczególnym chorym jest zastosowanie leczenia dającego szansę na uzyskanie odpowiedzi”.

4.2. 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 fiolka 4ml, kod EAN 5909991220501
Kod ATC	L01XC17 - leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	Niwolumab
Zarejestrowane wskazania	<p><u>Czerniak:</u> Opdivo w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony ty ko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza.</p> <p><u>Leczenie uzupełniające czerniaka:</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP):</u> Opdivo jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma, RCC):</u> 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><u>Klasyczny chłoniak Hodgkina:</u> 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><u>Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi:</u> 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> <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.</p>
Oceniane wskazanie	chłoniak Hodgkina NS (ICD-10: C81.1) u pacjenta, u którego nie przeprowadzono wcześniej procedury ASCT
Dawkowanie (dzieci i młodzież)	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	<p>Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodkowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.</p> <p>Skojarzone działanie hamujące niwolumabu (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 skutkowałą synergistycznym działaniem przeciwnowotworowym.</p>

Źródło: ChPL Opdivo, zlecenie MZ; * - wnioskowana liczba fiolek leku (18) jest wystarczająca na 3 cykle leczenia, zatem na 6 tygodni, nie natomiast na 3 miesiące terapii.

4.3. 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 niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) dla niwolumabu 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 brentuksymbem 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> <p>Rak urotelialny: 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.</p>
Status leku sierocego	NIE
Oznaczenie symbolem odwróconego czarnego trójkąta	TAK
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania</p> <p><u>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</u></p> <p>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.</p>

Źródło: ChPL Opdivo

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

W toku przygotowywania niniejszego opracowania wystąpiono do 4 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano opinie od 2 z nich.

Przedstawione w niniejszym opracowaniu opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 4. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego wg ekspertów klinicznych

Skutki następstw choroby zarostowej żył wątroby	Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Dyrektor Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Kierownik Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego	Dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii, Gliwice
Przedwczesny zgon	x	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	x	x
Niezdolność do pracy	x	x
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x	
Obniżenie jakości życia	x	x

Uzasadnienie eksperta prof. dr hab. n. med. Jana Walewskiego:

„Wszystkie wymienione konsekwencje wynikają z nieopanowanego przebiegu opornego chłoniaka Hodgkina.”

Uzasadnienie eksperta dr hab. n. med. Małgorzaty Krawczyk-Kuliś:

„U pacjenta chorego na chłoniaka Hodgkina, u którego wyczerpano dostępne metody leczenia finansowane ze środków publicznych choroba będzie miała charakter postępujący.”

Tabela 5. Rokowanie pacjentów wg eksperta klinicznego

Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Dyrektor Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Kierownik Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego	Dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii, Gliwice
Rokowanie pacjentów	
„Mediana przeżycia poniżej 2 lat.”	<p>„U pacjenta, u którego nie przeprowadzono wcześniej procedury ASCT po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie, przy braku przeciwwskazań klinicznych, można przeprowadzić leczenie wysokodawkowe z AutoSCT a w przypadku niepowodzenia AutoSCT zastosować brentuximab vedotin jako leczenie pomostowe do alloprzeszczepienia. W badaniu II fazy chorych z nawrotowym/opornym HL po niepowodzeniu wysokodawkowej CTH z auto-SCT (badanie SG035-003) odsetek odpowiedzi na leczenie BV wynosił 75%, w tym CR 33%.</p> <p>W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono aktualnych danych dotyczących czasu przeżycia pacjentów z chłoniakiem Hodgkina, u których nie przeprowadzono AutoSCT.</p> <p>W publikacji Cochrane 2018r dotyczącej oceny zastosowania nivolumabu w leczeniu dorosłych chorych na opornego/nawrotowego chłoniaka Hodgkina podano, że po 6 miesiącach obserwacji pacjentów leczonych nivolumabem przeżyli wszyscy pacjenci.”</p>
Najbardziej dotkliwe objawy, konsekwencje choroby	
-	„Najbardziej dotkliwe są objawy wynikające z zajęcia węzłów chłonnych i narządów a także gorączki i tzw. nocne poty. Dodatkowo po chemioterapiach występują objawy powłok związanych z leczeniem jak również objawy wtórnej niewydolności szp ku: ciężkie infekcje, niedokrwistość, skaza małopłytkowa.”

Tabela 6. Istotność wnioskowanej technologii medycznej wg eksperta klinicznego

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski	Dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś
	Dyrektor Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Kierownik Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego	Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii, Gliwice
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia		
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	x	x
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	x	x
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	x	

Uzasadnienie eksperta prof. dr hab. n. med. Jana Walewskiego:

„Jest znaczące prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie niwolumabem, a zatem poprawienia jakości życia. W przypadku uzyskania co najmniej częściowej odpowiedzi, możliwe jest zakwalifikowanie chorego do autotransplantacji, o ile wcześniej nie było takiej możliwości z powodu niekontrolowanej progresji choroby.”

Uzasadnienie eksperta dr hab. n. med. Małgorzaty Krawczyk-Kuliś:

„W analizie Cochrane 2018r, podano, że w badaniach klinicznych wykazano, iż leczenie nivolumabem pozwala na opanowanie narastania masy guza jak również uzyskanie dobrej odpowiedzi na leczenie, jednak wyniki są zależne od rodzaju leczenia jak i liczby wcześniejszych schematów przed podaniem nivolumabu.”

Ponadto ekspert dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś zaznaczyła, iż:

„Powyższa opinia dotyczy wszystkich podtypów histopatologicznych klasycznych postaci chłoniaka Hodgkina a nie tylko NS. W praktyce klinicznej nie różnicuje się leczenie w klasycznym chłoniaku Hodgkina zależnie od podtypu histopatologicznego. Również opracowania i informacje zawarte w publikacjach dotyczą klasycznego chłoniaka Hodgkina bez i nie uwzględniają osobnych danych dla podtypów histopatologicznych.”

Tabela 2. Jakość życia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu (stan przed rozpoczęciem / po rozpoczęciu leczenia ocenianą technologią)

Uzyskany stan		Dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś	
		Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii, Gliwice	
		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
	Krańcowy ból lub dyskomfort	x	

Uzyskany stan		Dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii, Gliwice	
		stan przed leczeniem	stan po leczeniu
Niepokój / przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia		
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie		x
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie	x	

6. Analiza kliniczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania niwolumabu w leczeniu pacjentów z chłoniakiem Hodgkina NS oraz u których nie przeprowadzono wcześniej procedury ASCT, dokonano aktualizacji przeglądu z raportu nr: OT.422.72.2019 (183/2019 w BIP Agencji). Przegląd wykonano w bazach informacji medycznej: PubMed (via Medline), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library. Wyszukiwanie aktualizacyjne przeprowadzono w dniu 11 października 2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.2. niniejszego opracowania.

Kryteria selekcji publikacji do niniejszego opracowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z opornym chłoniakiem Hodgkina, którzy nie przechodzili transplantacji komórek macierzystych.	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Interwencja	Niwolumab	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Komparator	Dowolny	-
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 grupą kontrolną, badania eksperymentalne i obserwacyjne analityczne bez grupy kontrolnej.	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia.
Inne kryteria	Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim.	-

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania aktualizacyjnego nie odnaleziono żadnych nowych dowodów naukowych dotyczących stosowania niwolumabu u pacjentów z chłoniakiem Hodgkina NS, u których nie przeprowadzono procedury ASCT.

Dane dotyczące efektywności klinicznej niwolumabu u pacjentów z postacią oporną chłoniaka Hodgkina, u których nie można zastosować procedury auto-HSCT, znajdują się w opracowaniu nr: OT.422.72.2019 (183/2019 w BIP Agencji), stanowiącym załącznik do niniejszego opracowania. Poniżej przedstawiono opinię ekspertów ankietowanych przez Agencję na potrzeby niniejszego opracowania.

Skuteczność praktyczna – na podstawie opinii ekspertów

Opinia eksperta prof. dr hab. n. med. Jana Walewskiego odnośnie skuteczności praktycznej niwolumabu:

„Niwolumab posiada wskazanie rejestracyjne do stosowania w monoterapii dorosłych chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (ang. autologous stem cell transplant, ASCT) i leczeniu brentuksymabem z wedotyńą. Oporność choroby powoduje jednak, że nie udaje się uzyskać zadowalającej odpowiedzi na leczenie drugiej linii i zakwalifikować pacjenta do procedury ASCT. Rokowanie jest w takich przypadkach bardzo złe, w szczególności wówczas, jeżeli pacjent był już leczony z zastosowaniem brentuksymabu. W takich przypadkach, zastosowanie przeciwciała anty-PD1 (np. niwolumabu) stanowi racjonalną opcję leczenia paliatywnego lub – w przypadku zadowalającej odpowiedzi, kwalifikacji do autotransplantacji.”

Opinia eksperta dr hab. n. med. Małgorzaty Krawczyk-Kuliś: odnośnie skuteczności praktycznej niwolumabu:

„Praktyczna skuteczność zastosowania niwolumabu będzie polegać głównie na uzyskaniu remisji pozwalającej na zastosowanie leczenia z przeszczepieniem allogenicznym komórek krwiotwórczych.

Opanowanie aktywności choroby stanowi również możliwość wykorzystania innych możliwości terapeutycznych, w tym kwalifikowanie do leczenia w ramach badań klinicznych nowych leków.

Informacje te są opinią własną wynikającą z wieloletniego doświadczenia klinicznego, z pracy zawodowej w oddziale transplantacji szpiku.”

6.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Na podstawie ChPL Opdivo

Przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego ipilimumabu. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały częściej w przypadku podawania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem niż niwolumabu w monoterapii. Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego uległa poprawie lub ustąpiła po rozpoczęciu odpowiedniego leczenia doraźnego, w tym po podaniu kortykosteroidów lub modyfikacji leczenia.

W przypadku leczenia skojarzonego zgłaszano także zdarzenia niepożądane dotyczące serca i płuc, w tym zatorowość płucną. Należy stale monitorować pacjentów w celu wykrycia działań niepożądanych dotyczących serca i płuc oraz w celu wykrycia objawów podmiotowych, przedmiotowych i nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych wskazujących na zaburzenia równowagi elektrolitowej i odwodnienie przed leczeniem oraz okresowo w czasie leczenia. Należy przerwać podawanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażających życiu lub nawracających ciężkich działań niepożądanych dotyczących serca i płuc.

Należy stale monitorować pacjentów (co najmniej przez 5 miesięcy od podania ostatniej dawki), ponieważ działania niepożądane związane ze stosowaniem niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem mogą wystąpić w dowolnym czasie podczas leczenia lub po jego zakończeniu.

W przypadku działań niepożądanych podejrzewanych o związek z układem immunologicznym należy przeprowadzić właściwą ocenę celem potwierdzenia etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Biorąc pod uwagę stopień nasilenia działania niepożądane należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz zastosować kortykosteroidy. Jeśli zastosowano immunosupresję kortykosteroidami w celu leczenia działania niepożądane, po wystąpieniu poprawy, należy rozpocząć stopniowe, trwające co najmniej 1 miesiąc, zmniejszanie dawek tych leków. Szybkie zmniejszanie dawek może doprowadzić do nasilenia lub nawrotu działania niepożądane. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo stosowania kortykosteroidów należy dołączyć leczenie immunosupresyjne inne niż kortykosteroidy.

Nie należy ponownie rozpoczynać leczenia niwolumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli pacjent otrzymuje immunosupresyjne dawki kortykosteroidów lub inne leczenie immunosupresyjne. U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne należy stosować profilaktykę antybiotykową w celu zapobiegania zakażeniom oportunistycznym.

Należy trwale przerwać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, w przypadku nawracania poważnego działania niepożądane związane z układem immunologicznym lub w przypadku wystąpienia zagrażającego życiu działania niepożądane związane z układem immunologicznym.

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie płuc lub chorobę śródmiąższową płuc, w tym także przypadki śmiertelne. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia płuc, takich jak: zmiany

radiologiczne (np. ogniska zacielenia typu matowej szyby, nacieki płamkowe), duszność i niedotlenienie. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej.

W przypadku wystąpienia zapalenia płuc stopnia 3. lub 4. niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi zostać trwale odstawiony i należy rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

W przypadku wystąpienia zapalenia płuc stopnia 2. (objawowego) należy wstrzymać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów, dawkę kortykosteroidów należy zwiększyć do dawki równoważnej 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu, a niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony.

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężką biegunkę lub zapalenie jelita grubego. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia biegunki oraz dodatkowych objawów zapalenia jelita grubego, takich jak: ból brzucha i obecność śluzu lub krwi w stolcu. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej.

W przypadku wystąpienia biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 4. niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony i należy rozpocząć stosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

Należy wstrzymać stosowanie niwolumabu w monoterapii w przypadku wystąpienia biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 3. i rozpocząć stosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu w monoterapii po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów, niwolumab w monoterapii musi być trwale odstawiony. Biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 3. obserwowane po podaniu niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem wymagają trwałego odstawienia leczenia i rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

W przypadku biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 2. należy wstrzymać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem. Jeżeli zaburzenia te utrzymują się, należy zastosować kortykosteroidy w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeśli jest to wskazane. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu a niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony.

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie wątroby. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia wątroby, takich jak: zwiększenie aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny całkowitej. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej.

W przypadku wystąpienia zwiększenia aktywności aminotransferaz lub stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 3. lub 4. należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

W przypadku wystąpienia zwiększenia aktywności aminotransferaz lub stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 2. należy wstrzymać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem. Jeżeli zaburzenia te utrzymują się, należy zastosować kortykosteroidy w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeśli jest to wskazane. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu, a niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony.

Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego i zaburzenie czynności nerek

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia nerek lub zaburzenia czynności nerek. U większości pacjentów występuje bezobjawowe zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. Należy wykluczyć etiologie związane z chorobą podstawową.

W przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 4. niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony i należy rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

W przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 2. lub 3. należy przerwać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu a niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony.

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie endokrynopatie, w tym niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niewydolność kory nadnerczy (w tym wtórna niewydolność kory nadnerczy), zapalenie przysadki (w tym niedoczynność przysadki), cukrzyce i cukrzycową kwasycę ketonową.

Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych endokrynopatii i hiperglikemii, a także zmian czynności tarczycy (na początku leczenia, okresowo w trakcie leczenia, i kiedy jest to wskazane na podstawie oceny klinicznej). U pacjentów mogą występować: zmęczenie, bóle głowy, zmiany stanu psychicznego, ból brzucha, zaburzenie pracy jelit oraz obniżone ciśnienie lub objawy niespecyficzne mogące przypominać inne przyczyny, jak na przykład przerzuty do mózgu lub objawy choroby podstawowej. Objawy przedmiotowe i podmiotowe endokrynopatii należy uznać za związane z układem immunologicznym, chyba że określona zostanie inna przyczyna.

W przypadku objawowej niedoczynności tarczycy należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć terapię zastępczą hormonami tarczycy. W przypadku objawowej nadczynności tarczycy należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć podawanie leków hamujących czynność tarczycy. W przypadku podejrzenia ostrego stanu zapalnego tarczycy należy również rozważyć zastosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeżeli jest to wskazane. Należy nadal monitorować czynność tarczycy w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania hormonalnej terapii zastępczej. Należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażającej życiu nadczynności lub niedoczynności tarczycy.

W przypadku objawowej niewydolności kory nadnerczy stopnia 2. należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć fizjologiczną kortykosteroidową terapię zastępczą. Należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku ciężkiej (stopień 3.) lub zagrażającej życiu (stopień 4.) niewydolności kory nadnerczy. Należy nadal monitorować czynność nadnerczy i stężenie hormonów w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania kortykosteroidowej terapii zastępczej.

W przypadku objawowego zapalenia przysadki stopnia 2. lub 3. należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć hormonalną terapię zastępczą. W przypadku podejrzenia ostrego stanu zapalnego przysadki należy również rozważyć zastosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeżeli jest to wskazane. Należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażającemu życiu (stopień 4.) zapaleniu przysadki. Należy nadal monitorować czynność przysadki i stężenie hormonów w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania hormonalnej terapii zastępczej.

W przypadku objawowej cukrzycy należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć insulinoterapię. Należy nadal monitorować stężenie glukozy we krwi

w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania insulinoterapii. Należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażającej życiu cukrzycy.

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry

Podczas leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, a rzadziej w przypadku stosowania niwolumabu w monoterapii, obserwowano ciężką wysypkę (patrz punkt 4.8). W przypadku wysypki stopnia 3. należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, a w przypadku wysypki stopnia 4. trwale przerwać. Ciężką wysypkę należy leczyć dużymi dawkami kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

Obserwowano rzadkie przypadki SJS i TEN, niektóre z przebiegiem śmiertelnym. Jeśli wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe SJS lub TEN, należy przerwać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, a pacjenta skierować do specjalistycznego ośrodka w celu oceny i leczenia. Jeśli podczas stosowania niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem u pacjenta rozwinie się SJS lub TEN, zaleca się trwale przerwanie leczenia.

U pacjentów, u których wystąpiły ciężkie lub zagrażające życiu skórne działania niepożądane w czasie wcześniejszego leczenia innymi środkami przeciwnowotworowymi stymulującymi układ immunologiczny należy zachować ostrożność w przypadku rozważania stosowania niwolumabu.

Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

W badaniach klinicznych zgłaszano następujące działania niepożądane pochodzenia immunologicznego u mniej niż 1% pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, w różnych dawkach z powodu różnych rodzajów nowotworów: zapalenie trzustki, zapalenie błony naczyniowej oka, demielinizację, neuropatię autoimmunologiczną (w tym niedowład nerwu twarzonego i odwodzącego), zespół Guillaina- Barrégo, miastenię rzekomoporażną (ang. myasthenia gravis), zespół miasteniczny, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, zapalenie mózgu, zapalenie żołądka, sarkoidozę, zapalenie dwunastnicy, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego i rabdomiolizę. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zespołu Vogta-Koyanagi-Harady i niedoczynności przytarczyc.

W przypadku podejrzenia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić dokładną ocenę w celu potwierdzenia przyczyny lub wykluczenia innych powodów. W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego należy rozważyć wstrzymanie stosowania niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i podanie kortykosteroidów. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. Niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek poważnego działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego, które wystąpi ponownie, a także w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek zagrażającego życiu działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego.

Po podaniu niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano rzadkie przypadki toksyczności mięśniowej (zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego i rabdomioliza), niektóre z przebiegiem śmiertelnym. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe toksyczności mięśniowej, należy zastosować ściśle monitorowanie, a pacjenta skierować natychmiast do specjalisty w celu oceny i leczenia. Biorąc pod uwagę stopień nasilenia toksyczności mięśniowej należy wstrzymać lub odstawić podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz zastosować odpowiednie leczenie.

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 notowano przypadki odrzucenia przeszczepionego narządu litego. Leczenie niwolumabem może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu litego u biorców. U tych pacjentów należy rozważyć korzyści z leczenia niwolumabem i ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu.

Reakcje na wlew

W badaniach klinicznych niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem zgłaszano ciężkie reakcje na wlew. W przypadku ciężkiej lub zagrażającej życiu reakcji na wlew należy przerwać wlew niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz zastosować odpowiednie leczenie. Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną reakcją na wlew mogą otrzymywać niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem pod ścisłą kontrolą i użyciem premedykacji zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi zapobiegania reakcjom na wlew.

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, niwolumab należy stosować u tej grupy pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Powikłania przeszczepienia allogenicznego komórek macierzystych krwi (ang. haematopoietic stem cell transplant, HSCT) w klasycznym chłoniaku Hodgkina

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

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów po allogenicznym HSCT leczonych niwolumabem notowano przypadki gwałtownie pojawiającej się, o ciężkim przebiegu, GVHD, niektóre ze skutkiem śmiertelnym. U pacjentów poddanych wcześniej allogenicznemu HSCT a szczególnie u tych, u których wystąpiła wcześniej GVHD, leczenie niwolumabem może zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkiej GVHD i śmierci. U takich pacjentów należy rozważyć korzyść z leczenia niwolumabem wobec możliwego ryzyka.

7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Opdivo (niwolumab) 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 NS (ICD-10: C81.1), u pacjenta, u którego nie przeprowadzono wcześniej procedury ASCT.

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.

Oceniany produkt leczniczy oznaczony jest znakiem odwróconego czarnego trójkąta – „Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane (...).”

Zgodnie z opinią eksperta prof. dr hab. n. med. Jana Walewskiego (Dyrektor Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Kierownik Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego): „*W przypadku monoterapii, skojarzenia z chemioterapią lub brentuksymabem vedotin, potencjalne korzyści są zdecydowanie większe od ew. ryzyka (aktywacja procesów autoimmunologicznych).*”

Natomiast opinia dr hab. n. med. Małgorzaty Krawczyk-Kuliś brzmiała następująco: „*Przy leczeniu nivolumabem poważne działania niepożądane występują rzadko. W badaniach klinicznych nie odnotowano zgonu podczas leczenia. Nivolumab zalecany jest do stosowania u osób, które otrzymały wcześniej kilka opcji leczenia. (Publikacja Cochrane 2018r dotycząca oceny zastosowania nivolumabu w leczeniu dorosłych chorych na opornego/nawrotowego chłoniaka Hodgkina). **Moja opinia dotycząca zasadności finansowania ze środków publicznych leczenia nivolumabem we wskazaniu chłoniak Hodgkina u pacjenta, u którego nie przeprowadzono wcześniej procedury ASCT w ramach RDTL jest pozytywna.***”

8. Konkurencyjność cenowa

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Zatem jako komparator, na podstawie wytycznych klinicznych oraz faktu rejestracji przez EMA w analogicznym do ocenianego wskazaniu wybrano terapię z wykorzystaniem produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab).

Założono, że czas trwania terapii to 3 cykle lub 3 miesiące – 90 dni, a pacjenci przyjmują leczenie przez cały okres terapii, compliance wynosi 100%.

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.

Tabela 8. Planowany okres i koszt terapii

Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	Koszt brutto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia
3 miesiące (18 fiolek à 4 ml)*	██████████ PLN

* - wnioskowana liczba fiolek leku jest wystarczająca na 3 cykle leczenia, zatem na 6 tygodni, nie natomiast na 3 miesiące terapii.

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

Zgodnie z informacjami z rozdziału 10. *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 PLN,
- Keytruda, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiołka – 8 449,76 PLN.

Przyjęto dawkowanie zgodnie z ChPL:

- Opdivo - 240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut
- Keytruda - zalecana dawka produktu leczniczego Keytruda w monoterapii to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut.

Zgodnie z ustawą o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.) zgoda na finansowanie RDTL wydawana jest na okres terapii nie dłuższy niż 3 miesiące albo trzy cykle leczenia. We wniosku zaznaczono, iż planowany okres terapii wynosi 3 miesiące. Należy zauważyć, iż wnioskowanych jest 18 fiolek po 40mg (10 mg/ml, 1 fiołka po 4 ml) produktu leczniczego Opdivo, jednakże zgodnie z przedstawionym dawkowaniem (zgodne z ChPL i zleceniem), ilość fiolek produktu na 3 miesiące terapii powinna wynosić 36 sztuk. Prawdopodobnie wnioskowane 18 fiolek produktu przeznaczone jest na 3 cykle leczenia, a nie 3 miesiące terapii.

Ze względu na rozbieżność informacji we wniosku przedstawiono zarówno koszty dla 18 i 36 fiolek produktu leczniczego Opdivo.

Tabela 9. Porównanie kosztów produktów leczniczych Opdivo i Keytruda w leczeniu HL – obliczenia własne

Lek	Opdivo (niwolumab)			Keytruda (pembrolizumab)	
	Koncentrat (40 mg) – fiołka 4 ml, 10 mg/ml			koncentrat (100 mg) – fiołka 4 ml, 25 mg/ml (proszek 50 mg)	
Źródło ceny	cena brutto wg danych z wniosku	CHB z Obwieszczenia MZ	Komunikat DGL#	CHB z Obwieszczenia MZ	Komunikat DGL#
Cena za opakowanie [PLN]	■	2 683,32	1 609,99	16 899,53 (8 449,76)	6 930,73
Cena za 1 mg substancji czynnej [PLN]	■	67,08	40,25	169,00	69,31
3 miesiące leczenia					
Dawkowanie zgodnie ze zleceniem i ChPL (240 mg co 2 tygodnie)			Dawkowanie zgodnie z ChPL (200 mg co 3 tygodnie)		
Ilość substancji czynnej na 3 mies. terapii (12 tyg.) [PLN]	1 440 mg (36 fiolek) – 6 cykli leczenia			800 mg – 4 cykle leczenia	
Koszt leczenia 3 mies. (12 tyg.) [PLN]	■	96 599,52	57 959,64	135 196,24	55 445,84
Koszt leczenia 1 roku (48 tyg.) [PLN]	■	386 398,08	231 838,56	540 784,96	221 783,36
3 cykle leczenia					
Obliczenia wg informacji ze zlecenia (240 mg co 2 tygodnie)			Dawkowanie zgodnie z ChPL (200 mg co 3 tygodnie)		
Ilość substancji czynnej na 3 cykle [PLN]	720 mg (18 fiolek) (dawki podane w 0, 2, 4 tygodniu terapii)			600 mg (dawki podane w 0, 3, 6 tygodniu terapii)	
Koszt na 3 cykle [PLN]	■	48 299,76	28 979,82	101 397,18	41 586

komunikat DGL z 28.06.2019 r., dotyczy wartości refundacji leków według kodów EAN za miesiąc styczeń-marzec 2019 – programy lekowe i chemioterapia

Koszty 3 cykli terapii lekiem Opdivo to około ■. PLN, a rocznej około ■. PLN, uwzględniając cenę z wniosku MZ.

Uwzględniając dawkowanie zgodne z ChPL koszty 3 miesięcy terapii Opdivo wynoszą około ■ PLN, a rocznej około ■ PLN.

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

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Zatem jako komparator, na podstawie wytycznych klinicznych oraz faktu rejestracji przez EMA w analogicznym do ocenianego wskazaniu wybrano terapię z wykorzystaniem produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab).

Koszt jednego opakowania leku Opdivo (niwolumab) wynosi ████████ PLN brutto. Wydatki płatnika publicznego związane z refundacją terapii (3 cykle leczenia) produktem Opdivo (niwolumab) w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na ████████ PLN brutto (18 fiolek - dane kosztowe i ilość fiolek wg zlecenia).

Ekspert ankietowany przez Agencję w niniejszym opracowaniu prof. dr hab. n. med. Jan Walewski (Dyrektor Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Kierownik Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego) określa liczbę pacjentów jako: „ok. 50 chorych”. Natomiast opinia eksperta dr hab. n. med. Małgorzaty Krawczyk-Kuliś była następująca: „Liczebność populacji docelowej jest dość trudna do oszacowania, orientacyjnie może to być ok. 10-15 pacjentów w ciągu roku.”

Przy założeniu zakresu liczebności populacji docelowej 10-50 osób oraz danych kosztowych i liczby cykli terapii zgodnej ze zleceniem, wydatki płatnika publicznego będą wynosić ████████ PLN brutto. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Wpływ na wydatki NFZ

	Wydatki	Źródło
Liczba pacjentów z wnioskowanym wskazaniem, które mogłyby stosować wnioskowaną technologię	10-50	Opinie ekspertów
Koszt brutto za opakowanie (fiołka 4 ml à 10 mg/ml – 40 mg)	████████	Zgodnie ze zleceniem
Koszt brutto wnioskowanej terapii 1 pacjenta (3 cykle - 18 fiolek à 40 mg)	████████	
Wydatki brutto NFZ 3-cykli leczenia	████████████████	Obliczenia własne
Wydatki brutto NFZ 1-roczonej terapii	████████████████	Obliczenia własne

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

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Guideline Clearinghouse www.guideline.gov;
- Guidelines International Network <http://www.g-i-n.net/>;
- Agency for Healthcare Research and Quality <http://www.ahrq.gov>;
- DynaMed Plus <http://www.dynamed.com>.

W wyniku wyszukiwania dn. 08.10.2019 r. zaktualizowano wytyczne z raportu OT.422.72.2019 (nr w BIP 183/2019), ze względu na fakt, iż wnioskowane wskazanie dotyczy chorych po wcześniejszych liniach leczenia, dlatego zakłada się, że choroba jest formą oporną lub nawrotową. Aktualizacja wyszukiwania nie wykazała nowych dokumentów dotyczących pacjentów z chłoniakiem Hodgkina, więc zdecydowano się przedstawić jedynie podsumowanie rekomendacji ze wspomnianego powyżej raportu.

W ramach poprzedniego raportu odnaleziono 4 rekomendacje dotyczące leczenia chłoniaka Hodgkina opornego/nawrotowego: amerykańskie NCCN 2019, europejskie ESMO 2018, polskie PTOK 2013 oraz brytyjskie BCSH 2013.

W wytycznych NCCN 2019 wyszczególniono, 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 niwolumabu. Rekomendacje ESMO 2018 nie opisują terapii u pacjentów z opornym HL z przeciwwskazaniami do auto HSCT. Autorzy wskazali, iż istnieje możliwość zastosowania przeciwciał przeciwko PD-1, niwolumabu i pembrolizumabu, które zostały zarejestrowane w leczeniu u pacjentów z nawrotem choroby po wysokodawkowej chemioterapii z auto-HSCT i terapii brentuksymabem vedotin. Wytyczne PTOK 2013 oraz BCSH 2013 nie wymieniają niwolumabu wśród opcji leczenia pacjentów u których nie wykonano auto-HSCT, jednak należy zwrócić uwagę, iż rekomendacje zostały opublikowane przed 2015 r, kiedy to zarejestrowano produkt leczniczy Opdivo.

Szczegółowy opis wytycznych klinicznych dotyczących stosowania niwolumabu u pacjentów z postacią oporną chłoniaka Hodgkina oraz u których nie można zastosować procedury auto-HSCT przedstawiono w raporcie nr: OT.422.72.2019 (183/2019 w BIP Agencji).

Zgodnie z opinią eksperta ankietowanego przez Agencję prof. dr hab. n. med. Jana Walewskiego obecnie stosowane są następujące technologie medyczne we wnioskowanym wskazaniu:

„Chemioterapia wielolekowa, brentuksymab vedotin w monoterapii lub z bendamustyną lub z chemioterapią wielolekową. Są też dane potwierdzające celowość stosowania kombinacji brentuksymab plus niwolumab (kategoria 2B NCCN).”

Natomiast opinia dr hab. n. med. Małgorzaty Krawczyk-Kuliś była następująca:

„We wskazaniu chłoniak Hodgkina NS u pacjenta, u którego onie przeprowadzono wcześniej procedury Auto-SCT poza finansowanymi ze środków publicznych programami chemioterapii (np. ESHAP, DHAP, ICE, IGEV, GVD, GDP) może być zastosowane leczenie w ramach badań klinicznych, jeżeli takie są dostępne. Brak jest innej opcji leczenia. Pacjent z aktywną chorobą powinien mieć stworzoną możliwość leczenia dającego potencjalną szansę uzyskania odpowiedzi pozwalającej na wydłużenie przeżycia.”

Istnienie alternatywnych technologii możliwych do zastosowania w danym wskazaniu

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Zatem jako komparator, na podstawie wytycznych klinicznych oraz faktu rejestracji przez EMA w analogicznym do ocenianego wskazaniu wybrano terapię z wykorzystaniem produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab). Należy podkreślić, iż pembrolizumab zarejestrowany jest do stosowania u pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z vedotyną.

Produkt leczniczy Keytruda zgodnie z ChPL jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (ang. cHL, classical Hodgkin lymphoma) po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, autologous stem cell transplant) i leczeniu brentuksymabem z vedotyną (ang. BV, brentuximab vedotin), lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z vedotyną.

11. Piśmiennictwo

Publikacje	
ChPL Opdivo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf
ChPL Keytruda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf
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)

12. Załączniki

13.1. Wcześniejsze opracowania Agencji

Nr Raportu Agencji	Tytuł
OT.422.72.2019	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

13.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 10. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 11.10.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
1	(nivolumab or opdivo):ti,ab,kw	1354
2	MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	306
3	#1 or #2	1354
4	MeSH descriptor: [Hodgkin Disease] explode all trees	782
5	(lymphom* or diseas*):ti,ab,kw	403768
6	(Hodgkin*):ti,ab,kw	5516
7	#5 and #6	5484
8	#4 or #7	5484
9	(refractory or resistan*):ti,ab,kw	81126
10	#3 and #8 and #9	49
11	(autologous or autogen*)	12539
12	(SCT or HSCT)	2993
13	#11 and #12	628
14	(auto-HSCT or auto-SCT)	180
15	MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees	1318
16	#13 or #14 or #15	1877
17	#10 and #16	10

Tabela 11. Strategia wyszukiwania badań w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 11.10.2019 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	45847
20	Search "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh]	42825
18	Search (auto-HSCT or auto-SCT)	494
17	Search #13 and #14	14176
14	Search (SCT or HSCT)	66242
13	Search (autologous or autogen*)	132019
12	Search #4 and #10 and #11	104
11	Search (refractory[Title/Abstract] OR resistan*[Title/Abstract])	1061398
10	Search #6 or #9	73108
9	Search #7 and #8	63500
8	Search hodgkin*[Title/Abstract]	66040
7	Search (lymphom*[Title/Abstract] OR diseas*[Title/Abstract])	3862442
6	Search "Hodgkin Disease"[Mesh]	33775

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
4	Search #1 or #3	3968
3	Search "Nivolumab"[Mesh]	1792
1	Search (nivolumab[Title/Abstract] OR opdivo[Title/Abstract])	3581

Tabela 12. Strategia wyszukiwania badań w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 11.10.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
1	(nivolumab or opdivo).ab,kw,ti.	8310
2	exp nivolumab/	13461
3	1 or 2	14047
4	exp Hodgkin disease/	40830
5	(lmyphom* or diseas*).ab,kw,ti.	4635869
6	"hodgkin".ab,kw,ti.	77503
7	5 and 6	38309
8	4 or 7	60258
9	(refractory or resistan*).ab,kw,ti.	1276248
10	3 and 8 and 9	383
11	(autologous or autogen*).af.	135397
12	(SCT or HSCT).af.	43115
13	11 and 12	7590
14	(auto-HSCt or auto-SCT).af.	1447
15	exp hematopoietic stem cell transplantation/	60731
16	13 or 14 or 15	64700
17	10 and 16	101