



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Niwolumab stosowany w programie lekowym:
B.100 „Leczenie odpornej i nawrotowej
postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina
z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C81)”**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności finansowania
leków zawierających daną substancję czynną
we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce
Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.4221.51.2021

Data ukończenia: 25 listopada 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: *nie dotyczy*

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: *nie dotyczy.*

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (*nie dotyczy*).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (*nie dotyczy*) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (*nie dotyczy*).

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

Zakres wyłączenia jawności: *nie dotyczy.*

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: *nie dotyczy.*

Wykaz wybranych skrótów

ABVD	Schemat chemioterapii adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	(ang. <i>autologous stem cell transplant</i>) – autologiczny przeszczep komórek macierzystych
BEACOPP(esc)	Schemat chemioterapii (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon)
cHL	(ang. <i>classic Hodgkin's lymphoma</i>) – klasyczny chłoniak Hodgkina
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMR	(ang. <i>complete metabolic remission</i>) – całkowita odpowiedź metaboliczna, definiowana jako uzyskanie oceny Deauville 1–3 lub qPET <1.3
CT	(ang. <i>computed tomography</i>) - tomografia komputerowa
EC	(ang. <i>European Commission</i>) Komisja Europejska
ECOG	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
FDA	(ang. <i>Food and Drug Administration</i>) Amerykańska Agencja Żywności i Leków
HL	(ang. <i>Hodgkin Lymphoma</i>) - chłoniak Hodgkina
HSCT	(ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i>) - transplantacja komórek krwiotwórczych
ICD-10	(ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems version 10</i>) Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r. poz. 974, z późn. Zm.)
LDCHL	(ang. <i>lymphocyte depleted CHL</i>) - CHL z zanikiem limfocytów
LRCHL	(ang. <i>lymphocyte rich CHL</i>) - CHL bogaty w limfocyty
MCCHL	(ang. <i>mixed cellularity CHL</i>) - postać mieszana CHL
MRI	(ang. <i>magnetic resonance imaging</i>) - rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NSCHL	(ang. <i>nodular sclerosis CHL</i>) - CHL w postaci stwardnienia guzkowego
OB	Odczyn Biernackiego
ORR	(ang. <i>objective response rate</i>) – odpowiedź na leczenie (obiektywna)
OS	(ang. <i>overall survival</i>) – przeżycie całkowite
PD-1	(ang. <i>programmed death receptor 1</i>) - receptor programowanej śmierci typu 1
PD-L1	(ang. <i>programmed death-ligand 1</i>) – ligand receptora programowanej śmierci typu 1
PET	(ang. <i>Positron Emission Tomography</i>) - pozytonowa tomografia emisyjna
PFS	(ang. <i>progression-free survival</i>) – przeżycie wolne od progresji
r/r cHL	(ang. <i>relapsed and refractory classical Hodgkin Lymphoma</i>) - oporna lub nawrotowa klasyczna postać chłoniaka Hodgkina
SDCT	(ang. <i>standard dose salvage chemotherapy</i>) – standardowe dawki chemioterapii ratunkowej
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 (Dz.U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.)
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz U. z 2021 r. poz. 1285, z późn. zm.)

Spis treści

1. Podstawowe Informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Opis zmian w ocenianym programie lekowym	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	14
4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne	15
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	15
4.2. Alternatywne technologie medyczne.....	15
4.4. Ocena proponowanych zmian względem zapisów Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	16
5. Opinie ekspertów klinicznych	17
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii	18
7. Wskazanie dowodów naukowych	20
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	20
7.2. Opis badań włączonych do analizy	20
7.2.1. Analiza skuteczności klinicznej.....	22
7.2.3. Analiza bezpieczeństwa	26
7.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	29
7.2.5. Ograniczenia analizy klinicznej.....	29
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	30
8.1. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	30
8.2. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	33
9. Kluczowe informacje i wnioski	34
10. Źródła	36
11. Załączniki	37
11.1. Projekt programu lekowego B.100	37
11.2. Strategie wyszukiwania	39
11.3. Schemat PRISMA	42
11.4. Lista odrzuconych publikacji pełnotekstowych.....	42

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

2021-10-29
PLR.4504.974.2021.PR

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Przygotowanie opinii w sprawie substancji czynnej niwolumab w zakresie wskazania:

- Leczenie dzieci w wieku 12-18 lat z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną.

Typ zlecenia: art. 31 s ust. 6 pkt 4 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.) – do zadań Rady Przejrzystości należy realizacja innych zadań zleconych przez Prezesa Agencji

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- niwolumab

Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną niwolumab dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.10.2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 4 ml, kod EAN: 05909991220501.

Szczegóły przedstawiono w rozdziale 8.2. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych.

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

w ramach proponowanego programu lekowego: B.100 „Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C81)” w zakresie wskazania innego niż określonego w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1285, z późn. zm.), Minister Zdrowia, pismem z dnia 29.10.2021 r. znak PLR.974.2021.PR (data wpłynięcia do AOTMiT: 29.10.2021 r.), zlecił Agencji przygotowanie materiałów analitycznych dotyczących zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym B.100. „Leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C81)”. Jednocześnie na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.), w związku z art. 31s ust.6 pkt 4 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach Minister zlecił Radzie Przejrzystości przygotowanie opinii w sprawie zastosowania substancji czynnej niwolumab w rzeczonym programie lekowym w zakresie wskazania pozarejestacyjnego (off-label):

- leczenie dzieci w wieku 12-18 lat z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną

w terminie wynikającym z ustawy o refundacji, przy przyjęciu jako termin wpłynięcia zlecenia daty 16 listopada 2021 r.

2.1. Opis zmian w ocenianym programie lekowym

W poniższej tabeli przedstawiono propozycje zmian zapisów w programie lekowym B. 100 „Leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C81)”.

Tabela 1. Zestawienie aktualnej oraz proponowanej treści programu lekowego B. 100 „Leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C81)”.

Lp.	Aktualna treść programu lekowego	Proponowana treść programu lekowego
Zakres świadczenia - Świadczeniobiorcy		
1	<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1) nawrotowy lub oporny na leczenie klasyczny chłoniak Hodgkina potwierdzony badaniem histopatologicznym</p> <p style="padding-left: 20px;">a) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ASCT) i</p> <p style="padding-left: 20px;">b) po leczeniu brentuksymabem vedotin;</p> <p>2) wiek 18 lat i powyżej;</p> <p>3) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG;</p> <p>4) wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek;</p> <p>5) brak aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu I, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy, bielactwa.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>	<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1) nawrotowy lub oporny na leczenie klasyczny chłoniak Hodgkina potwierdzony badaniem histopatologicznym</p> <p style="padding-left: 20px;">a) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ASCT) i</p> <p style="padding-left: 20px;">b) po leczeniu brentuksymabem vedotin;</p> <p>2) wiek 12 lat i powyżej;</p> <p>3) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG;</p> <p>4) wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek;</p> <p>5) brak aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu I, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy, bielactwa.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie</p>
Zakres świadczenia – Schemat dawkowania leków w programie		
2	<p>Dawkowanie oraz kryteria i sposób modyfikacji dawkowania (w tym okresowe wstrzymanie leczenia) prowadzone jest zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>1.1 Dawkowanie u dorosłych - Dawkowanie oraz kryteria i sposób modyfikacji dawkowania (w tym okresowe wstrzymanie leczenia) prowadzone jest zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p><u>1.2 Dawkowanie u dzieci w wieku 12-18 lat – 3 mg/kg mc, co 2 tygodnie (maksymalnie 240 mg co 2 tygodnie).</u></p>

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

Chłoniak Hodgkina (HL, ang. *Hodgkin Lymphoma*, dawniej ziarnica złośliwa) (kod ICD-10: C81) jest nowotworem układu chłonnego wywodzącym się z komórek linii B, charakteryzującym się występowaniem nieprawidłowych komórek Hodgkina oraz komórek Reed i Sternberga (HRS), otoczonych komórkami odczynowymi zrębu tkankowego mikrośrodowiska. Choroba rozwija się głównie w obrębie węzłów chłonnych z tendencją do szerzenia się początkowo przez ciągłość na inne węzły chłonne, a w bardziej zaawansowanych stadiach drogą naczyń krwionośnych.

Według WHO z roku 2016 chłoniak Hodgkina klasyfikowany jest następująco:

- 1) **HL klasycyzy (CHL)** – występuje częściej u płci męskiej, <35 rż.; 70% chorych jest we wczesnym stopniu zaawansowania z zajęciem górnych węzłów szyjnych; zwykle nie występują objawy ogólne; choroba szerzy się przez przyległe grupy węzłów chłonnych. Morfologia podłoża odczynowego stanowi podstawę podziału na 4 typy histologiczne:
 - a. CHL w postaci stwardnienia guzkowego (*nodular sclerosis CHL* - NSCHL) jest najczęstszy (70-80%), zwłaszcza u kobiet, młodzieży i młodych dorosłych; szerzy się przez ciągłość naczyńmi chłonnymi w obrębie szyi i śródpiersia; u części chorych mogą wystąpić zmiany w płucach, wątrobie i śledzionie oraz naciekanie skóry i kości w bezpośredniej okolicy zajętych węzłów chłonnych. Może ulegać histologicznej progresji w inne postaci CHL.
 - b. Postać mieszana CHL (*mixed cellularity CHL* – MCCHL) stanowi w Polsce ~20% przypadków, nieco częściej występuje u mężczyzn; u ~60% chorych zajęte są węzły chłonne w jamie brzusznej, śledziona, wątroba i szpik; postać ta jest typowa dla chorych na AIDS.
 - c. CHL bogaty w limfocyty (*lymphocyte rich CHL* – LRCHL) – stanowi ~5% przypadków, występuje częściej u mężczyzn w średnim wieku, a obraz kliniczny przypomina postać nieklasycyzy HL.
 - d. CHL z zanikiem limfocytów (*lymphocyte depleted CHL* – LDCHL) – najrzadszy (<1%), większość chorych stanowią mężczyźni w starszym wieku z objawami ogólnymi i w IV stopniu zaawansowania; może towarzyszyć zakażeniu HIV; w chwili rozpoznania choroba jest zwykle rozsiana (szerzy się drogą naczyń krwionośnych); zmiany głównie w węzłach zaotrzewnowych oraz wątrobie i śledzionie, często zajęty szpik; przebieg jest zwykle burzliwy, z objawami ogólnymi i postępującym wyniszczeniem; trudności może sprawiać różnicowanie z anaplastycznym chłoniakiem wielkokomórkowym (ALCL).
- 2) HL nieklasycyzy – guzkowy z przewagą limfocytów (*nodular lymphocyte- predominant HL* – NLPHL) – stanowi kilka procent przypadków HL, występuje głównie (70%) u młodych mężczyzn, lokalizuje się w węzłach chłonnych obwodowych, przebiega zwykle bardzo powoli, przez wiele lat bez klinicznej progresji choroby; wznovy (powstające w sposób nieciągły z ogniska pierwotnego u 15-38% chorych) dobrze poddają się leczeniu; czasem współistnieje z chłoniakiem nie-Hodgkina z komórek B

Źródło: Szczeklik 2021

Epidemiologia

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w podręczniku Szczeklik 2021, HL stanowi 0,5% wszystkich nowotworów złośliwych; zachorowalność roczną szacuje się na 1,9/100 000 i jest nieco wyższa wśród mężczyzn niż kobiet (oprócz NSCHL), natomiast współczynnik umieralności wynosi 0,4/100 000. W Polsce odnotowuje się ~800-1000 nowych zachorowań rocznie.

W ramach publikacji Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN 2020) przedstawiono 5-cio i 10-cio letnią chorobowość na chłoniaka Hodgkina (dane za lata 2009-2018), która wyniosła odpowiednio 3396 oraz 6434, natomiast w 2018 roku zdiagnozowano 659 przypadków (współczynnik surowy 1.72; standaryzowany na populację Europy 1.67).

Źródło: KRN 2020; Szczeklik 2021

Etiologia i patogeneza

Etiologia choroby nie jest znana. Jako potencjalne czynniki etiologiczne bierze się pod uwagę m.in.:

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

Istnieje predyspozycja genetyczna – ryzyko zachorowania u osób blisko spokrewnionych jest zwiększone 3-5-krotnie, u rodzeństwa tej samej płci – 10-krotnie, a u bliźnięt jednojajowych ~100-krotnie, w porównaniu z bliźniętami dwujajowymi i populacją ogólną.

Sugeruje się, że powstanie nowotworowego klonu w HL jest bezpośrednio konsekwencją utraty supresyjnego działania genu *TP53* na wzrost komórek. Komórki nowotworowe HRS wywodzą się z komórek B z centrów rozrodczych, węzłów chłonnych. Charakteryzują się zaburzeniami molekularnymi prowadzącymi do unikania przez nie apoptozy i do ich klonalnej proliferacji. Znaczenie w patogenezie HL mają niektóre cytokiny wytwarzane przez komórki nowotworowe (m.in. IL-1, IL-2, TNF- α , IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9), które nie tylko wpływają na charakter komórek odczynowych, ale także warunkują występowanie niektórych objawów klinicznych.

Źródło: Szczeklik 2021

Obraz kliniczny

Wyróżnia się 5 grup objawów:

- I. Objawy główne
 - 1) Objawy nieswoiste – tzw. objawy B (u~30%):
 - a) utrata masy ciała o 10% w ciągu ostatnich 6 mies.;
 - b) gorączka powyżej 38°C, utrzymująca się przez >2 tyg. bez współistnienia zakażenia;
 - c) wzmożona potliwość w nocy bez współistnienia zakażenia.
 - 2) znaczne osłabienie, nadmierna męczliwość uniemożliwiająca wykonanie pracy lub codziennych czynności;
 - 3) świąd;
 - 4) nietolerancja alkoholu (ból węzłów chłonnych po wypiciu).
- II. Powiększenie węzłów chłonnych (u 95% chorych)

Węzły są niebolesne, a ich powiększenie się nie cofa, Najczęściej zajęte są węzły powyżej przepony: szyjne i śródpiersia (60-80%) oraz pachowe (20-40%); rzadziej poniżej przepony (10%); pachwinowe i zaotrzewnowe. Przy zajętych węzłach chłonnych szyjnych i nadobojczykowych po stronie lewej lub obustronnie – w 50% przypadków zajęte są też węzły poniżej przepony, natomiast przy zajętych węzłach chłonnych szyjnych po stronie prawej odsetek ten wynosi tylko 7%.
- III. Objawy związane z powiększeniem węzłów chłonnych:
 - 1) w śródpiersiu – duszność, kaszel, a w skrajnych przypadkach zespół żyły głównej górnej lub ucisk na drogi oddechowe;
 - 2) w przestrzeni zaotrzewnowej – dyskomfort w jamie brzusznej, trudności w oddawaniu moczu (ucisk na moczowody), wzdęcie, zaparcie, a nawet objawy niedrożności w chorobie zaawansowanej;
- IV. Zmiany pozawęzłowe
 - 1) powiększenie śledziony;
 - 2) powiększenie wątroby – przy zajęciu śledziony w 30% przypadków współistnieją zmiany ziarnicze w wątrobie, a zajęciu wątroby często towarzyszą zmiany w węzłach okołoaortalnych;
 - 3) zmiany ziarnicze poza układem chłonnym w kościach (u 10-30%), nerkach (13%), macicy (10%), jajnikach (5%), pęcherzu moczowym (5%), skórze (4%), ośrodkowym układzie nerwowym (2% - nowotwór może uciskać rdzeń kręgowy), jądrach (0,5%);
- V. Objawy neurologiczne zespołów paranowotworowych

Bardzo rzadko – m.in. podostre zwyrodnienie mózdzku, mielopatia martwicza, obwodowa neuropatia czuciowa.

Przebieg naturalny choroby - we wczesnym etapie (I i II stopień zaawansowania) odbywa się przejście procesu ziarniczego z ogniska pierwotnego na przyległe okolice poprzez ciągłość (w 90% przypadków). W późniejszych etapach dochodzi do rozsiewu drogą krwi i występowania zmian w odległych strukturach limfatycznych i narządach wewnętrznych. W czasach przed wdrożeniem leczenia HL, radioterapii i chemioterapii przeżywalność 5-letnia wynosiła ok. 5%.

Źródło: Szczeklik 2021

Diagnostyka

- I. Patomorfologia, biologia molekularna, kryteria rozpoznania oraz różnicowanie

Podstawą rozpoznania pozostaje ocena histopatologiczna węzła chłonnego lub innej nacieczonej tkanki. Biopsja aspiracyjna nie jest adekwatną metodą diagnostyczną ze względu na mały odsetek komórek

RS znajdujących się w masie guza. Podstawą klasyfikacji są różnice w morfologii komórek nowotworowych oraz w otaczających je środowiskach. Od 1994 roku wyróżnia się dwa podstawowe typy choroby — postać klasyczną (cHL) obejmującą niemal 95% przypadków oraz znacznie rzadszy podtyp guzkowy z przewagą limfocytów (NLPHL) stwierdzany w około 5% przypadków.

W przypadku NLPHL nie stwierdza się typowych komórek RS, natomiast w podtypie tym stwierdza się nacieki dużych komórek limfocytarno-histiocytarnych (L&H, *lymphocytic and histiocytic cells*). Komórki te, w odróżnieniu od komórek RS, charakteryzują się ekspresją antygenu CD20 przy braku ekspresji CD30. Typ NLPHL częściej występuje u mężczyzn z obecnością objawów ogólnych. Choroba z reguły zajmuje węzły chłonne szyjne, rzadko śródpiersie. W odróżnieniu od cHL ma łagodny przebieg, jednak obserwuje się późne nawroty po zastosowanym leczeniu.

Obraz histologiczny cHL jest bardzo charakterystyczny. Chłoniak Hodgkina powinien być różnicowany z chłoniakami nie-Hodgkina (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*), takimi jak pierwotny chłoniak śródpiersia B-komórkowy, chłoniaki rozlane z dużych komórek B, chłoniak z dużych komórek anaplastyczny.

II. Badania laboratoryjne i obrazowe

W ramach badań laboratoryjnych należy wykonać morfologię krwi obwodowej z rozmazem (często obserwuje się granulocytozę, limfopenię oraz nadpłytkowość i niedokrwistość), a także ocenić wartość odczynu Biernackiego (OB), która ma znaczenie rokownicze we wczesnych stadiach choroby oraz koreluje z odpowiedzią na leczenie i z nawrotem choroby. W każdym przypadku należy wykonać badania biochemiczne wydolności wątroby i nerek, oznaczyć aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, lactate dehydrogenase), stężenie beta2-mikroglobuliny, proteinogram, stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), wykonać badania wirusologiczne w kierunku zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B i C oraz HIV, a także elektrokardiografię i echokardiografię w celu oceny frakcji wyrzutowej serca. Ponadto, u osób starszych oraz w określonych przypadkach, wskazane jest wykonanie badania spirometrycznego.

Obecnie standardem w badaniach obrazowych HL w ocenie zaawansowania choroby jest badanie pozytonowej tomografii emisyjnej PET (*positron emission tomography*). Pozwala ono wykryć węzłowe i pozawęzłowe lokalizacje HL niedostępne w badaniu przedmiotowym. Wykonanie badania PET przed wdrożeniem leczenia pozwala także na użycie tej metody do porównania zmian aktywności metabolicznej narządów zajętych przez HL, w czasie terapii (wczesna ocena) oraz po zakończeniu leczenia. W ocenie badania wykorzystuje się 5-punktową skalę Deauville (przedstawiono w tabeli poniżej).

W przypadku braku wychwytu znacznika w obrębie szpiku kostnego można odstąpić od wykonania jego inwazyjnych badań (mielogram, trepanobiopsja). W przeciwnym razie zaleca się ich wykonanie. Rezonans magnetyczny wykonuje się rzadko, głównie służy do różnicowania zmian naciekowych w tkankach miękkich oraz w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Badania endoskopowe przeprowadza się jedynie w przypadku podejrzenia zmian w obrębie przewodu pokarmowego lub układu oddechowego.

Tabela 2. Pięcypunktowa skala pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) (kryteria Deauville) – za Wróbel 2017

Wynik badania PET — wychwyty FDG	Punktacja
Bez wychwyty FDG powyżej tła	1
Wychwyty FDG poniżej lub równy wychwytyowi śródpiersia	2
Wychwyty FDG powyżej wychwyty śródpiersia, ale poniżej lub równy z wychwytem wątroby	3
Wychwyty FDG umiarkowany, powyżej wychwyty wątroby	4
Wychwyty FDG znacznie wyższy od wychwyty wątroby	5

III. Określenie stopnia zaawansowania

Rozpoznanie histopatologiczne HL musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego (CS, *clinical stage*), której podstawy opracowano po raz pierwszy na konferencji w Ann Arbor w 1971 roku, z modyfikacją w Cotswolds w 1989 roku. Według tej klasyfikacji stopień zaawansowania obejmuje liczbę i lokalizację zajętych węzłów chłonnych lub narządów pozalimfatycznych (oznaczone cyframi rzymskimi), obecność lub nieobecność objawów systemowych, określanych odpowiednio literą B lub A, oraz uwzględnia dodatkowe litery — E w przypadku zajęcia narządu pozalimfatycznego przez ciągłość i X w przypadku obecności zmiany masywnej. Ta ostatnia sama w sobie stanowi powszechnie akceptowany niekorzystny czynnik rokowniczy. W śródpiersiu stwierdza się ją, gdy rozmiar nacieku przekracza 1/3 wymiaru poprzecznego klatki piersiowej na wysokości Th5–6, a w innych lokalizacjach — gdy jakkolwiek wymiar poprzeczny zmiany przekracza 10 cm. Obecnie stopień zaawansowania HL określa się według kryteriów zaproponowanych przez Międzynarodową Grupę Roboczą w Lugano (tab. 3).

Tabela 3. Klasyfikacja stopnia zaawansowania chłoniaka Hodgkina według klasyfikacji z Lugano – za Wróbel 2017

Stopień	Zmiany węzłowe	Zmiany pozawęzłowe (E)
I	Jeden węzeł chłonny lub grupa węzłów przyległych	Pojedyncza zmiana węzłowa bez zajęcia węzłów chłonnych
II	Dwie lub więcej grup węzłowych po tej samej stronie przepony	Stopień I lub II w odniesieniu do zmian węzłowych z ograniczonym umiejscowieniem pozawęzłowym przez ciągłość
III	Węzły po obu stronach przepony lub węzły powyżej przepony i zajęcie śledziony	Nie dotyczy
IV	Dodatkowe zajęcie narządu pozalimfatycznego niesąsiadującego z zajętymi węzłami chłonnymi	Nie dotyczy

Informacje dotyczące wyjściowego stanu zaawansowania choroby są bardzo ważne dla wyboru optymalnych metod leczenia. W tym celu u każdego chorego z rozpoznaniem HL należy przeprowadzić dokładne badania podmiotowe, przedmiotowe, laboratoryjne i obrazowe. Szczegółowy wywiad powinien uwzględnić obecność objawów ogólnych. W badaniu przedmiotowym szczególną uwagę należy zwrócić na ocenę obwodowych węzłów chłonnych, obecność płynów w jamach ciała, występowanie cech zespołu żyły głównej górnej, hepatosplenomegalię, odnotowanie stopnia sprawności według skali Karnofsky'ego i/lub Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*).

IV. Czynniki predykcyjne i prognostyczne

Najważniejszym czynnikiem rokowniczym w HL jest stopień zaawansowania choroby. Dla stadiów wczesnych opracowano dodatkowe czynniki prognostyczne przedstawione w tabeli. Zgodnie z nimi wyróżnia się trzy grupy rokownicze (postaci wczesnej o korzystnym rokowaniu, postaci wczesnej o niekorzystnym rokowaniu oraz postaci zaawansowanej). Niektóre ośrodki, planując terapię u chorych w stadiach wczesnych z chorobą *bulky*, stosują protokoły jak w przypadku stadiów zaawansowanych (tab. 4).

Tabela 4. Grupy chorych na chłoniaka Hodgkina (HL) zależnie od stopnia zaawansowania i czynników rokowniczych zgodnie z kryteriami zaproponowanymi przez EORTC, GELA i GHSG – za Wróbel 2017

Grupy chorych	EORTC/GELA	GHSG
Z wczesną postacią HL o korzystnym rokowaniu bez czynników ryzyka	CS I–II bez czynników ryzyka (nadprzeponowa)	CS I–II bez czynników ryzyka
Z wczesną postacią HL o niekorzystnym rokowaniu z czynnikami ryzyka (pośrednia)	CS I–II z ≥ 1 czynnikiem ryzyka (nadprzeponowa)	CS I, IIA z ≥ 1 czynnikiem ryzyka CS IIB z C/D, ale bez A/
Z zaawansowaną postacią HL	CS III–IV	CS IIB z A/B CS III–IV
Czynniki ryzyka dla wczesnych postaci	<ul style="list-style-type: none"> • Duże śródpiersie • Wiek ≥ 50 lat • Podwyższony OB. • Zajęcie ≥ 4 regionów 	<ul style="list-style-type: none"> • Duże śródpiersie • Lokalizacja pozawęzłowa • Podwyższony OB. • Zajęcie ≥ 3 regionów

CS – (*clinical stage*) stopień zaawansowania klinicznego, EORTC - *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*, GELA - *Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte*, GHSG - *German Hodgkin Lymphoma Study Group*, OB — odczyn Biernackiego,

U chorych z zaawansowaną postacią HL dodatkowym narzędziem rokowniczym okazał się Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny (IPS, *International Prognostic Score*). Uwzględnia on siedem czynników rokowniczych: stężenie albumin w surowicy <40 g/l, stężenie hemoglobiny $<10,5$ g/d, płeć męska, wiek >45 lat, IV stadium zaawansowania, liczba leukocytów >15 G/l, liczba limfocytów, $<0,6$ G/l lub 8% wartości leukocytozy

Obecność każdego z nich niezależnie wiąże się z krótszym o około 8% czasem wolnym od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) i całkowitym czasem przeżycia (OS, *overall survival*). Zgodnie z IPS chorych klasyfikuje się do dwóch grup rokowniczych — niskiego (≤ 2 niekorzystne czynniki) oraz wysokiego ryzyka (>2 niekorzystne czynniki).

Obecnie praktyczne zastosowanie IPS wydaje się ograniczone. Coraz większe znaczenie prognostyczne zyskuje natomiast badanie PET — w zaawansowanym HL dodatni wynik badania PET wykonany po 2 cyklach ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) jest niezależnym od IPS niekorzystnym czynnikiem prognostycznym. Ze względu na niekorzystne rokownicze znaczenie dodatniego wyniku badania PET po 2 cyklach chemioterapii (CHT) istnieją obecnie przesłanki, aby u tych chorych we wczesnych stadiach leczonych według schematu ABVD rozważyć intensyfikację leczenia zgodnie ze schematem BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon) w dawkach eskalowanych (BEACOPPesc, BEACOPP escalated) z następową radioterapią (RTH, *radiotherapy*).

Źródło: Wróbel 2017

Leczenie postaci klasycznej HL

I. Leczenie pierwszej linii

Chemioterapia radykalna jest metodą z wyboru w przypadkach bardziej zaawansowanych (CS III, CS IV). Podstawowym schematem jest ABVD (patrz wyżej). Zakwalifikowanie chorego do chemioterapii radykalnej nie wyklucza możliwości zastosowania ograniczonej radioterapii jako leczenia uzupełniającego w przypadkach niecałkowitej regresji.

Znaczną poprawę wyników leczenia uzyskano po zastosowaniu programu BEACOPP (patrz wyżej) eskalowanego (BEACOPPesc) u chorych na HL, u których występuje więcej niekorzystnych czynników rokowniczych i/lub w wyższych stopniach zaawansowania (85% przeżyć bezobjawowych, 92% przeżyć całkowitych [OS]). Program BEACOPPesc zapewnia większy odsetek przeżyć wolnych od progresji choroby, jednak z powodu zwiększonej toksyczności nie wykazano jego wyższości nad złotym standardem (ABVD) w zakresie OS. Wybór leczenia (ABVD czy BEACOPPesc) powinien być uzależniony od liczby czynników niekorzystnego rokowania, decyzji pacjenta oraz zapewnienia odpowiedniego leczenia wspomagającego w przypadku BEACOPPesc (z uwzględnieniem stosowania G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów)

Leczenie skojarzone (chemioterapia i radioterapia) stosuje się w najliczniejszej grupie chorych, we wczesnym stopniu zaawansowania klinicznego. Metody radioterapii w HL, uwzględniają technikę pól wydzielonych na okolice pierwotnie zajęte we wczesnych stopniach zaawansowania i na zmiany resztkowe w HL zaawansowanym (IFRT; *involved field radiation therapy*) lub mniejsze objętości obejmujące wyłącznie guz z marginesem zdrowych tkanek (ISRT – *involved site radiation therapy*) lub jedynie węzły chłonne (INRT – *involved node radiation therapy*). Zalecenia dotyczące leczenia skojarzonego pierwszej linii HL poza badaniami klinicznymi, w zależności od przeprowadzenia badania PET-TK przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Leczenie skojarzone pierwszej linii chłoniaka wg ESMO – za Szczeklik 2021

Nieoparte na wynikach badania PET-TK w trakcie leczenia (<i>interim PET-TK</i>)			
Stopień zaawansowania		Sposób postępowania	
Stadium ograniczone: (CS I lub II bez niekorzystnych warunków rokowniczych)		2 ABVD + ISRT 20 Gy	
Stadium pośrednie: CS I lub II z niekorzystnymi warunkami rokowniczymi		4 ABVD ² + ISTR 30 Gy lub 2 BEACOPPesc ^b + 2 ABVD + ISRT 30 Gy	
Stadium zaawansowane CS III i IV		6 ABVD ² + RT na zmiany resztkowe $\geq 2,5$ cm lub 2 BEACOPPesc ^b + RT na zmiany resztkowe $\geq 2,5$ cm	
Oparte na wynikach badania PET-TK w trakcie leczenia (<i>interim PET-TK - iPET</i>)			
Stopień zaawansowania	Leczenie wstępne	Sposób postępowania w zależności od wyników iPET po wstępnym leczeniu	
		iPET(+)	iPET(-)
Stadium ograniczone: (CS I lub II bez niekorzystnych warunków rokowniczych)	2 ABVD	2 BEACOPPesc ^b + ISRT 30 Gy	1 ABVD + ISRT 20 Gy
Stadium pośrednie: CS I lub II z niekorzystnymi warunkami rokowniczymi	2 ABVD	2 BEACOPPesc ^b + ISRT 30 Gy	2 ABVD + ISRT 30 Gy
Stadium zaawansowane CS III i IV	2 ABVD	4 ABVD ² + RT na zmiany resztkowe dodatnie w PET-TK $\geq 2,5$ cm lub 4 BEACOPPesc ^b + RT na zmiany resztkowe dodatnie w PET-TK $\geq 2,5$ cm	4 AVD + RT na zmiany resztkowe dodatnie w PET-TK $\geq 2,5$ cm
	2 BEACOPPesc ^b	4 BEACOPPesc ^b + RT na zmiany resztkowe dodatnie w PET-TK $\geq 2,5$ cm	2 BEACOPPesc ^b + RT na zmiany resztkowe dodatnie w PET-TK $\geq 2,5$ cm

^a U chorych w wieku >60 lat biometrycznie należy stosować tylko w 2 pierwszych cyklach ABVD;

^b BEACOPPesc można stosować u chorych w wieku ≤ 60 lat

ABVD – schemat leczenia: dokсорubicyna (adriamycyna), bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna; AVD – schemat leczenia: adriamycyna, winblastyna, dakarbazyna; BEACOPPesc – schemat leczenia: bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon, w dawkach eskalowanych; CS – (*clinical stage*) stopień zaawansowania klinicznego choroby; ISRT – (*involved site radiation therapy*) radioterapia okolic pierwotnie zajętych; PET-TK – pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową; RT - radioterapia

II. Leczenie progresji lub wznowy

Wyróżnia się:

- 1) oporność pierwotną choroby – progresja w trakcie leczenia lub do 3 mies. od jego zakończenia i/lub przetrwaly wychwyty $^{18}\text{F-FDG}$ >3 pkt w 5-punktowej skali PET-TK. W przypadku wątpliwych wskazana jest biopsja zmiany dodatkowo w PET;
- 2) wznowę wczesną – nawrót w okresie 3-12 mies. po leczeniu pierwszej linii;
- 3) wznowę późną – nawrót po 12 mies. od leczenia pierwszej linii.

Większość (80-90%) wznów HL występuje w ciągu pierwszych 2-3 lat po leczeniu pierwotnym. Konieczna jest weryfikacja histopatologiczna wznowy i ponowne wykonanie badań w celu określenia jej zasięgu. Należy dążyć do zaplanowania leczenia maksymalnie radykalnego, szczególnie w przypadkach pierwszej wznowy, gdyż w wielu sytuacjach możliwe jest uzyskanie całkowitego wyleczenia. W Większości przypadków oporności i wznowy stosuje się wysokodawkowaną chemioterapię (HDCT) wspomaganą autologicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych (auto-HCT, 45-68% wyleczeń). Przed auto-HCT podaje się min. 2 cykle chemioterapii drugiej linii (ratunkowej), której celem jest uzyskanie co najmniej częściowej odpowiedzi (optymalnie remisji PET-ujemnej), oraz mobilizacji komórek krwiotwórczych krwi obwodowej do zabezpieczenia procedury HDCT. Wybór programu chemioterapii drugiej linii (np. ESHAP, ICE, DHAP, IGEV, GVD, mini-BEAM) zależy od charakterystyki chorego i doświadczenia ośrodka leczącego. U chorych z dominującą postacią ograniczoną HL opornej lub nawrotowej można dodatkowo stosować radioterapię, zwłaszcza w przypadku choroby resztkowej po chemioterapii ratunkowej.

U chorych niekwalifikujących się do auto-HCT należy rozważyć leczenie skojarzone (chemioterapia ratunkowa z radioterapią), zwłaszcza w przypadku wznowy w stadium wczesnym oraz u chorych wcześniej niepoddanych radioterapii lub u których wystąpiła wznowa poza napromieniowanym polem. Również u chorych ze wznową późną w CS IA i IIA można zastosować chemioterapię drugiej linii i radioterapię przez auto-HCT. U chorych niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii należy rozważyć zastosowanie chemioterapii paliatywnej (gemcytabina, bendamustyna, winblastyna) i/lub radioterapii oraz po ≥ 2 liniach chemioterapii – brentuksymab wedotyny (przeciwciała monoklonalne anti-CD30 sprzęgnięte z cytostatykiem – jednometylowaną aurystatyną E [MMAE] działającą na mikrotubule). W tej ostatniej grupie uzyskano CR 33%, przeżycie roczne 88%, 3-letnie 54%. Wśród chorych z CR prawdopodobieństwo 3-letniego przeżycia wolnego od progresji wyniosło 58%, a przeżycie całkowite 73%. Brentuksymab wedotyny (BV) zarejestrowano również do stosowania w leczeniu konsolidującym po auto-HCT u chorych na HL o zwiększonym ryzyku nawrotu lub progresji choroby.

W przypadku oporności i nawrotów po aut-HCT i leczeniu BV lub po ≥ 3 liniach leczenia systemowego zaleca się stosowanie niwolumabu (87% odpowiedzi na leczenie; ORR) lub pembrolizumabu (65% ORR) – przeciwciał monoklonalnych przeciwko receptorowi programowanej śmierci typu 1 (*programmed death receptor 1*; PD-1) przywracających przeciwnowotworową aktywność układu immunologicznego. Taka terapia wiąże się z ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych objawiających się ciężkim stanem zapalnym różnych narządów wewnętrznych. U młodszych chorych w dobrym stanie sprawności, z dostępną dawką (rodzinnym lub niespokrewnionym) i chemowrażliwą chorobą może mieć zastosowanie allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (allo-HCT) poprzedzone kondycjonowaniem o zredukowanej intensywności. W pozostałych przypadkach progresji po auto-HCT opcję stanowią: leczenie eksperymentalne w ramach badań klinicznych i leczenie paliatywne.

III. Leki w fazie badań klinicznych:

- 1) Inne cytostatyki w różnych połączeniach lub w skojarzeniu z lekami uwarunkowanymi molekularnie i z immunoterapią:
 - a) bendamustyna, winorelbina, idarubicyna, gemcytabina, ifosfamid
 - b) schemat BEGEV (bendamustyna, gemcytabina, winblastyna) jako chemioterapia drugiej linii przed auto-HCT;
 - c) schemat A+ACD – modyfikacja schematu ABVD, gdzie bleomycynę zastąpiono BV u chorych z CS III i IV;
 - d) schematy BrECADD u BrECAPP – modyfikacje schematu BEACOPPesc, z którego usunięto winkrystyna, natomiast bleomycynę zastąpiono BV, a w schemacie BrECADD w miejsce prokarbazyny i prednizonu umieszczono dakarbazynę i deksametazon;
 - e) skojarzenie BV z dakarbazyną, bendamustyną albo **niwolumabem** w poszukiwaniu schematów dwulekowych dla chorych starszych źle tolerujących protokoły wielolekowe;
 - f) schemat N-AVD – skojarzenie **niwolumabu** z AVD u chorych z HL zaawansowanym (2-letni PFS 80%).

- 2) Przeciwciała monoklonalne:
 - a) anty-CD20 0 rytuksymab w monoterapii lub w skojarzeniu z ABVD;
 - b) AFM13 w monoterapii lub w skojarzeniu z pembrolizumabem.
- 3) Inhibitory apoptazy i modulatory dróg transkrypcji:
 - a) inhibitory szlaku NF- κ B, antysensowne oligonukleotydy RelA, bortezomib (inhibitor proteasomu);
 - b) inhibitory deacytelazy histonowej: panobinostat, worinostat, entinostat, mocetinostat, resminostat;
 - c) inhibitory szlaku mTOR – ewerolimus, sirolimus;
 - d) inhibitory kinaz – idelalizybm ruksolitynib, ibrutynib (także w skojarzeniu z BV lub **niwolumabem**;
- 4) Leki immunomodulujące – talidomid i lenalidomid (modulacja mikrośrodowiska i hamowanie angiogenezy), także w skojarzeniu z bendamustyną, **niwolumabem**, pembrolizumabem lub BV;
- 5) Terapie z użyciem CAR-T CD30 i EBV – swoistych limfocytów T-cytotoksycznych (EBV-CTL).

Źródło: Szczekliak 2021

Rokowanie

Przy stosowaniu współczesnych strategii leczenia 80-90% chorych na HL zostaje trwale wyleczonych. Jednak u 10% chorych we wczesnych i u 25-30% chorych w zaawansowanych stadiach choroby dochodzi do nawrotu lub oporności. Odsetek wieloletnich OS w grupie chorych po auto-HCT wynosi >50%.

Rokowanie w NLPHL jest bardzo dobre – odsetek 5-letnich OS wynosi >90%, a 10-letnich >80%.

Źródło: Szczekliak 2021

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W trakcie prac nad niniejszym opracowaniem analitycy Agencji uzyskali dane z baz NFZ za lata 2015-2020 oraz I połowę 2021r. dotyczące liczby pacjentów zdiagnozowanych z rozpoznaniem ICD-10: C81 wraz z podkodami oraz dane rozliczeniowe dotyczące programu lekowego B.100. „Leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C81)”.

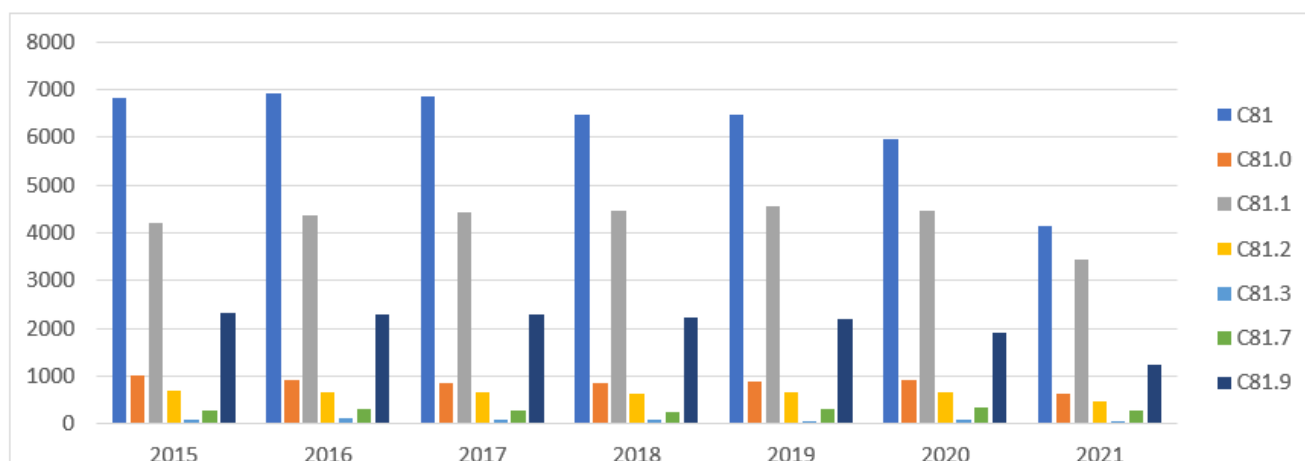
Liczba pacjentów zdiagnozowanych

Liczba pacjentów w analizowanej podgrupie (tj. w wieku 12-18 lat) przedstawiono tabelarycznie, natomiast na wykresie przedstawiono dane dla populacji generalnej.

Tabela 6. Liczba pacjentów w wieku 12-18 lat z rozpoznaniem chłoniaka Hodgkina, wraz z podkodami (dane NFZ)

Rok	C81	C81.0	C81.1	C81.2	C81.3	C81.7	C81.9
2015	168	79	183	26	3	9	53
2016	172	29	187	23	1	9	46
2017	169	40	210	29	4	11	51
2018	158	26	218	31		11	44
2019	186	31	257	37		13	50
2020	186	43	263	38		13	45
2021*	119	33	183	24		10	28
Łącznie	1158	281	1501	208	8	76	317

* dane do 30 czerwca 2021 r.



Rysunek 1. Liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10: C81 wraz z podkodami - populacja generalna (dane NFZ)

Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.100

Zgodnie z danymi rozliczeniowymi dotyczącymi programu lekowego B.100 od 19 lipca 2018 r. do 30 czerwca 2021 r., liczba chorych wyniosła odpowiednio: 20 w roku 2018, 39 w roku 2019, 47 w roku 2020 oraz 41 osób na dzień 30 czerwca 2021 r.

Zgodnie z otrzymanymi danymi NFZ można zauważyć, że łączna liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.100 rośnie, nie został ustalony stan równowagi na rynku. W 2019 i 2020 roku nastąpił wzrost liczby pacjentów leczonych w ramach programu o odpowiednio 19 i 8 pacjentów w stosunku do roku poprzedniego.

Należy mieć na uwadze specyficzne okoliczności związane z pandemią COVID-19 oraz ich wpływ zarówno na kwalifikację nowych chorych do analizowanego PL, jak i częstość diagnostyki oraz na procesy wcześniejszego leczenia na przyszłą liczbę pacjentów. Pomimo ograniczeń w funkcjonowaniu systemu ochrony zdrowia związanych ze zwalczaniem pandemii, liczba dzieci w wieku 12-18 lat z rozpoznaniem chłoniaka Hodgkina (C81) była taka sama w roku 2019 i 2020, natomiast liczba osób z diagnozą C.81.1 (NSCHL) wyższa.

Opinie ekspertów

Zgodnie z opinią Pana prof. dr hab. Jana Styczyńskiego, liczba pacjentów pediatrycznych, którzy mogliby zostać włączeni do leczenia w ramach programu lekowego B.100 „Leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81)” wynosi do 5 pacjentów rocznie.

4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Tabela 7. Charakterystyka refundowanego produktu leczniczego – Opdivo (niwolumab)

Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna	L01XC17; Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	niwolumab
Droga podania	dożylnie
Dawkowanie	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut (dla wskazania klasyczny chłoniak Hodgkina) <i>Szczególne populacje</i> <u>Dzieci i młodzież</u> Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego OPDIVO u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodkowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.

Źródło: ChPL Opdivo

4.2. Alternatywne technologie medyczne

W odnalezionych wytycznych odnoszących się do leczenia pacjentów pediatrycznych z opornym/nawrotowym chłoniakiem Hodgkina (EuroNet 2020 oraz NCCN 2021) przedstawiono schemat kolejnych etapów leczenia. W przypadku pacjentów, u których przeprowadzono autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ASCT) ± leczenie podtrzymujące brentuksymabem wedotin, należy przeprowadzić ocenę odpowiedzi z zastosowaniem badania PET. W przypadku pozytywnego wyniku badania PET zalecana jest dalsza terapia wcześniej niestosowanymi lekami. U pacjentów opornych na leczenie schematami zawierającymi brentuksymab wedotin zalecana do rozważania jest immunoterapia niwolumabem czy pembrolizumabem.

Wytyczne NCCN 2021 poza wskazanymi powyżej opcjami wymieniają następujące możliwe do zastosowania terapie: bortezomib, ifosfamid + winorelbina; GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna); ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd); EPIC (etopozyd, prednizon, ifosfamid, cisplatyna).

Pembrolizumab, podobnie jak niwolumab jest przeciwciałem monoklonalnym anty-PD-1, zarejestrowanym do leczenia wielu rodzajów nowotworów, w tym nawrotowego chłoniaka Hodgkina. Zgodnie z ChPL produkt leczniczy, zawierający pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, autologous stem cell transplant), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia.

W związku z powyższym pembrolizumab można by uznać za alternatywną technologię medyczną względem niwolumabu w omawianym wskazaniu off label. Pembrolizumab nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w rozpatrywanym wskazaniu.

4.4. Ocena proponowanych zmian względem zapisów Charakterystyki Produktu Leczniczego

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie proponowanych zmian w programie lekowym B.100 „Leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C81)”.

Tabela 8. Ocena proponowanej treści programu lekowego B. 100 „Leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C81)”.

Lp.	Aktualna treść programu lekowego	Proponowana treść programu lekowego	Komentarz Agencji
Zakres świadczenia - Świadczeniobiorcy			
1	1. Kryteria kwalifikacji: 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; (...)	1. Kryteria kwalifikacji: 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 12 lat i powyżej; (...)	Zmiana dotyczy obniżenia wieku pacjentów kwalifikujących się do leczenia. Zgodnie z aktualną ChPL niwolumab w leczeniu cHL jest wskazany jedynie u pacjentów dorosłych.
Zakres świadczenia – Schemat dawkowania leków w programie			
2	Dawkowanie oraz kryteria i sposób modyfikacji dawkowania (w tym okresowe wstrzymanie leczenia) prowadzone jest zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.	1. Dawkowanie 1.1 Dawkowanie u dorosłych - Dawkowanie oraz kryteria i sposób modyfikacji dawkowania (w tym okresowe wstrzymanie leczenia) prowadzone jest zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego. 1.2 Dawkowanie u dzieci w wieku 12-18 lat – 3 mg/kg cc, co 2 tygodnie (maksymalnie 240 mg co 2 tygodnie).	W ChPL Opdivo brak jest danych dotyczących dawkowania w populacji w wieku 12-18 lat. Dawkowanie zgodne z danymi odnalezionymi w ramach przeglądu systematycznego.

Zgodnie z ocenianą zmianą, do programu lekowego „Leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C81)” będą mogli zostać włączeni pacjenci pediatryczni w wieku 12-18 lat. Aktualnie lek niwolumab (Opdivo) jest zarejestrowany do stosowania tylko wśród osób dorosłych. Zgodnie z ChPL „nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego OPDIVO u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych”.

Aktualnie brak jest badań RCT oceniających skuteczność niwolumabu u pacjentów pediatrycznych. Jednocześnie, na podstawie pojedynczych przypadków zastosowania ww. leku w Polsce w tej grupie lekowej, ekspert kliniczny uznał zaproponowane zmiany za uzasadnione klinicznie.

Dawkowanie niwolumabu, zgodnie z ChPL wynosi 240 mg co 2 tygodnie dla osób dorosłych. Zaproponowana w programie lekowym zmiana uzależnia dawkowanie niwolumabu od masy ciała pacjenta pediatrycznego i jest zgodna z danymi odnalezionymi w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Przyjęta maksymalna dawka jest zgodna z dawką dla dorosłych.

5. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac nad niniejszym opracowaniem wystąpiono o opinie do 8 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac otrzymano opinie od jednego eksperta. W poniższej tabeli zestawiono informacje odnoszące się do zasadności wprowadzenia wnioskowanych zmian w programie lekowym B.100. Przedstawiona w niniejszym opracowaniu opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 9. Opinia eksperta odnosząca się do zasadności wprowadzenia wnioskowanych zmian w programie lekowym B.100 - w zakresie wskazania innego niż określonego w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Prof. dr hab. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej		
Aktualna treść programu lekowego	Proponowana treść programu lekowego	Opinia dot. zasadności zmiany
1. Kryteria kwalifikacji: 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; (...)	1. Kryteria kwalifikacji: 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 12 lat i powyżej; (...)	„Zaproponowana zmiana jest uzasadniona klinicznie”.
Dawkowanie oraz kryteria i sposób modyfikacji dawkowania (w tym okresowe wstrzymanie leczenia) prowadzone jest zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.	1. Dawkowanie 1.1 Dawkowanie u dorosłych - Dawkowanie oraz kryteria i sposób modyfikacji dawkowania (w tym okresowe wstrzymanie leczenia) prowadzone jest zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego. <u>1.2 Dawkowanie u dzieci w wieku 12-18 lat – 3 mg/kg cc, co 2 tygodnie (maksymalnie 240 mg co 2 tygodnie).</u>	„Dawkowanie u dzieci w wieku 12-18 lat prawidłowe”.

Dodatkowo ekspert został zapytany czy zaproponowana zmiana jest zgodna z aktualną praktyką kliniczną. Według prof. dr hab. Jana Styczyńskiego „opisy przypadków w literaturze medycznej uzasadniają zastosowanie nivolumabu w III linii terapii pacjentów w wieku 12-18 lat z nawrotowym chłoniakiem Hodgkina”. Dodatkowo „pojedyncze przypadki zastosowania nivolumabu w Polsce w tej grupie wiekowej (w tym z chłoniakiem Hodgkina) uzasadniają zastosowanie nivolumabu w III linii terapii pacjentów w wieku 12-18 lat z nawrotowym chłoniakiem Hodgkina”.

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

W celu zidentyfikowania wytycznych praktyki klinicznej dot. leczenia pacjentów pediatrycznych z oporną i nawrotową postacią chłoniaka Hodgkina przeszukano następujące źródła:

- G.I.N Database <https://www.g-i-n.net/>
- Trip Database: <https://www.tripdatabase.com/>
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów <http://www.pthit.pl/>;
- National Institute for Health and Clinical Excellence: <https://www.nice.org.uk/>
- National Comprehensive Cancer Network <https://www.nccn.org/>;
- The American Society of Hematology, ASH <http://www.hematology.org/>;
- The British Committee for Standards in Haematology, BCSH <http://www.bcshguidelines.com/>;
- European Hematology Association, EHA <http://www.ehaweb.org/>;
- International Society for Experimental Hematology, ISEH <http://www.iseh.org/>

Ponadto korzystano z wyszukiwarki Google, używając słów: "guideline", "management", "recommendation", "chłoniak Hodgkina, dzieci", "Pediatric Hodgkin Lymphoma".

Wyszukiwanie przeprowadzono 16.11.2021 r., w jego wyniku odnaleziono 2 wytyczne praktyki klinicznej dotyczącej leczenia pacjentów pediatrycznych z chłoniakiem Hodgkina.

Rekomendacje Euro NET (European Pediatric Hodgkin Lymphoma consortium) z 2020 roku oraz NCCN z 2021 roku podkreślają, że w leczeniu dzieci z nawrotowym/opornym na leczenie cHL należy przyjąć bardziej zindywidualizowane podejście, niż w leczeniu osób dorosłych. Początkowo należy stosować standardowe schematy chemioterapii. Po ocenie odpowiedzi na leczenie badaniami PET, zaleca się zmienić schemat chemioterapii lub zastosować terapię konsolidującą HDCT/ASCT (wysokodawkowa chemioterapia/ autologiczny przeszczep komórek macierzystych) ± radioterapia ± leczenie podtrzymujące oparte na brentuksymabie z wedotyną. Po uzyskaniu pozytywnego wyniku w kolejnym badaniu PET należy rozpocząć dalszą terapię, wcześniej niestosowanymi lekami, min. niwolumabem.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2021 (USA)	<p>Pediatryczni pacjenci z r/r cHL są leczeni standardowymi schematami chemioterapii (terapia re-indukcyjna), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DHAB (deksametazon, cytarabina, cisplatyna); • GV (gemcytabina, winorelbina); • IEB-ABVD (ifosfamid, etopozyd, prednizon, doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna); • IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina); • IV (ifosfamid, winorelbina); • brentuksymab wedotin + bendamustyna/gemcytabina/niwolumab. • pacjenci mogą także zostać włączeni do prowadzonych badań klinicznych. <p>Jeśli po ocenie PET/CT lub PET/MRI uzyskano CRM (≤ 3 Deauville), kontynuuje się leczenie z HDT/ASCR (ang. high-dose therapy/ autologous stem cell rescue) ± ISRT (ang. involved-site RT) ± terapia podtrzymująca brentuksymabem wedotin.</p> <p>W niektórych przypadkach pacjenci mogą unikać ASCR (pacjenci z początkowymi stadiami innymi niż IIIB lub IVB, pacjenci, którzy nie mieli wcześniejszej ekspozycji na RT, pacjenci z czasem trwania pierwszego CR >1 roku, brakiem objawów chłoniaka pozawęzłowego lub z komórek B w nawrocie).</p> <p>Kolejnym krokiem, w przypadku pozytywnego wyniku PET/CT lub PET/MRI jest stosowanie dalszej terapii (ang. subsequent therapy), wcześniej niestosowanymi lekami, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bortezomib, ifosfamid + winorelbina; • niwolumab; • pembrolizumab; • GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna); • ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd); • EPIC (etopozyd, prednizon, ifosfamid, cisplatyna). <p><i>O ile nie wskazano inaczej, wszystkie powyższe rekomendacje mają kategorię 2a według NCCN: jednolity konsensus NCCN na podstawie dowodów niższego poziomu wskazujący, że interwencja jest odpowiednia.</i></p>

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
EuroNet 2020 (Europa)	<p>W leczeniu r/r cHL pacjentów pediatrycznych przyjmuje się bardziej zindywidualizowane podejście.</p> <ul style="list-style-type: none"> • W pierwszej linii leczenia ratunkowego zaleca się 2 cykle standardowej chemioterapii SDCT (ang. standard dose salvage chemotherapy). Z powodu braku badań RCT nie wyznaczono złotego standardu SDCT. Wybór zależy od wcześniej stosowanych schematów chemioterapii i indywidualnych czynników każdego pacjenta. • U pacjentów, u których nie uzyskano CMR w badaniu PET rekomenduje się zastosowanie drugiej linii leczenia w postaci innego schematu SDCT lub brentuksymabem wedotin ± inne leki . • Immunoterapię niwolumabem i pembrolizumabem można rozważyć w grupie wysokiego ryzyka pacjentów opornych na leczenie SDCT oraz opornych na leczenie schematami zawierającymi brentuksymab vedotin. • RT jest zalecane u pacjentów z niskim ryzykiem oporności po uzyskaniu CMR w badaniu PET oraz u pacjentów ze standardowym/wysokim ryzykiem po HDCT/ASCT. • W terapii podtrzymującej po leczeniu konsolidacyjnym HDCT/ASCT zaleca się stosowanie brentuksymabu wedotin ± RT. <p><i>Siła rekomendacji: nie podano</i></p>

Skróty: r/r cHL (ang. relapsed and refractory classical Hodgkin Lymphoma) - oporna lub nawrotowa klasyczna postać chłoniaka Hodgkina; PET (ang. Positron Emission Tomography) - pozytonowa tomografia emisyjna, CT (ang. computed tomography) - tomografia komputerowa, MRI (ang. magnetic resonance imaging) - rezonans magnetyczny; SDCT (ang. standard dose salvage chemotherapy) – standardowe dawki chemioterapii ratunkowej; CMR (ang. complete metabolic remission) – całkowita odpowiedź metaboliczna, definiowana jako uzyskanie oceny Deauville 1–3 lub qPET <1.3;

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w leczeniu opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina w populacji pediatrycznej (w szczególności u osób w wieku od 12 do 18 rż.) analitycy Agencji przeprowadzili w dniu 10.11.2021 r. wyszukiwanie w bazach medycznych: MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Ovid) oraz Cochrane Library). W przeglądzie zastosowano kryteria selekcji opisane zgodnie ze schematem PICO(s) przedstawionym w tabeli poniżej.

Tabela 11. Schemat PICO(s)

Populacja	Pacjenci pediatryczni i/lub młodzi dorośli* ze zdiagnozowanym klasycznym chłoniakiem Hodgkina	Inne grupy pacjentów
Interwencja	Niwolumab w monoterapii lub terapii skojarzonej	Inne terapie immunokompetentne, schematy niezawierające leczenia z zastosowaniem niwolumabu
Komparatory	Nieograniczano	-
Wynik	Wszelkie punkty końcowe determinujące skuteczność kliniczną (np. ORR, OS, PFS) i bezpieczeństwo (np. AEs)	Farmakokinetyka
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> - Przeglądy systematyczne badań RCT z/bez metaanalizy, - Randomizowane badanie kliniczne (RCT) - prospektywne/retrospektywne badania kohortowe z/bez grupy kontrolnej - Retrospektywne badania obserwacyjne - Serie przypadków 	<ul style="list-style-type: none"> - Testy na zwierzętach - Przeglądy niesystematyczne (review)
<p>* Młodzi dorośli (young adults – osoby między 19-24 rokiem życia, czasem grupa osób włączana w ramach badań klinicznych do populacji pediatrycznej (np. Japonia – do końca 2021 roku status osoby pełnoletniej przysługuje po ukończeniu 20 roku życia)(źródło: Japan: Age of Adulthood to Be Lowered to 18 in 2022 Library of Congress (loc.gov))</p>		

Jako dodatkowe kryteria wyboru przyjęto, że do oceny włączone zostaną publikacje dostępne w formie pełnotekstowej oraz opublikowane w j. angielskim lub j. polskim.

Zastosowaną strategię wyszukiwania, schemat PRISMA oraz listę odrzuconych publikacji pełnotekstowych przedstawiono odpowiednio w rozdziałach 11.2-11.4 niniejszego opracowania.

7.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 badania dotyczące skuteczności klinicznej (Marjańska 2020 i Kozlov 2019) oraz 1 badanie oceniające technologię w zakresie bezpieczeństwa w analizowanej populacji (Davis 2020).

W tabeli poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badań włączonych do analizy.

Tabela 12. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Publikacja	Metodyka	Kryteria selekcji	Punkty końcowe
<p>Davis 2020 (badanie ADVL1412)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bristol-Myers Squibb, • Children's Oncology Group, • National Institutes of Health (NIH), • Cookies for Kids 	<p>Wieloośrodkowe (23), otwarte badanie jednoramienne fazy 1/2 przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <p><i>Grupa A (ocena schematu dawkowania):</i></p> <p>Niwolumab - 3 mg/kg we wlewie dożylnym trwającym 60 minut w dniu 1. i 15 w ramach 28-dniowego cyklu w schemacie 6-osobowym, w przypadku wystąpienia DLT planowana deeskalacja dawki do 1 mg/kg</p> <p><i>Grupa B (ocena bezpieczeństwa i farmakokinetyki):</i></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p><i>Grupa A:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku od 1 do 18 rż. • potwierdzony histopatologicznie nawrotowy lub oporny nowotwór lity, • choroba mierzalna zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 <p><i>Grupa B:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku od 1 do 30 rż. • obecność jednej z chorób (potwierdzonej histopatologicznie): <ul style="list-style-type: none"> ○ mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy, ○ mięsak Ewinga, ○ kostniakomięsak, ○ neroblastoma, ○ chłoniak Hodgkina, ○ chłoniak nie-Hodgkina, 	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • określenie toksyczności u dzieci i młodych dorosłych w przypadku zastosowania dawki stosowanej u dorosłych; • określenie ekspozycji na niwolumab u dzieci w porównaniu z dorosłymi; • określenie maksymalnej tolerowanej dawki u dzieci; • oznaczenie innych mechanizmów przeciwnowotworowych niwolumabu w wybranych

Publikacja	Metodyka	Kryteria selekcji	Punkty końcowe
Cancer Foundation	<p>Schemat dwustopniowy Simon'a (10+10), dawkowanie zgodnie z ustalonym w grupie A</p> <p><u>Czas trwania leczenia</u> 2 lata* lub:</p> <ul style="list-style-type: none"> do wystąpienia progresji choroby (potwierdzonej radiologicznie lub klinicznie), wystąpienie zdarzenia niepożądanego uniemożliwiającego kontynuację leczenia, wycofanie zgody na leczenie lub uczestnictwo w badaniu, niestosowanie się do procedur (<i>non-compliance</i>) <p><u>Skala AOTMiT</u> IID</p>	<ul style="list-style-type: none"> czerniak. choroba mierzalna zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 odpowiednie wyniki laboratoryjne: <ul style="list-style-type: none"> liczba neutrofilii $\geq 0,75$ mL, liczba płytek krwi bez transfuzji - ≥ 75 płytek/mL przez 7 dni, bilirubina - $\leq 1,5$ razy powyżej limitu dla określonej grupy wiekowej, aminotransferaza alaninowa $\leq 135 000$ U/mL, lipaza równa lub niższa niż górny limit dla określonej grupy wiekowej, brak duszności podczas spoczynku, pulsoksymetria: 92% w normalnych warunkach. osoby bez ostrych stanów toksyczności spowodowanych wcześniejszym leczeniem przeciwnowotworowym, odpowiedni status funkcjonowania (Karnofsky $\geq 50\%$ lub Lansky ≥ 60), minimum 42 dni od auto-HSCT, podania komórek macierzystych lub terapii komórkowej, minimum 100 dni od allo-HSCT, o ile nie wystąpiła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD). <p><u>Kryteria wyłączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Obecność przerzutów do lub nowotworu ośrodkowego układu nerwowego (OUN), pacjenci stosujący kortykosteroidy codziennie lub którzy przyjęli na 7 dni przed włączeniem brak pisemnej zgody na udział w badaniu <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 13 Grupa B: 72</p>	<p>guzach litych lub chłoniakach</p> <p><u>Drugorzędowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Badanie obecności naciekających limfocytów oraz ekspresja PD-L1 w próbkach
<p>Marjańska 2020</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Badanie grupy pacjentów pediatrycznych leczonych z zastosowaniem niwolumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem w ramach terapii ratunkowej</p> <p><u>Czas trwania badania</u> Między 15.12.2015 a 15.08.2020</p> <p><u>Skala AOTMiT</u> IVC</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u> Do badania włączono pacjentów z rozpoznaniem (w nawiasie liczba pacjentów):</p> <ul style="list-style-type: none"> czerniak złośliwy skóry (5), guz mózgu (2), pierwotny złośliwy czerniak mózgu (1); chłoniak Hodgkina (1); mięsak tkanek miękkich (1). 	<p><u>Pierwszorzędowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS)
<p>Kozlov 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Badanie grupy pacjentów pediatrycznych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem Hodgkina leczonych niwolumabem (Nivo) w 2 szpitalach klinicznych w Rosji.</p> <p><u>Interwencja</u> <u>Monoterapia:</u> Nivo 3 mg/kg lub 40 mg co 2 tygodnie</p> <p><u>Terapia skojarzona</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nivo + brentuksymab z wedotyną 1,8 mg/kg co 21 dni Nivo + bendamustyna 180 mg/m² co 21 dni Nivo + gemcytabina 1000mg/m² co tydzień <p><u>Skala AOTMiT</u> IVC</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u> Do badania włączono pacjentów z rozpoznaniem nawrotowego lub opornego klasycznego chłoniaka Hodgkina poniżej 18 rż.</p>	<p>Ocena bezpieczeństwa i skuteczności terapii niwolumabem</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie (ORR), przeżycie całkowite (OS) przeżycie wolne od progresji (PFS)

* W protokole badania ADVL1412 jako kryterium wyłączenia z badania wskazano 5 lat od dnia włączenia pacjenta do badania (str. 74 protokołu, suplement do artykułu Davis 2020)

DLT – (*dose limiting toxicity*) – toksyczność limitująca dawkę

7.2.1. Analiza skuteczności klinicznej

Kozlov 2019

Charakterystyka populacji

W ramach publikacji przeprowadzono badanie polegające na zastosowaniu niwolumabu u dzieci ze stwierdzonym nawrotowym lub opornym chłoniakiem Hodgkina, w tym z histopatologicznym rozpoznaniem:

- NSCHL – 15 pacjentów (71%);
- MCCHL – 4 pacjentów (19%);
- LRCHL – 1 pacjent (5%);
- NLPHL¹ – 1 pacjent (5%).

Stan kliniczny pacjentów w momencie rozpoznania choroby sklasyfikowano jako CS I u 4 (19%) pacjentów, CS II i wyżej w przypadku 17 (81%) pacjentów. Symptomy B, określone wytycznymi Ann Arbor, stwierdzono u 12 pacjentów, chorobę typu *bulky* (zmiana >7 cm) oraz zmiany pozawęzłowe odpowiednio u 12 i 14 pacjentów. Choroba oporna wystąpiła u 9, natomiast odporność lub wielokrotna nawrotowość u 12 dzieci.

Mediana liczby wcześniejszych terapii wyniosła 4 (2-7), terapię radiologiczną stosowano u 14 pacjentów (67%) natomiast przeszczep auto-HSCT u 6 chorych. Zgodnie z kryteriami z Lugano, przed rozpoczęciem terapii niwolumabem progresja, stabilizacja oraz częściowa remisja wystąpiła odpowiednio u 16 (76%), 3 (14%) oraz 2 (10%) pacjentów.

Pacjenci przyjmowali leczenie w warunkach ambulatoryjnych. Mediana cykli podania niwolumabu wyniosła 9 (2-28). Monoterapię stosowano u 15 (62%) osób, natomiast leczenie skojarzone u 8 (38%), w tym:

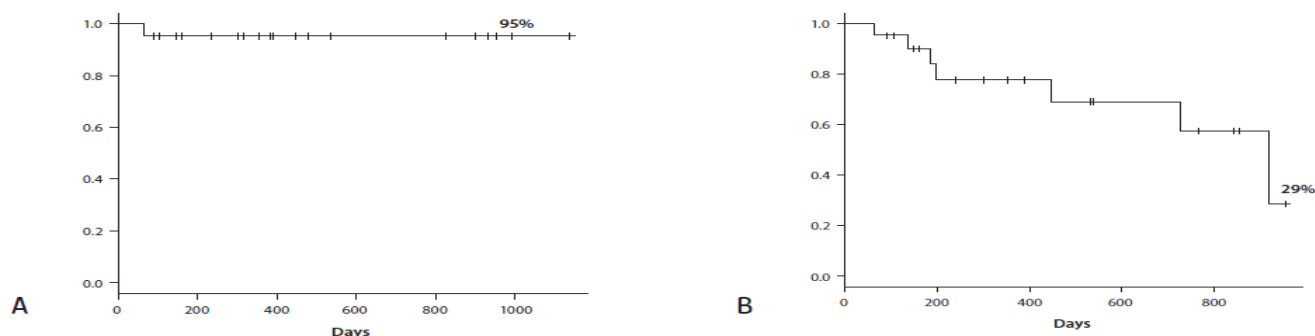
- Nivo + brentuksymab z wedotyną – 4 os.
- Nivo + bendamustyna – 3 os.
- Nivo + gemcytabina – 1 os.

Po zakończeniu terapii niwolumabem, 8 (38%) pacjentów otrzymało przeszczep auto-HSCT lub allo-HSCT. Terapię konsolidującą w formie radioterapii zastosowano u 2 (10%) pacjentów, pozostali nie otrzymali leczenia konsolidującego.

Wyniki

Współczynnik przeżycia całkowitego (OS) wyniósł 95% (mediana OS nieosiągnięta), Dla mediany czasu obserwacji - 391 (47-1137) dni 14 (67%) pacjentów pozostawało w stanie remisji.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) po pierwszym, drugim i trzecim roku stwierdzono odpowiednio u 69%, 58% i 29% pacjentów. Mediana PFS wyniosła 24 miesiące. Wykresy przedstawiające wyniki estymacji metodą Kaplana-Meiera dla OS i PFS przedstawiono na rysunku poniżej.

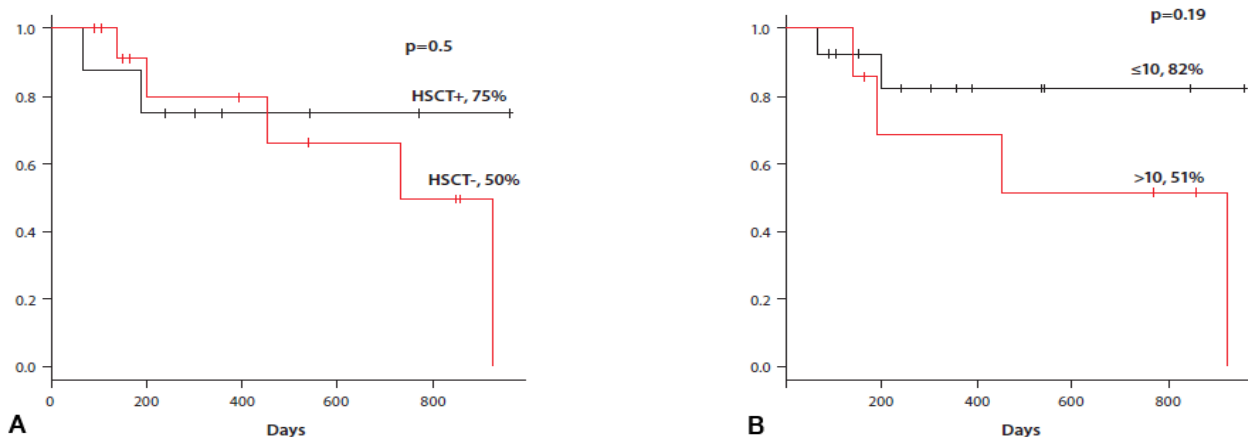


Rysunek 2. Przeżycie całkowite (panel A) oraz przeżycie wolne od progresji (panel B) dla pacjentów leczonych niwolumabem (Kozlov 2019)

Terapia konsolidująca z zastosowaniem przeszczepu komórek macierzystych (zarówno auto- jak i allogeniczny) przyczyniła się do wzrostu 3-letniego PFS do 75%. Jeden pacjent zmarł krótko po przeszczepie ze względu na komplikacje po zakażeniu.

Schemat terapii z zastosowaniem niwolumabu, stopień kliniczny CHL, wielkość nowotworu, obecność symptomów B, zmian pozawęzłowych, liczba wcześniejszych chemioterapii, wcześniejsza terapia auto-HSCT, liczba infuzji niwolumabu oraz liczba komplikacji nie wpłynęły w statystycznie istotny sposób na OS oraz PFS. Wyniki PFS dla HSCT i liczby infuzji przedstawiono graficznie na rysunku poniżej.

¹ Zgodnie z WHO 2016 NLPHL nie jest klasycznym chłoniakiem Hodgkina (patrz rozdział 3.1)



Rysunek 3. Przeżycie wolne od progresji u dzieci leczonych niwolumabem w przypadku: A - wcześniejszego HSCT, B – liczby infuzji (mniej lub więcej niż 10 podań)

Ocenę odpowiedzi na leczenie przeprowadzono w całej włączonej grupie (n=21) z zastosowaniem kryteriów LYRIC². Kryteria te stanowią modyfikację kryteriów z Lugano, w których zdefiniowano dodatkowy punkt końcowy – odpowiedź nieokreśloną (*indeterminate response*; IR). Kategoria ta określa potencjalną pseudoprogresję choroby, równolegle pozwalając na kontynuację terapii immunokompetentnej w nadziei na osiągnięcie lepszych wyników w przypadku ewentualnej progresji choroby ocenionej w ramach oryginalnie zdefiniowanych kryteriów

Odpowiedź na leczenie (ORR) wystąpiła u 18 pacjentów (86%), w tym:

- CR – 12 (57%),
- PR – 6 (29%),
- IR – 3 (14%), spośród których u dwojga wystąpił nawrót, natomiast jeden pacjent uzyskał roczną remisję.

W podgrupie stosującej monoterapię ORR wystąpiła u 12 (92%) pacjentów, w tym: CR – 8 (62%), PR – 4 (30%), natomiast w podgrupie stosującej leczenie skojarzone odsetki wyniosły odpowiednio 6 (75%), 4 (50%) oraz 2 (25%) dla ORR, CR i PR. Wyniki zestawiono w tabeli poniżej

Tabela 13. Odpowiedź na leczenie oraz stopień odpowiedzi w grupie stosującej niwolumab

Stopień odpowiedzi na leczenie	Pacjenci łącznie (n=21)	Monoterapia (n=13)	Leczenie skojarzone (n=8)	p
ORR	86%	92%	75%	0.3
CR	57%	62%	50%	Brak istotności statystycznej
PR	29%	30%	25%	
IR	14%	8%	25%	

Bezpieczeństwo

W grupie stosującej monoterapię zaobserwowano jeden przypadek (7,7%) wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych – autoimmunologiczne zapalenie tarczycy wymagające leczenia z zastosowaniem hormonalnej terapii zastępczej. Nie wystąpiła konieczność przerwania terapii.

W grupie leczenia kombinowanego stwierdzono zdarzenia u 2 pacjentów (25%) – przemijającą cytopenię, prawdopodobnie związaną z leczeniem cytostatykami.

Wnioski autorów

Terapia z zastosowaniem niwolumabu może być skuteczna w leczeniu większości dzieci z opornym lub nawrotowym klasycznym chłoniakiem Hodgkina, również w przypadku pacjentów leczonych wieloma wcześniejszymi liniami. Należy rozważyć terapię konsolidującą w postaci HSCT u większości pacjentów. Terapia jest względnie bezpieczna. Łatwość podania oraz względna tolerancja terapii pozwala na stosowanie leczenia w warunkach ambulatoryjnych.

² Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, Gordon LI, Advani R, Jacene HA, Hoos A, Barrington SF, Armand P. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. 2016;128(21):2489- 2496.

Marjańska 2020**Charakterystyka pacjentów**

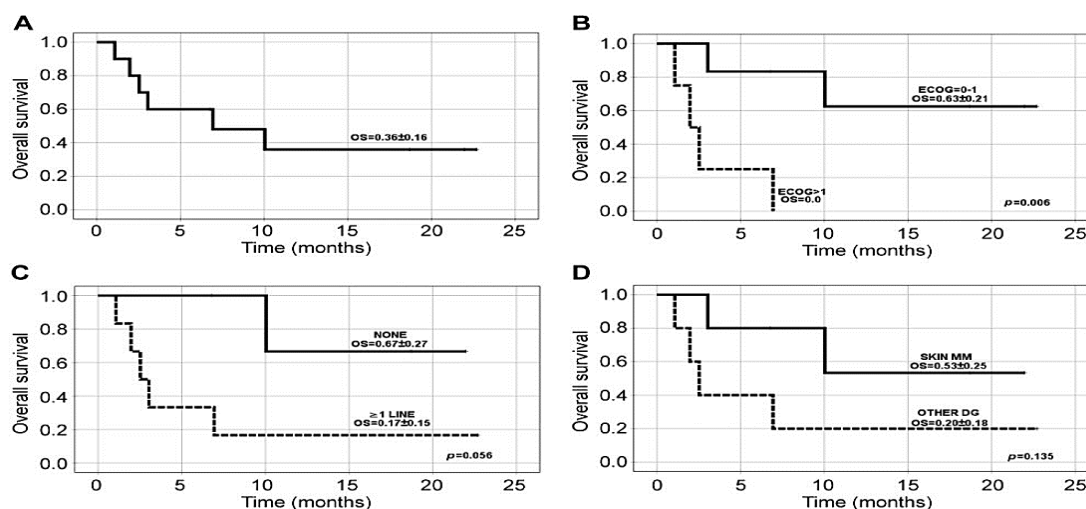
Do badania włączono 10 pacjentów w wieku od 3,1 do 17,9 lat (mediana 15,1) z różnymi wskazaniami do leczenia niwolumabem w monoterapii lub skojarzeniu z ipilimumabem. Jeden pacjent chorował na oporną lub nawrotową postać klasycznego chłoniaka Hodgkina. Charakterystykę pacjenta przedstawiono poniżej:

- wiek w momencie włączenia do badania i płeć: 15,9, mężczyzna;
- stan ECOG: 1;
- rozpoznanie: CHL w postaci stwardnienia guzkowego (NSCHL)
- stopień zaawansowania choroby: IV (Ann Arbor);
- rodzaj zastosowanej terapii: niwolumab 3mg/kg co 2 tygodnie;
- wcześniejsze leczenie [liczba cykli]:
 - 1) OEPA (winkrystyna, etopozyd, prednizon, dokrosbicylina) [2], COPDAC (cyklofosfamid, winkrystyna, dakarbazyna, prednizon) [2];
 - 2) BV+IEP (ifosfamid, epirubicyna, cisplatyna) [4], BV+IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina) [1], BV+ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) [2]
- liczba cykli niwolumabu: 8;
- wynik leczenia: CR (OS=22,7 miesięcy)
- zdarzenia niepożądane (zgodnie z klasyfikacją CTCAE³): brak

Wyniki dla całej grupy

Mediana czasu obserwacji wyniosła 9,6 (zakres 1,1; 22,7) miesięcy. W momencie zakończenia obserwacji CR stwierdzono u 4 pacjentów, średni czas przeżycia wyniósł 11,1 (95%CI: 5,2; 16,9) miesięcy. Pacjenci którzy przeżyli otrzymywali immunoterapię głównie w pierwszej linii leczenia (mediana 1; zakres 1; 3) w ramach monoterapii. Szybką progresję stwierdzono u 4 pacjentów ze względnie złym stanem zdrowia (ECOG ≥ 2) w momencie włączenia immunoterapii, na co główny wpływ miała liczba wcześniejszych linii leczenia. Mediana liczby podań niwolumabu u dzieci z zaobserwowaną progresją choroby wyniosła 4 (zakres: 2; 14)

Prawdopodobieństwo przeżycia w całej grupie pacjentów po 24 miesiącach (OS₂₄) wyniosło 0,36, przy czym dla pacjentów z ECOG ≤ 1 OS=0,63, natomiast wszyscy pacjenci z ECOG ≥ 2 zmarli (p=0,006). Zaobserwowano trend w zakresie mniejszej liczby linii leczenia przed wprowadzeniem terapii niwolumabem (OS=0,67 vs 0,17 odpowiednio u osób bez wcześniejszego leczenia vs ≥ 1 linia leczenia, p=0,056). Pacjenci z rozpoznaniem czerniaka mieli wyższy współczynnik OS względem pozostałych (OS=0,53 vs. 0,20, p=0,135). Do analizy wieloczynnikowej włączono 2 czynniki – ECOG i liczbę wcześniejszych linii leczenia. Istotnym statystycznie czynnikiem ryzyka był ECOG ≥ 2 (HR = 12,6; 95%CI: 1,4; 117; p=0,026). Wyniki przedstawiono graficznie na rysunku poniżej.



Rysunek 4. Przeżycie całkowite (OS) dla: A - całej badanej grupy, B - w zależności od stopnia sprawności ECOG, C - w zależności od liczby wcześniejszych linii leczenia, D - w zależności od rodzaju diagnozy

³ Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), wersja 5.0

Zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 4 z 10 pacjentów, w tym: niedoczynność tarczycy (2), zapalenie płuc (2), biegunka (1), _niedociśnienie krwi (1), hepatotoksyczność (1), wysypka na skórze (1). Stwierdzono pseudoprogresję u 1 pacjenta. U jednego pacjenta stosującego terapię skojarzoną z ipilimumabem zaobserwowano niedoczynność tarczycy, biegunkę i hepatotoksyczność. Wszystkie zdarzenia niepożądane były możliwe do modyfikowalne poprzez zaprzestanie leczenia na kilka tygodni oraz zastosowanie terapii sterydowej, nie prowadząc do przerwania leczenia.

Podsumowanie autorów

Stosowanie niwolumabu +/- ipilimumabu stanowi obiecujące podejście w leczeniu zaawansowanych nowotworów w populacji pediatrycznej. Powyższy schemat immunoterapii stanowi bezpieczny i dobrze tolerowany model terapii. Najlepsze wyniki obserwowano u pacjentów w dobrym stanie, bez wcześniejszej terapii oraz w przypadku rozpoznania czerniaka.

Podsumowanie analityków Agencji

Zgodnie z przytoczonymi badaniami, zarówno odpowiedź na leczenie, jak i skuteczność oceniana w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji w przypadku leczenia niwolumabem wskazuje na celowość stosowania terapii w leczeniu opornego lub nawrotowego klasycznego chłoniaka Hodgkina w populacji pediatrycznej.

Przedstawione w analizie skuteczności publikacje stanowią dowody niskiej jakości, jednak brak dowodów wyższej jakości uzasadnia przedstawienie ich wyników w ramach niniejszego opracowania.

7.2.3. Analiza bezpieczeństwa

W publikacji Davis 2020 przedstawiono wyniki badania fazy 1/2 niwolumabu w populacji pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem różnych typów nawracających lub opornych guzów litych (z wyłączeniem nowotworów zlokalizowanych w ośrodkowym układzie nerwowym [OUN]) oraz chłoniaków (ADVL1412). Celem badania było określenie dawkowania na podstawie wyników w grupie pacjentów dorosłych (grupa A) oraz ocena toksyczności terapii (grupa B).

Charakterystyka populacji

Do badania włączono 85 osób. Mediana czasu obserwacji wyniosła 30 dni (rozstęp międzykwartyłowy; IQR: 27; 83).

W grupie A włączono 13 pacjentów w wieku od 1 do 18 roku życia, z czego finalną ocenę przeprowadzono dla 12 pacjentów, z rozpoznaniem guzów litych lub chorobą mierzalną zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1. W grupie tej nie było pacjentów z chłoniakiem Hodgkina, w związku z czym odstępiono od prezentowania wyników w niniejszym raporcie.

W grupie B (faza eskalacji dawki) do oceny włączono dzieci i młodych dorosłych (wiek 1-30 lat) z chorobą mierzalną, u których zastosowano dawkę niwolumabu 3 mg/kg cc. Spośród 72 pacjentów włączonych do grupy B, 71 (99%) było wcześniej leczonych różnymi schematami chemioterapii (mediana = 3, IQR: 1;4), 46 (64%) pacjentów otrzymało radioterapię (mediana = 1; IQR: 1;2). 63 pacjentów oceniono pod względem toksyczności terapii. W przypadku 7 pacjentów nie zastosowano pełnej dawki niwolumabu (5 ze względu na progresję choroby, 2 ze względu na decyzję lekarza), natomiast u 2 osób nie przeprowadzono pełnej oceny laboratoryjnej. Charakterystykę pacjentów, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Charakterystyka populacji włączonej do badania

Charakterystyka	Wszyscy pacjenci (n=85)
Wiek (zakres)	14 (8-17)
Płeć	
• mężczyźni	51 (60%)
• kobiety	34 (40%)
Rasa:	
• biała	64 (75%)
• azjatycka	5 (6%)
• czarna lub Afroamerykanie	8 (10%)
• mieszana	2 (2%)
• nieznana	6 (7%)
Etniczność	
• niehiszpańska	70 (82%)
• hiszpańska	13 (15%)
• nieznana	2 (2%)
Diagnoza	
• mięsak nabłonkowy	2 (2%)
• mięsak Ewinga	11 (13%)
• chłoniak Hodgkina	12 (14%)
• chłoniak nie-Hodgkina, w tym	
o z rozlanych komórek B (DLBC)	3 (4%)
o inny nieokreślony	1 (1%)
o Burkitta	3 (4%)
o chłoniak śródpiersia z dużych komórek B	3 (4%)
• czerniak	1 (1%)
• neuroblastoma	22 (26%)
• kostniakomięsak	13 (15%)
• mięsak prążkowanokomórkowy	12 (14%)
• mięsak nieokreślony	1 (1%)
• mięsak niezróżnicowany	1 (1%)
Wcześniejsza liczba terapii	
• schematy chemioterapii*	3 (1-4)
• radioterapia**	1 (1-2)
* dla 84 pacjentów	
** dla 56 pacjentów	

Zaobserwowano 5 zdarzeń zdefiniowanych w protokole jako DLT (podwyższona lipaza stopnia 3, neutropenia stopnia 4, ból w miejscu guza stopnia 3, krwotok z górnej części przewodu pokarmowego stopnia 3 oraz zapalenie jelit związane z infekcją stopnia 2. Zaobserwowano również podwyższoną lipazę stopnia 4, jednak nie był to punkt zdefiniowany w protokole.

W przypadku 2 pacjentów konieczna była modyfikacja dawkowania (ze względu na świszczący oddech podwyższony poziom transaminaz)

Zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4 powiązane z mechanizmem działania leku stwierdzono u 27 (36%) z 75 pacjentów. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi łącznie były:

- zdarzenia hematologiczne:
 - anemia - 35 (47%), w tym 5 co najmniej stopnia 3;
 - zmniejszona liczba krwinek białych - 24 (32%), w tym 3 co najmniej stopnia 3;
 - zmniejszona liczba limfocytów - 22 (29%), w tym 10 co najmniej stopnia 3;
 - zmniejszona liczba płytek krwi - 14 (19%), w tym 2 co najmniej stopnia 3;
- zdarzenia niehematologiczne:
 - zmęczenie – 28 (37%),
- zdarzenia związane z leczeniem immunologicznym:
 - podwyższony poziom aminotransferezy asparaginianowej – 21 (28%), w tym 1 co najmniej stopnia 3;
 - podwyższony poziom aminotransferezy alainowej - 17 (23%), w tym 1 co najmniej stopnia 3;
 - wysięk opłucnowy lub osierdziowy – 11 (15%), w tym u 3 osób stwierdzono oba zdarzenia, u 6 pacjentów stwierdzono zdarzenie stopnia 2, u 4 osób stopnia 3 i jedno zagrażające życiu stopnia 4;

Łącznie 10 pacjentów z grupy B przerwało leczenie ze względu na zdarzenia niepożądane, natomiast łącznie w trakcie badania zmarło 37 z 85 obserwowanych osób – wskazano, iż zgony nie były związane z analizowanym leczeniem.

Pacjenci z chłoniakiem Hodgkina

Wszyscy pacjenci włączeni do badania mieli rozpoznanie klasycznego chłoniaka Hodgkina, w tym 6 NSCHL, natomiast 2 pacjentów nie rozpoczęło terapii ze względu na zmiany stanu zdrowia.

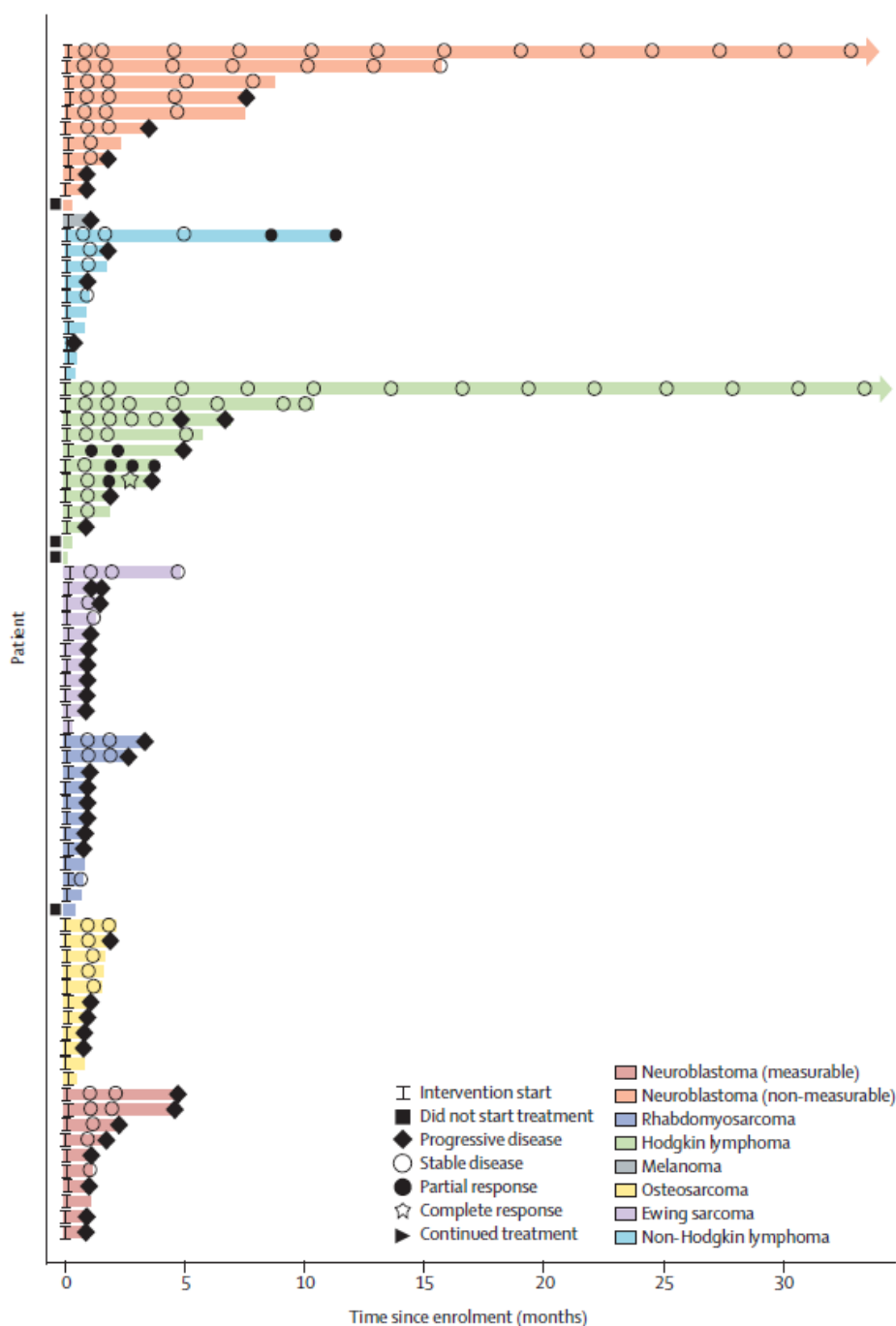
W ocenianej grupie 10 osób, u jednego pacjenta nastąpiła remisja całkowita, w przypadku 2 pacjentów stwierdzono częściową odpowiedź na leczenie, stan 5 chorych był stabilny (mediana liczby cykli – 12,8; IQR 6-18), u 2 osób stwierdzono rozbieżne rezultaty – zmniejszenie się wielkości nowotworu z równoczesnym pojawieniem się nowych zmian. Dwóch pacjentów zostało wykluczonych z badania na podstawie decyzji lekarza prowadzącego.

Mediana liczby cykli w grupie pacjentów z chłoniakiem Hodgkina wyniosła 4,5 (IQR: 2; 8). Pomimo osiągnięcia odpowiedzi na leczenie w pierwszej kohorcie, nie przeprowadzono dodatkowej rekrutacji (zgodnie z założeniami protokołu - schematu Simona 10+10) ze względu na ocenę w innym badaniu⁴.

Na rys. 5 przedstawiono schemat odpowiedzi na leczenie niwolumabem w podziale na poszczególne nowotwory.

U 64 na 85 pacjentów przeprowadzono ocenę ekspresji PD-L1 na komórki nowotworu. W przypadku chłoniaka Hodgkina u wszystkich przebadanych pod tym kątem pacjentów (9) stwierdzono poziom ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych powyżej 30% (przy konserwatywnym założeniu 1%). Podobne wyniki obserwowano w przypadku chłoniaków nie-Hodgkina, natomiast dla pozostałych rozpoznań liczba PD-L1 pozytywnych guzów była znikoma (łącznie 7 na 55 przypadków).

⁴ A Study of Nivolumab Plus Brentuximab Vedotin in Patients Between 5 and 30 Years Old, With Hodgkin's Lymphoma (cHL), Relapsed or Refractory From First Line Treatment (CheckMate 744), NCT02927769, badanie w trakcie.



Rysunek 5. Odpowiedź na leczenie w podziale na rozpoznanie. Paski reprezentują poszczególnych pacjentów, Kolorem zielonym zaznaczono pacjentów z chłoniakiem Hodgkina. (Davis 2020)

Podsumowanie autorów

Przeprowadzone badanie wykazało, że dawkowanie niwolumabu w ilości 3 m/kg mc co 14 dni jest tolerowane w populacji pediatrycznej. Zaobserwowano aktywność przeciwnowotworową u pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina oraz u jednego pacjenta z chłoniakiem nie-Hodgkina, natomiast nie stwierdzono takiej aktywności w przypadku pozostałych ocenianych wskazań.

Podsumowanie analityków Agencji

Ze względu na rezygnację z kontynuacji badania wyniki przedstawionej publikacji należy traktować z ostrożnością. Dopiero wyniki aktualnie trwającego badania (CheckMate 744) pozwolą na pełne wnioskowanie dotyczące bezpieczeństwa (i ewentualnej skuteczności) ocenianej terapii w populacji pediatrycznej.

7.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL

Najczęściej występujące działania niepożądane dla niwolumabu przedstawiono w tabelach poniżej. Dane zostały zaczerpnięte z ChPL Opdivo, należy wziąć pod uwagę, że poniższe dane odnoszą się do pacjentów dorosłych.

Tabela 15. Działania niepożądane związane z leczeniem występujące bardzo często ($\geq 1/10$) zgodnie z ChPL Opdivo

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<ul style="list-style-type: none"> uczucie zmęczenia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<ul style="list-style-type: none"> wysypka, świąd
Zaburzenia żołądka i jelit	<ul style="list-style-type: none"> biegunka, nudności
Badania diagnostyczne	<ul style="list-style-type: none"> zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie stężenia kreatyniny, limfocytopenia, małopłytkowość, niedokrwistość

Stosowanie niwolumabu jest najczęściej związane z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym ciężkie reakcje, ustępowała po rozpoczęciu odpowiedniej farmakoterapii lub po odstawieniu niwolumabu.

7.2.5. Ograniczenia analizy klinicznej

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak dowodów naukowych o wysokiej wiarygodności dot. omawianego problemu decyzyjnego. Dane dotyczące skuteczności klinicznej zostały opracowane na podstawie dowodów niskiej jakości – badań nierandomizowanych oraz ograniczonej liczebności pacjentów w ocenianych grupach ze wskazaniem klasyczny chłoniak Hodgkina.

W przypadku oceny bezpieczeństwa przedstawiono badanie kliniczne fazy 1/2, w którym grupa zbliżona do ocenianej w raporcie była niewielka, natomiast samo badanie nie zostało przeprowadzone zgodnie z założonym przebiegiem (brak drugiej kohorty w ramach schematu Simona 10+10 mimo wykazania odpowiedzi na leczenie).

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

8.1. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy

Ze względu na aktualny sposób finansowania niwolumabu (finansowanie w ramach programu lekowego) w ramach analizy przedstawiono wyłącznie perspektywę płatnika publicznego, uznając perspektywę łączną (płatnik + świadczeniobiorca) za tożsamą.

W ramach analizy przedstawiono 2-letni horyzont czasowy, zakładając równocześnie jednolity wpływ na budżet płatnika w obu latach. Danych kosztowych nie dyskontowano, w związku z przyjętym założeniem leczenia przez maksymalnie 12 miesięcy.

Oszacowanie masy ciała

Przyjęto w oparciu o siatki centylowe (OLAF 2010) dla dzieci w wieku od 12 do ukończenia 18 r.ż. z założeniem, iż przebieg choroby wskazuje na nagły spadek masy ciała – przyjęto przedział między 15 a 50 percentylem dla obu płci:

Tabela 16. Z-score* masy ciała polskich chłopców i dziewcząt w wieku 12-18 (OLAF 2010)

Wiek	Chłopcy		Dziewczynki	
	15 percentyl	50 percentyl	15 percentyl	50 percentyl
12	34,8	42,7	35,1	42,8
13	39,3	48,1	39,7	47,7
14	44,4	53,8	43,5	51,3
15	49,4	59	46,2	53,6
16	53,8	63,3	47,8	55
17	57,4	66,9	48,7	55,7
18	60,5	69,9	49,2	56,2
Średnia geometryczna**	47,68278443	56,89492	44,0287	51,54318

* wartość znormalizowana względem płci i wieku, 50 percentyl określa wartość średnią dla rozkładu normalnego w populacji, natomiast 15 percentyl to ok. -1 odchylenie standardowe (-1,036), w związku z małym wpływem na oszacowanie przedstawiono dane jak powyżej
 ** średnia geometryczna lepiej odwzorowuje dane o rozkładzie logarytmiczno-normalnym niż średnia arytmetyczna, niewielki wpływ na analizę względem zastosowania średniej arytmetycznej (różnice 0,1-0,2 kg)

Oszacowano średnią wartość na 50,5 kg (zakładając, że częstość występowania dla obu płci będzie równa).

Dawkowanie

Zgodnie z odnalezionymi dowodami naukowymi (publikacje przedstawione w rozdziale 7), analizą ChPL leku Opdivo (niwolumab) oraz informacją od eksperta (prof. dr hab. Jan Styczyński), dawkowanie zaproponowane w ramach zmiany programu lekowego u dzieci – 3 mg/kg mc – przyjęto jako wyjściowe do analizy wpływu na budżet płatnika.

Oszacowanie liczby populacji

Zgodnie z opinią prof. Styczyńskiego, liczba osób kwalifikowanych do programu wyniesie do 5 osób rocznie. Na podstawie danych rozliczeniowych NFZ stwierdzono, że nowych osób dorosłych aktualnie kwalifikowanych do PL B.100 w roku 2019 i 2020 było odpowiednio 23 oraz 28, w związku z czym przyjęto, iż w analizowanej populacji (tj. dzieci w wieku 12-18 lat) zasadnym jest przyjęcie ww. wartości dla celów szacowania wpływu zmiany na budżet płatnika, zarówno w pierwszym, jak i drugim roku analizy (dalej jako wpływ roczny). W opracowaniu przyjęto liczebność populacji docelowej zgodnie z szacunkami eksperta (5 osób).

Koszty leczenia

Niwolumab

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada

2021 r. (Obwieszczenie MZ) cena zbytu niwolumabu wynosi 2 555,54 zł za opakowanie 4 ml (10 mg/ml), co daje kwotę 63,89 zł/mg. Zgodnie z danymi rozliczeniowymi średni koszt 1 mg substancji wyniósł odpowiednio 44,05 zł, 42,88 zł, 41,64 zł oraz 40,64 zł w 2018, 2019, 2020 oraz w pierwszej połowie 2021 roku. Dla celów analizy przyjęto dwa warianty – cenę pochodzącą z Obwieszczenia MZ (Wariant A) oraz średnią cenę z pierwszego półrocza 2021 r. z danych rozliczeniowych NFZ (Wariant B).

Koszt diagnostyki

Koszt przyjęto zgodnie z Zarządzeniem nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 16 października 2020 r. (162/2020/DGL) załącznik 11 – Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych (kod: 5.08.08.0000133), którego wartość wynosi 3 302,67 zł rocznie, tj. 275,22 zł miesięcznie.

Zgodnie z treścią programu lekowego: „*Badania wykonywane są co 6-12 tygodni lub częściej w zależności od sytuacji klinicznej*”. Na podstawie danych NFZ stwierdzono, że średnia liczba rozliczenia świadczenia diagnostycznego wyniosła ok. 5,7 w roku 2019 i 5,1 w roku 2020 na pacjenta, w związku z czym konserwatywne założenie 6 badań diagnostycznych w ciągu roku.

Koszt podania

Zgodnie z danymi NFZ lek podawany był w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym lub w trybie ambulatoryjnym. Zgodnie z 162/2020/DGL koszt jednodniowej hospitalizacji związanej z wykonaniem programu (kod: 5.08.07.0000001) wynosi 486,72 zł, natomiast przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (kod: 5.08.07.0000004) wynosi 108,16 zł.

Należy mieć na uwadze, że w przypadku hospitalizacji związanej z wykonaniem programu u dzieci koszty te, zgodnie z Zarządzeniem 2020/162/DGL (kod: 5.08.07.0000002), są wyższe i wynoszą 540,80 zł, w związku z czym w dalszej analizie przyjęto wyższą kwotę. Założono konserwatywnie, iż wszystkie cykle podania leku będą miały miejsce w warunkach szpitalnych.

Liczbę podań leku, oszacowaną na podstawie danych NFZ dla populacji dorosłych z lat 2019-2020, określono jako średnia ilość podań w programie zaokrągloną w górę – tj. 11.

Wynik oszacowania

Poniżej przedstawiono równanie dla kosztu leczenia:

$$WPB = Q * (K * 3W * P + 540,80 * P + 275,22 * D)$$

gdzie:

- WPB – wpływ na budżet
- K – koszt leku za 1 mg (wariant A – 63,89 zł; wariant B – 40,64 zł),
- P – liczba podania leku (11 podań / rok),
- D – liczba zdarzeń diagnostycznych w programie (6 wizyt w roku),
- Q – liczba pacjentów (5 pacjentów rocznie);
- W – waga pacjenta (50,5 kg);

Wariant A

Zgodnie z danymi kosztowymi na podstawie Obwieszczenia MZ wpływ na budżet wyniesie 570 364 zł rocznie. Dwuletni wpływ na budżet oszacowano na 1 140 728,05 zł.

Wariant B

Zgodnie z danymi kosztowymi na podstawie NFZ wpływ na budżet wyniesie 376 633,40 zł rocznie. Dwuletni wpływ na budżet oszacowano na 753 266,8 zł

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników wraz z określeniem populacji oraz wskazaniem zmienności związanej z przyjętymi danymi *ceteris paribus*.

Tabela 17. Zestawienie wyników wpływu na budżet wraz ze zmiennością wynikającą z przyjętego równania (opracowanie własne)

Wariant	Kwota wpływu na budżet*	Koszt na 1 pacjenta	Koszt na 1 podanie leku dla 1 pacjenta	Koszt za 1 badanie diagnostyczne	Koszt w przeliczeniu na 1 kg m.c.
A	570 364,00	114 072,80	10 220,14	275,22	191,67
B	376 633,40	75 326,68	6 697,76		121,92

* Przy założeniu ceny przyjętej dla danego wariantu, 5 dzieci, 11 podań leku, 6 zdarzeń diagnostycznych, wadze 50,5 kg.

Analiza scenariuszowa

W ramach analizy scenariuszowej przedstawiono dodatkowo warianty, w których 5 dzieci leczonych jest przez 12 miesięcy, tj. liczba badań diagnostycznych - 12, liczba podań leku – na podstawie analizy danych rozliczeniowych NFZ przyjęto 20 jako wartość referencyjną. Podobnie jak w pierwotnym oszacowaniu, przyjęto takie same wyniki dla roku pierwszego i drugiego analizy. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Wpływ na budżet zgodnie z przyjętym scenariuszem analizy w ujęciu rocznym (opracowanie własne)

Wariant	Kwota wpływu na budżet*	Zmiana liczby osób (za każdą osobę)
A	1 038 526,70	207 705,34
B	686 289,20	137 257,84

* Przy założeniu ceny przyjętej dla danego wariantu, 5 dzieci, 20 podań leku, 12 zdarzeń diagnostycznych, wadze 50,5 kg.

Komentarz analityczny

Przedstawiona analiza wpływu na budżet została opracowana na podstawie danych rozliczeniowych NFZ dot. programu lekowego B.100 oraz danych pochodzących z Obwieszczenia Ministra Zdrowia i Zarządzenia Prezesa NFZ, przy uwzględnieniu informacji od eksperta klinicznego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej.

W związku z powyższym jakość analizy jest uzależniona między innymi: od jakości danych (w szczególności danych rozliczeniowych NFZ), przyjętych założeń dotyczących kwalifikacji (w analizie nie uwzględniono kosztu kwalifikacji do programu lekowego – 338,00 zł), czasu leczenia w programie, leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z przedstawionymi wynikami, wprowadzenie zmiany stanowiącej przedmiot wniosku spowoduje wzrost kosztów ponoszonych przez płatnika (NFZ) w wysokości maksymalnej około 1 miliona złotych rocznie.

Podczas interpretacji powyższych wyników należy mieć na uwadze, że przedstawione oszacowania obarczone są niepewnością związaną z jakością danych oraz przyjętymi założeniami, m. in. brak precyzyjnych danych dotyczących liczby podań leku, co w znacznym stopniu ogranicza wiarygodność wnioskowania. W przypadku gdyby pacjenci stosowali leczenie powyżej roku, należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnych latach funkcjonowania programu – dane z badania Kozlov 2019 sugerują medianę PFS na poziomie 24 miesięcy, zatem nie należy spodziewać się przekroczenia liczby 10 pacjentów leczonych rocznie w ramach programu.

8.2. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Aktualnie w ramach programu lekowego B.100 refundowanym produktem jest lek Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 4 ml. Dane na podstawie Obwieszczenia MZ przedstawiono poniżej.

Tabela 19. Technologie medyczne refundowane w ramach ocenianego programu lekowego zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Niwolumab	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 4 ml	05909991220501	1144.0, Niwolumab	2555,54	2683,32	bezpłatny	0

UCZ – urzędowa cena zbytu, WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1285, z późn. zm.), Minister Zdrowia, pismem z dnia 29.10.2021 r. znak PLR.974.2021.PR (data wpłynięcia do AOTMiT: 29.10.2021 r.), zlecił Agencji przygotowanie materiałów analitycznych dotyczących zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym B.100. „Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C81)”. Jednocześnie na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.), w związku z art. 31s ust.6 pkt 4 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach Minister zlecił Radzie Przejrzystości przygotowanie opinii w sprawie zastosowania substancji czynnej niwolumab w rzeczonym programie lekowym w zakresie wskazania pozarejestacyjnego (off-label):

- leczenie dzieci w wieku 12-18 lat z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną w terminie wynikającym z ustawy o refundacji, przy przyjęciu jako termin wpłynięcia zlecenia daty 16 listopada 2021 r.

Problem zdrowotny

Chłoniak Hodgkina (HL, ang. *Hodgkin Lymphoma*, dawniej ziarnica złośliwa) (kod ICD-10: C81) jest nowotworem układu chłonnego wywodzącym się z komórek linii B, charakteryzującym się występowaniem nieprawidłowych komórek Hodgkina oraz komórek Reed i Sternberga (HRS), otoczonych komórkami odczynowymi zrębu tkankowego mikrośrodowiska. Choroba rozwija się głównie w obrębie węzłów chłonnych z tendencją do szerzenia się początkowo przez ciągłość na inne węzły chłonne, a w bardziej zaawansowanych stadiach drogą naczyń krwionośnych.

Przy stosowaniu współczesnych strategii leczenia 80-90% chorych na HL zostaje trwale wyleczonych. Jednak u 10% chorych we wczesnych i u 25-30% chorych w zaawansowanych stadiach choroby dochodzi do nawrotu lub oporności. Odsetek wieloletnich OS w grupie chorych po auto-HCT wynosi >50%. Rokowanie w NLPHL jest bardzo dobre – odsetek 5-letnich OS wynosi >90%, a 10-letnich >80%.

Rekomendacje kliniczne

Rekomendacje Euro NET (European Pediatric Hodgkin Lymphoma consortium) z 2020 roku oraz NCCN z 2021 roku podkreślają, że w leczeniu dzieci z nawrotowym/opornym na leczenie cHL należy przyjąć bardziej zindywidualizowane podejście, niż w leczeniu osób dorosłych. Początkowo należy stosować standardowe schematy chemioterapii. Po ocenie odpowiedzi na leczenie badaniami PET, zaleca się zmienić schemat chemioterapii lub zastosować terapię konsolidującą HDCT/ASCT (wysokodawkowa chemioterapia/ autologiczny przeszczep komórek macierzystych) ± radioterapia ± leczenie podtrzymujące oparte na brentuksymabie z wedotyną. Po uzyskaniu pozytywnego wyniku w kolejnym badaniu PET należy rozpocząć dalszą terapię, wcześniej niestosowanymi lekami, min. niwolumabem.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi u pacjentów opornych na leczenie schematami zawierającymi brentuksymab wedotin zalecana do rozważania jest immunoterapia niwolumabem czy pembrolizumabem.

Wytyczne NCCN 2021 poza wskazanymi powyżej opcjami wymieniają również następujące możliwe do zastosowania opcje: bortezomib, ifosfamid + winorelbina; GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna); ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd); EPIC (etopozyd, prednizon, ifosfamid, cisplatyna).

Analiza skuteczności

Zgodnie z przytoczonymi badaniami, zarówno odpowiedź na leczenie, jak i skuteczność oceniana w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji w przypadku leczenia niwolumabem wskazuje

na celowość stosowania terapii w leczeniu opornego lub nawrotowego klasycznego chłoniaka Hodgkina w populacji pediatrycznej.

Zgodnie z publikacją Kozlov 2019 (badanie grupy pacjentów pediatrycznych w 2 szpitalach klinicznych w Rosji) współczynnik przeżycia całkowitego (OS) wyniósł 95% (mediana OS nieosiągnięta), Dla mediany czasu obserwacji - 391 (47-1137) dni, 14 (67%) pacjentów pozostawało w stanie remisji. Przeżycie wolne od progresji (PFS) po pierwszym, drugim i trzecim roku stwierdzono odpowiednio u 69%, 58% i 29% pacjentów. Mediana PFS wyniosła 24 miesiące. Natomiast zgodnie z pracą Marjańska 2020 (badanie grupy pacjentów pediatrycznych stosujących niwolumab w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem w ramach terapii ratunkowej) prawdopodobieństwo przeżycia 24 miesięcy wyniosło 0,36, przy czym dla pacjentów z ECOG ≤ 1 OS₂₄=0,63, natomiast wszyscy pacjenci z ECOG ≥ 2 zmarli (p=0.006)

Przedstawione w analizie skuteczności publikacje stanowią dowody niskiej jakości, jednak brak dowodów wyższej jakości (brak badań porównawczych) uzasadnia przedstawienie ich wyników w ramach niniejszego opracowania.

Analiza bezpieczeństwa

W publikacji Davis 2020 przedstawiono wyniki badania fazy 1/2 niwolumabu w populacji pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem różnych typów nawracających lub opornych guzów litych (z wyłączeniem nowotworów zlokalizowanych w ośrodkowym układzie nerwowym [OUN]) oraz chłoniaków (ADVL1412). Badanie wykazało, że dawkowanie niwolumabu w ilości 3 m/kg mc co 14 dni jest tolerowane w populacji pediatrycznej.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Opdivo (niwolumab) stosowanie leku jest najczęściej związane z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym ciężkie reakcje, ustępowała po rozpoczęciu odpowiedniej farmakoterapii lub po odstawieniu niwolumabu. Należy wziąć pod uwagę, że dane z ChPL odnoszą się do pacjentów dorosłych.

Opinie ekspertów klinicznych

Ekspert kliniczny, prof. dr hab. Jan Styczyński – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, uznał proponowane zmiany oceniane w niniejszym raporcie za uzasadnione klinicznie. W opinii eksperta „pojedyncze przypadki zastosowania nivolumabu w Polsce w tej grupie wiekowej (w tym z chłoniakiem Hodgkina) uzasadniają zastosowanie nivolumabu w III linii terapii pacjentów w wieku 12-18 lat z nawrotowym chłoniakiem Hodgkina.”

Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy

Analizę przeprowadzono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego, przyjmując tożsame wyniki z perspektywy wspólnej (płatnika i świadczeniobiorcy). Liczebność populacji docelowej oszacowano na 5 pacjentów rocznie, średnia liczba podań leku uwzględniona w obliczeniach to 11. Uwzględniono koszty diagnostyki, monitorowania oraz podania leku. W ramach obliczeń podstawowych oszacowano kwotę wpływu na budżet związaną z wprowadzoną zmianą na 570 364,00 zł (koszt niwolumabu na podstawie Obwieszczenia MZ), lub 376 633,40 zł (koszt niwolumabu na podstawie danych NFZ).

Podczas interpretacji powyższych wyników należy mieć na uwadze, że przedstawione oszacowania obarczone są niepewnością związaną z jakością danych oraz przyjętymi założeniami, m. in. brak precyzyjnych danych dotyczących liczby podań leku, co w znacznym stopniu ogranicza wiarygodność wnioskowania. W przypadku gdyby pacjenci stosowali leczenie powyżej roku, należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnych latach funkcjonowania programu – dane z badania Kozlov 2019 sugerują medianę PFS na poziomie 24 miesięcy, zatem nie należy spodziewać się przekroczenia liczby 10 pacjentów leczonych rocznie w ramach programu.

10. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Davis 2020** Davis K, Fox E, Merchant M, Reid J, Kudgus R, Liu X et al. Nivolumab in children and young adults with relapsed or refractory solid tumours or lymphoma (ADVL1412): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1–2 trial. *The Lancet Oncology*. 2020;21(4):541-550.
- Marjańska 2020** Marjańska A, Drogosiewicz M, Dembowska-Bagińska B, Pawińska-Wąsikowska K, Balwierz W, Bobeff K et al. Nivolumab for the Treatment of Advanced Pediatric Malignancies. *Anticancer Research*. 2020;40(12):7095-7100.
- Kozlov 2019** Kozlov A, Kazantzev I, Iukhta T, Tolkunova P, Zvyagintseva D, Gevorgian A et al. Nivolumab in pediatric Hodgkin's lymphoma. *Cellular Therapy and Transplantation*. 2019;8(4):41-48.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- NCCN 2021** National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Pediatric Hodgkin Lymphoma, Version 3.2021 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_hodgkin.pdf (dostęp na dzień 22.11.2021)
- EuroNet** Daw S. et al. Risk and Response Adapted Treatment Guidelines for Managing First Relapsed and Refractory Classical Hodgkin Lymphoma in Children and Young People. Recommendations from the EuroNet Pediatric Hodgkin Lymphoma Group, *Hemasphere*. 2020 Feb; 4(1): e329 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7000476/pdf/hs9-4-e329.pdf> (dostęp na dzień 22.11.2021)

Pozostałe publikacje

- ChPL Opdivo** Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf (dostęp na dzień 22.11.2021)
- 162/2020/DGL** Zarządzenie nr 162/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 października 2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe – tekst jednolity opublikowany 28-10-2021 [dostęp: 23.11.2021 r.]
- OLAF 2010** Kułaga, Z., Rózdżyńska, A., Palczewska, I., Grajda, A., Gurzkowska, B., Napieralska, E., ... & Grupa Badaczy, O. L. A. F. (2010). Siatki centylowe wysokości, masy ciała i wskaźnika masy ciała dzieci i młodzieży w Polsce–wyniki badania OLAF. *Standardy Medyczne*, 7, 690-700.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r. [dostęp: 23.11.2021 r.]
- Szczeklik 2021** Warzocha K, Robak T, Meder J, Giannopoulos K, Dmoszyńska A, Hruby Z, Stompór T, *Nowotwory limfoproliferacyjne*, W: Szczeklik A, Gajewski P. *Interna Szczeklika 2021*. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2021.
- Wróbel 2017** Wróbel T, Puła B. Rozpoznawanie i leczenie chorych na chłoniaka Hodgkina. *Hematologia*. 2017;8(3):163-176.

11. Załączniki

11.1. Projekt programu lekowego B.100

Tabela 20. Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nawrotowy lub oporny na leczenie klasyczny chłoniak Hodgkina potwierdzony badaniem histopatologicznym <ol style="list-style-type: none"> a) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ASCT) i b) po leczeniu brentuksymabem vedotin; 2) wiek 12 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. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Czas leczenia w programie określa lekarz. Leczenie należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne.</p> <p>3. Kryteria czasowego zawieszenia leczenia niwolumabem</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>1.1 Dawkowanie u dorosłych – Dawkowanie oraz kryteria i sposób modyfikacji dawkowania (w tym okresowe wstrzymanie leczenia) prowadzone jest zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>1.2 Dawkowanie u dzieci w wieku 12-18 lat – 3 mg/kg cc, co 2 tygodnie (maksymalnie 240 mg co 2 tygodnie).</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie przedmiotowe; 2) ocena sprawności w skali ECOG; 3) pomiar masy ciała; 4) badania laboratoryjne: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi, b) oznaczenia stężenia kreatyniny, c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej d) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej, e) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, f) oznaczenie poziomu TSH, g) test ciąży u kobiet w wieku prokreacyjnym; 5) badanie obrazowe: tomografia komputerowa (TK) lub tomografia emisyjna pozytonowa (PET/TK) dokumentująca zmiany: szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy mniejszej. <p>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie podmiotowe i przedmiotowe; 2) morfologia krwi;

<p>Zgodnie z opisem w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Podawanie niwolumabu można wznowić w przypadku całkowitego ustąpienia działania niepożądanego lub zmniejszenia stopnia nasilenia do stopnia 1.</p> <p>4. Kryteria wyłączenia z udziału w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) progresja choroby; 2) nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą; 3) wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia w stopniu powyżej 3 według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria); 4) kobiety w wieku rozrodczym, które nie chcą lub nie są w stanie stosować dopuszczalnej metody antykoncepcji w celu uniknięcia ciąży przez cały okres leczenia oraz przez 5 miesięcy po jego zakończeniu; 5) kobiety w ciąży lub karmiące piersią. 		<ol style="list-style-type: none"> 3) parametry biochemiczne surowicy: oznaczenie stężenia kreatyniny, bilirubiny całkowitej, sodu, potasu, wapnia, aminotransferaz, TSH; <p>Badania wykonywane są co 6 – 12 tygodni lub częściej w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie przedmiotowe i laboratoryjne zależnie od wskazań lekarskich; 2) badanie obrazowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie za pomocą KT lub PET wykonane po 3 miesiącach leczenia albo wcześniej zależnie od wskazań klinicznych, a u chorych reagujących na leczenie powtarzać co pół roku. <p>4. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	--	---

11.2. Strategie wyszukiwania

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (via PubMed) – data wyszukiwania: 10.11.2021 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	disease, hodgkin[MeSH Terms]	34,974
#2	Hodgkin*[tiab]	70,606
#3	Disease*[tiab]	4,355,087
#4	Granuloma*[tiab]	74,505
#5	Lymphoma*[tiab]	192,377
#6	#2 and #3	37,437
#7	#2 and #4	944
#8	#2 and #5	52,651
#9	Nodular Sclerosing[tiab] and #8	250
#10	Mixed Cellularity[tiab] and #8	652
#11	Lymphocyte Rich Classical[tiab] and #8	49
#12	Lymphocyte Deplet*[tiab] and #8	214
#13	#1 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12	77,622
#14	Nivolumab[MeSH Terms]	3,660
#15	Nivolumab[tiab] or Opdivo[tiab] or ONO-4538[tiab] or ONO4538[tiab] or MDX-1106[tiab] or MDX1106[tiab] or BMS-936558[tiab] or BMS936558[tiab]	6,551
#16	#14 or #15	7,257
#17	adolescent[MeSH Terms]	2,137,302
#18	Adolescen*[tiab] or Teen*[tiab] or Teenager*[tiab] or Youth*[tiab]	399,400
#19	#17 or #18	2,243,838
#20	child[MeSH Terms]	2,024,552
#21	child*[tiab] or Children*[tiab]	1,537,160
#22	#20 or #21	2,541,703
#23	adult, young[MeSH Terms]	959,506
#24	young adult[tiab]	34,275
#25	#23 or #24	983,437
#26	juvenile[tiab]	79,757
#27	#19 or #22 or #25 or #26	4,184,712
#28	#13 and #16	307
#29	#27 and #28	50
#30	#27 and #28	49
#31	#27 and #28	48
#32	#27 and #28, Filters: Humans, English, Polish	48

Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE (via Ovid) – 10.11.2021 r.

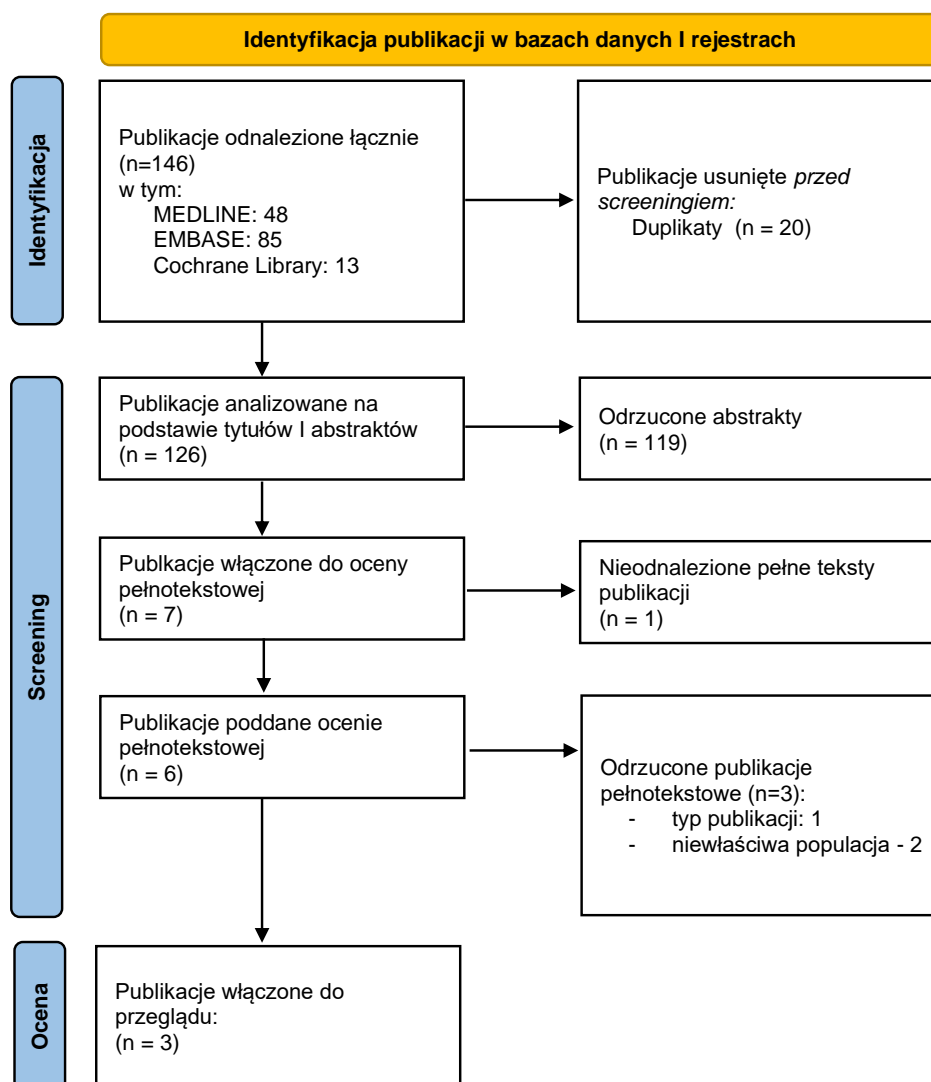
Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp Hodgkin disease/	55546
2	exp classical Hodgkin lymphoma/	5392
3	1 or 2	55546
4	Hodgkin*.ti,ab,kw.	96627
5	Disease*.ti,ab,kw.	5700226
6	Granuloma*.ti,ab,kw.	93267
7	Lymphoma*.ti,ab,kw.	276523
8	4 and 5	50021
9	4 and 6	1093

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
10	4 and 7	80874
11	Nodular Sclerosing.ti,ab,kw. and 10	467
12	Mixed Cellularity.ti,ab,kw. and 10	1189
13	Lymphocyte Rich Classical.ti,ab,kw. and 10	69
14	Lymphocyte Deplet*.ti,ab,kw. and 10	391
15	3 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	110451
16	exp nivolumab/	25444
17	Nivolumab.ti,ab,kw.	14917
18	Opdivo.ti,ab,kw.	138
19	ONO-4538.ti,ab,kw.	127
20	ONO4538.ti,ab,kw.	2
21	MDX-1106.ti,ab,kw.	33
22	MDX1106.ti,ab,kw.	3
23	BMS-936558.ti,ab,kw.	144
24	BMS936558.ti,ab,kw.	0
25	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24	26500
26	exp adolescent/	1626040
27	Adolescen*.ti,ab,kw.	411572
28	Teen*.ti,ab,kw.	45101
29	Teenager*.ti,ab,kw.	21968
30	Youth*.ti,ab,kw.	105724
31	26 or 27 or 28 or 29 or 30	1768789
32	exp child/	2804054
33	child*.ti,ab,kw.	1889857
34	Children*.ti,ab,kw.	1459280
35	32 or 33 or 34	3324710
36	exp young adult/	432168
37	young adult*.ti,ab,kw.	140832
38	exp juvenile/	3676378
39	36 or 37 or 38	3993019
40	31 or 35 or 39	4482985
41	15 and 25	1523
42	40 and 41	158
43	limit 42 to (human and (article-in-press status or embase status or in-process status) and (english or polish))	85

Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library – 10.11.2021 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Hodgkin Disease] explode all trees	838
#2	Hodgkin*:ti,ab,kw	5839
#3	Disease*:ti,ab,kw	456450
#4	Granuloma*:ti,ab,kw	1163
#5	Lymphoma*:ti,ab,kw	12363
#6	#2 and #3	3688
#7	#2 and #4	16
#8	#2 and #5	4901
#9	Nodular Sclerosing:ti,ab,kw	19
#10	#8 and #9	6
#11	Mixed Cellularity:ti,ab,kw	34
#12	#8 and #11	22
#13	Lymphocyte Rich Classical:ti,ab,kw	11
#14	#8 and #13	10
#15	Lymphocyte Deplet*:ti,ab,kw	821
#16	#8 and #15	30
#17	#1 or #6 or #7 or #8 or #10 or #12 or #14 or #16	5798
#18	MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	516
#19	(Nivolumab or Opdivo or ONO-4538 or ONO4538 or MDX-1106 or MDX1106 or BMS-936558 or BMS936558):ti,ab,kw	2139
#20	#18 or #19	2139
#21	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	107668
#22	(Adolescen* or Teen* or Teenager* or Youth*):ti,ab,kw	147534
#23	#21 or #22	147534
#24	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	58991
#25	(child* or Children*):ti,ab,kw	169684
#26	#24 or #25	169684
#27	MeSH descriptor: [Young Adult] explode all trees	69728
#28	young adult:ti,ab,kw	100336
#29	#27 or #28	100336
#30	juvenile:ti,ab,kw	4152
#31	#23 or #26 or #29 or #30	322036
#32	#17 and #20	96
#33	#31 and #32	13

11.3. Schemat PRISMA



Opracowanie własne na podstawie: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

11.4. Lista odrzuconych publikacji pełnotekstowych

Tabela 24. Publikacje odrzucone na etapie weryfikacji pełnotekstowej wraz z powodem nieuwzględnienia

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
1.	Herrera A, Moskowitz A, Bartlett N, Vose J, Ramchandren R, Feldman T et al. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. <i>Blood</i> . 2018;131(11):1183-1194.	Niewłaściwa populacja
2.	Kotselyabina P, Mikhailova N, Lepik K, Kondakova E, Kozlov A, Zalyalov Y et al. Efficacy and safety of nivolumab combinations in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. <i>Cellular Therapy and Transplantation</i> . 2021;8(3):67-68.	Niewłaściwa populacja
4.	Tchapyjnikov D, Borst A. Immune-related Neurological Symptoms in an Adolescent Patient Receiving the Checkpoint Inhibitor Nivolumab. <i>Journal of Immunotherapy</i> . 2017;40(7):286-288.	Typ publikacji (opis przypadku)