



## **Rekomendacja nr 171/2014**

**z dnia 7 lipca 2014 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**

**w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie ibrytumomabu tiuksetanu we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C82; C82.0; C82.1; C.82.2; C82.7 i C82.9, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie ibrytumomabu tiuksetanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C82 (chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy)), C82.0 (z małych komórek z wpuklonym jądrem, guzkowy), C82.1 (mieszany z małych komórek z wpuklonym jądrem z dużych komórek, guzkowy), C82.2 (z dużych komórek, guzkowy), C82.7 (inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego), C82.9 (chłoniak nieziarniczny guzkowaty (grudkowy, nieokreślony), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” (zgodnie z pismem MZ-PLA-460-19199-118/DJ/14).

### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie świadczenia obejmującego podanie ibrytumomabu tiuksetanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Należy zaznaczyć, że zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, zastosowanie Zevalinu (ibrytumomab tiuksetanu) wymaga wcześniejszego podania rytuksymabu, co warunkuje skuteczność terapii.

Ibrytumomab tiuksetanu jest innowacyjną technologią medyczną stosowaną w leczeniu konsolidacyjnym, po indukcji remisji wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym oraz w leczeniu dorosłych pacjentów z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka nieziarniczego lub pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem.

Odnalezione badania kliniczne potwierdzające użyteczność ibrytumomabu tiuksetanu w chłoniakach są niskiej jakości, jednakże należy mieć na uwadze fakt, że jest to leczenie



pozwalające na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji w grupie chorych z grudkowym chłoniakiem nieziarnicznym.

Leczenie ibritumomabem tiukestanu wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia ciężkiej, długotrwałej cytopenii oraz zespołu mielodysplastycznego lub innych złośliwych zespołów nowotworowych szpiku, w wyniku ekspozycji na 90Y (informacja Agencji ds. Żywności i Leków w USA – 2013).

Więcej argumentów przemawia za zastosowaniem tej technologii w leczeniu chłoniaka opornego na leczenie niż w leczeniu konsolidacyjnym.

Mając na względzie przeprowadzone analizy oraz zapis stanowiska Rady Przejrzystości, w ocenie Prezesa zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego ibrytumomab tiuksetanu, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od 34 842,28 zł.

Trudności związane z finansowaniem leczenia ibrytumomabem tiuksetanu wymagającego równocześnie podania rytuksymabu w ramach chemioterapii niestandardowej sprawiają, że dostęp do powyższej technologii jest utrudniony, niefinansowanie obu substancji czynnych poważnie rzutuje na skuteczność leczenia.

### **Przedmiot wniosku**

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej obejmującego podanie ibrytumomabu tiuksetanu we wskazaniach określonych kodami ICD 10: C82; C82.0; C82.1; C82.2; C82.7 i C82.9, na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

### **Problem zdrowotny**

Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) z 2008 roku chłoniak grudkowy (FL, follicular lymphoma) jest nowotworem wywodzącym się z limfocytów B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. Limfocyty B mają charakter centrocytów (małe lub średnie komórki z wpuklonym jądrem) lub centroblastów (duże komórki z 1–3 obwodowo położonych jąder). W zależności od liczby centroblastów ocenianych w dużym mikroskopowym polu widzenia wyróżnia się 3 podtypy FL: G1, G2, G3 (A i B). W patomorfologicznym rozpoznaniu FL należy również podać, jaki procent nacieku chłoniaka stanowi naciek o charakterze grudkowym.

Według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie w 2011 roku w Polsce zarejestrowano 310 pacjentów w całej grupie ICD 10 C82 chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy).

U chorych bezobjawowych z małą masą guza przeważnie stosuje się strategię obserwacji bez leczenia, a u 5–25% pacjentów obserwuje się nawet samoistne regresje FL.

### Leczenie indukujące remisję

Strategia terapeutyczna u chorych na FL zależy od klasyfikacji histopatologicznej chłoniaka oraz od stopnia zaawansowania klinicznego według skali Ann Arbor. Pacjenci z FL G3 (G3A i G3B) powinni być leczeni jak chorzy na DLBCL - chłoniak rozlany z dużych komórek B (Diffuse Large B-Cell Lymphoma). U chorych w stadium I i II (bez bulky tumor) według Ann Arbor należy podjąć próbę radykalnej terapii mimo, że nie mają oni klasycznych wskazań do rozpoczęcia leczenia. Uważa się, że w przypadku zlokalizowanego FL, w przeciwieństwie do stadiów zaawansowanych, jest szansa na całkowite wyleczenie. Postępowaniem rekomendowanym jest radykalna radioterapia obszarów pierwotnie zajętych (IF-RT, involved field radiotherapy) w dawce 24–30 Gy. W sytuacji kiedy toksyczność radioterapii będzie przewyższała potencjalne korzyści, zaleca się jedynie obserwację.

Alternatywną opcją wobec IF-RT jest immunochemioterapia z IF-RT lub bez.

Pacjenci, którzy nie odpowiedzą na leczenie, powinni być poddani takiej terapii, jak chorzy z zaawansowanym FL. Chorzy z zaawansowanym FL (stadium II bulky oraz III–IV wg Ann Arbor) powinni być leczeni wówczas, gdy spełnione są kryteria Group d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF) lub British National Lymphoma (BNL).

Rekomendowanym leczeniem pierwszej linii jest immunochemioterapia według schematu R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) lub R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon). W ostatnich latach wykazano, że schemat R-B (rytuksymab, bendamustyna) jest mniej toksyczny i daje dłuższy PFS w porównaniu z R-CHOP, ale odsetki OS są porównywalne.

Alternatywę stanowią schematy oparte na rytuksymabie i analogach puryn, takie jak R-FM (rytuksymab, fludarabina, mitoksantron), R-F (rytuksymab, fludarabina), R-FC (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid) czy R-CCdA (rytuksymab, cyklofosfamid, kladrybina). Schematy te nie powinny być stosowane u młodych chorych, którzy są potencjalnymi kandydatami do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, autologous hematopoietic stem cell transplantation).

Leczenie analogami puryn należy zarezerwować dla tych chorych na FL, u których procedura auto-HSCT (autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, autologous hematopoietic stem cell transplantation)) nie będzie w przyszłości brana pod uwagę. Liczba cykli powinna mieścić się w zakresie 4–8, ale wynosić nie więcej niż 2 cykle po uzyskaniu maksymalnej odpowiedzi na leczenie.

Przy przeciwwskazaniach do systemowej immunochemioterapii można zastosować paliatywnie IF-RT w dawce 4–30 Gy. U starszych chorych, z licznymi chorobami towarzyszącymi preferowanym sposobem leczenia jest monoterapia rytuksymabem lub cyklofosfamidem, leczenie skojarzone cyklofosfamidem lub leukeranem z rytuksymabem lub bez.

#### Leczenie podtrzymujące po uzyskaniu CR (odpowiedź całkowita) lub PR (odpowiedź częściowa)

Na podstawie wyników badania PRIMA wykazano, że zastosowanie leczenia podtrzymującego rytuksymabem w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> we wlewie dożylnym co 2 miesiące przez 2 lata wpływa na wydłużenie PFS i czasu do kolejnego leczenia cytostatycznego u chorych, którzy uzyskali CR lub PR po immunochemioterapii pierwszej linii, w porównaniu z chorymi obserwowanymi.

#### Leczenie nawrotu lub progresji

Wskazania do leczenia nawrotu lub progresji FL są takie same jak do leczenia pierwszej linii i opierają się na kryteriach grupy Group d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF) lub British National Lymphoma (BNL).

U chorych na FL w pierwszym lub kolejnym nawrocie choroby, którzy wymagają leczenia, mamy do wyboru kilka metod postępowania: immunochemioterapię, radioimmunoterapię (RIT), rytuksymab w monoterapii oraz schematy chemioterapii stosowane u chorych na DLBCL w drugiej linii leczenia.

Na podstawie wyników badania przeprowadzonego przez European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) rekomendowanym postępowaniem u chorych, którzy uzyskali CR lub PR po leczeniu drugiej linii, jest leczenie podtrzymujące rytuksymabem w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> we wlewie dożylnym co 3 miesiące przez 2 lata.

W drugiej i kolejnych remisjach FL rekomenduje się u młodszych chorych konsolidację remisji za pomocą auto-HSCT.

Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) jest jedyną metodą terapii dającą szansę na całkowite wyleczenie.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Zevalin znakowany radioizotopem [90Y] jest wskazany w leczeniu konsolidacyjnym, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym. Korzyści stosowania produktu Zevalin po leczeniu rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią nie zostały ustalone. Zevalin znakowany radioizotopem [90Y] jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka niezziarnicznego lub pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem.

Produkt Zevalin należy stosować po wcześniejszym podaniu rytuksymabu. Schemat leczenia obejmuje dwa podania dożylnie rytuksymabu i jedno podanie roztworu produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [90Y].

Zalecana dawka radioaktywności roztworu produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [90Y] u pacjentów z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka niezziarnicznego lub pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem:

- pacjenci z liczbą płytek krwi wynoszącą  $\geq 150\ 000$  płytek/mm<sup>3</sup>: 15 MBq/kg mc
- pacjenci z liczbą płytek krwi 100 000-150 000 płytek/mm<sup>3</sup>: 11 MBq/kg

Maksymalna dawka nie może przekraczać 1200 MBq.

Leczenie konsolidacyjne, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym pacjenci z liczbą płytek krwi wynoszącą  $\geq 150\ 000$  płytek/mm<sup>3</sup>: 15 MBq/kg, do maksymalnej dawki 1200 MBq.

## Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z uzyskanymi opiniami ekspertów, jako technologie alternatywne przyjęto substancje czynne: rytuksymab i bendamustyna.

## Skuteczność kliniczna

Na podstawie danych z raportu AOTM-OT-0389 (leczenie konsolidacyjne, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym)

„Do analizy klinicznej włączono jedno randomizowane niezależne badanie kliniczne III fazy (FIT) porównujące leczenie konsolidacyjne z zastosowaniem ibrytumomabu tiuksetanu z brakiem leczenia oraz cztery badania II fazy bez grupy kontrolnej.

W badaniu FIT u pacjentów, u których po chemioterapii indukcyjnej zastosowano ibrytumomab tiuksetan w leczeniu konsolidacyjnym zaobserwowano w porównaniu do pacjentów, którzy nie otrzymali dalszego leczenia po chemioterapii indukcyjnej:

- statystycznie istotne dłuższe przeżycie wolne od progresji (PFS) - różnica w PFS nie osiągnęła jednak istotności statystycznej w następujących subpopulacjach pacjentów:
  - przyjmujących w chemioterapii I linii schemat CHOP-like, fludarabinę, rytuksymab;
  - u pacjentów z niskim ryzykiem FLIPI, u pacjentów z wysokim ryzykiem FLIPI.
- statystycznie istotny większy odsetek poprawy odpowiedzi na leczenie (PR → CR/CRu)
- wydłużenie czasu do następnego leczenia, choć odsetek odpowiedzi na leczenie II linii był porównywalny.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym pacjentów (OS) ani wpływu leczenia konsolidacyjnego z ibrytumomabem tiuksetanu na jakość życia pacjentów.

W badaniach II fazy bez grupy kontrolnej zaobserwowano wzrost odsetka pacjentów z CR po zastosowaniu terapii ibrytumomabem tiuksetanem.”

Informacje z raportu [REDACTED] (AOTM-DS-430-07-2011):

„W ramach systematycznego przeszukania odnaleziono 3 przeglądy systematyczne dotyczące oceny efektywności klinicznej radioimmunoterapii z wykorzystaniem ibrytumomabu tiuksetanu u pacjentów z grudkowym chłoniakiem nieziarniczym. Odnalezione opracowania opublikowano stosunkowo dawno. Pomimo zbliżonego okresu przeszukania, odnalezione przeglądy systematyczne różniły się znacznie liczbą badań włączonych do analizy, co wynikało z różnych kryteriów włączenia dotyczących metodyki badań klinicznych włączanych do danego przeglądu. Wnioski przedstawione przez autorów odnalezionych przeglądów systematycznych są spójne. Opierają się przede wszystkim na wynikach jednego badania RCT (Witzig 2002a). W odniesieniu do ocenianej populacji docelowej, autorzy konkludują, że ibrytumomab tiuksetanu może stanowić skuteczną opcję terapeutyczną u pacjentów z nieziarniczym chłoniakiem grudkowym, w szczególności u pacjentów w fazie nawrotu lub opornych na wcześniejsze terapie, w tym rytuksymab. Terapia ibrytumomabem tiuksetanu pozwala uzyskać wysoki odsetek odpowiedzi ogółem, który waha się od 67% do 83%.

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej włączono do analizy także jedno randomizowane badanie kliniczne (opisane w 3 publikacjach) oraz trzy badania bez grupy kontrolnej. W jedynym uwzględnionym w analizie badaniu RCT (Witzig 2002a) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii ibrytumomabem tiuksetanu względem terapii rytuksymabem. W 3 pracach bez grupy kontrolnej oceniano natomiast skuteczność i bezpieczeństwo terapii ibrytumomabem tiuksetanu u pacjentów leczonych wcześniej rytuksymabem z nawrotem lub opornością na stosowane wcześniej terapie.

Na podstawie wyników badania Witzig 2002a wykazano, iż zastosowanie terapii ibrytumomabem tiuksetanem po premedykacji rytuksymabem w porównaniu do monoterapii rytuksymabem u pacjentów nieleczonych wcześniej rytuksymabem, z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem nieziarniczym grudkowym zwiększa istotnie statystycznie prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie ogółem (RB=1,55 [1,22; 2,05]). NNT wynosi 3,30 [2,20; 7,27], co oznacza, że stosując u 4 pacjentów ibrytumomab tiuksetan zamiast rytuksymabu, dodatkowo u jednej z nich można uzyskać odpowiedź na leczenie. Rozpoznanie chłoniaka grudkowego potwierdzone w badaniu histologicznym jest istotnym czynnikiem prognostycznym zwiększającym prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem ibrytumomabu tiuksetanu.

W odniesieniu do takich punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności, jak czas trwania odpowiedzi na leczenie, czas do wystąpienia progresji choroby oraz czas do następnej terapii w badaniu Witzig 2002a, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, aczkolwiek zaobserwowano trend wskazujący na przewagę terapii ibrytumomabem tiuksetanem nad monoterapią rytuksymabem w odniesieniu do czasu do wystąpienia progresji (15,0 vs 10,2 miesiący;  $p=0,07$ ), czasu trwania odpowiedzi (16,7 vs 11,2 miesiący;  $p=0,44$ ), czasu trwania odpowiedzi u pacjentów z CR/CRu (26,4 vs 8,5 miesiący;  $p=0,055$ ) oraz czasu do następnej terapii przeciwnowotworowej (21,1 vs 13,8 miesiący;  $p=0,27$ ). Należy zaznaczyć, iż badanie nie zostało zaprojektowane w celu wykrycia istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w tym zakresie.

Na podstawie wyników 3 badań klinicznych bez grupy kontrolnej, w których uczestniczyło łącznie 110 pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie FL poddanych uprzednio terapii rytuksymabem, wykazano, iż zastosowanie terapii ibrytumomabem tiuksetanem po premedykacji rytuksymabem pozwala uzyskać odpowiedź na leczenie u od 70% do 85% pacjentów, zaś odpowiedź całkowitą od 15% do 70%. Najniższy wskaźniki odpowiedzi całkowitej odnotowano u pacjentów z chłoniakiem grudkowym po nieskutecznej terapii rytuksymabem (brak odpowiedzi na leczenie lub czas do progresji krótszy niż 6 miesiący), aczkolwiek u 94% tych chorych stwierdzono zmniejszenie rozmiaru guza. Wyższe wskaźniki odpowiedzi na leczenie notowano u pacjentów z guzem <5 cm, o mniejszej liczbie wcześniejszych terapii, z niskim lub umiarkowanym ryzykiem według wskaźnika rokowniczego FLIPI, a statystycznie istotny wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie u pacjentów z oznaczalnymi komórkami B w krwi obwodowej względem pacjentów z nieoznaczalnymi komórkami B w krwi obwodowej.

U pacjentów opornych na terapię rytuksymabem leczonych ibrytumomabem tiuksetanem mediana czasu do progresji choroby wynosi 6,8 miesiąca, zaś w podgrupie pacjentów z krótkotrwałą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie mediana ta jest nieco wyższa i wynosi 8,7 miesiąca. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła od 5,4 miesiący do 11,5 miesiąca w zależności od podgrupy analizowanych pacjentów, a najdłuższy czas trwania odpowiedzi na leczenie uzyskano dla subpopulacji z krótkotrwałą odpowiedzią (do 6 miesięcy) na wcześniejszą terapię rytuksymabem. Mediana przeżycia wolnego od progresji, w okresie obserwacji wynoszącym 6,5 miesiąca (mediana) wynosiła 9,6 miesiąca.

Zastosowanie ibrytumomabu tiuksetanu pozwala na istotną statystycznie poprawę jakości życia mierzonej za pomocą skali FACT-G w porównaniu do wartości wyjściowych.”

#### Aktualizacja raportów AOTM-OT-0389 i AOTM-DS-430-07-2011

W trakcie przeprowadzonego aktualizującego wyszukiwania odnaleziono jedną publikację, spełniającą kryteria włączenia do przeglądu, opisującą wyniki 7,3 letniego follow-up badania FIT (Morschhauser 2013), dotyczącą zastosowania ibrytumomabu tiuksetanu w leczeniu konsolidacyjnym, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym. Nie odnaleziono natomiast nowych dowodów naukowych dla zastosowania ibrytumomabu tiuksetanu w populacji pacjentów z oporną/nawrotową postacią FL, które spełniłyby kryteria włączenia do niniejszego raportu.

W 7,3 letnim follow-up badania FIT u pacjentów, u których po chemioterapii indukcyjnej zastosowano ibrytumomab tiuksetan w leczeniu konsolidacyjnym zaobserwowano w porównaniu do pacjentów, którzy nie otrzymali dalszego leczenia po chemioterapii indukcyjnej:

- statystycznie istotne dłuższe przeżycie wolne od progresji (PFS):

- w populacji ogólnej pacjentów (HR 0,47 (0,37; 0,60),  $p < 0,001$ ); estymowany 8-letni PFS wyniósł 41% w grupie ibrytumomabu w porównaniu do 22% w grupie kontrolnej;

- w podziale na subpopulacje w zależności od odpowiedzi po I linii leczenia: CR/CRu (HR 0,61 (0,43; 0,88),  $p = 0,008$ ), PR (HR 0,38 (0,27; 0,52),  $p < 0,001$ );

- w zależności od rodzaju chemioterapii zastosowanej w I linii tj. po: chlorambucilu (HR 0,33 (0,15; 0,75),  $p = 0,008$ ), CVP (HR 0,48 (0,31; 0,75),  $p = 0,001$ ), CHOP (HR 0,46 (0,30; 0,70),  $p < 0,001$ ), CHOP-like (HR 0,57 (0,30; 1,09),  $p = 0,090$ ), skali FLIPI tj.  $\leq 1$  (HR 0,51 (0,37; 0,69),  $p < 0,001$ ) i 2 (HR 0,51 (0,33; 0,90),  $p = 0,003$ ).

- wydłużenie czasu do następnego leczenia 8,1 roku w grupie IBR vs 3,0 lata w grupie kontrolnej (HR 0,47 (0,36; 0,61),  $p < 0,001$ ).

Różnica w PFS nie osiągnęła istotności statystycznej w następujących subpopulacjach: u pacjentów przyjmujących w chemioterapii I linii fludarabinę, rytuksymab oraz u pacjentów z wysokim ryzykiem FLIPI.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym (OS) pomiędzy obiema grupami (HR 0,82, (95% CI, 0,50; 1,37);  $p = 0,45$ ). W trakcie trwania badania zmarło 60 pacjentów, 28 w grupie ibrytumomabu (8-letni OS, 84%) i 32 w grupie kontrolnej (8-letni OS, 81%).

U 45 pacjentów (22 w grupie ibrytumomabu i 23 w grupie kontrolnej) nastąpiła transformacja do rozlanego chłoniaka z dużych komórek B. W grupie kontrolnej progresja wystąpiła u 148 pacjentów (73%), a w grupie ibrytumomabu u 115 pacjentów (56%).

Większość pacjentów w obu grupach, jako terapię drugiego rzutu otrzymało rytuksymab w monoterapii lub w skojarzeniach (ibrytumomab,  $n = 73$  [63%], grupa kontrolna,  $n = 107$  [72%]). Autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych zostało wykonane u 19 pacjentów (17%) w grupie ibrytumomabu i 34 pacjentów (23%) w grupie kontrolnej. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie drugiego rzutu wyniósł 81% w grupie ibrytumomabu (59% CR/CRu i 22% PR) i 79% w grupie kontrolnej (61% CR/CRu i 18% PR).

## **Skuteczność praktyczna**

Nie analizowano skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

## **Bezpieczeństwo stosowania**

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi leku u pacjentów otrzymujących Zevalin po premedykacji rytuksymabem były trombocytopenia, leukocytopenia, neutropenia, niedokrwistość, zakażenia, gorączka, nudności, astenia, dreszcze, wybroczyny i zmęczenie.

Najpoważniejsze działania niepożądane leku występujące u pacjentów otrzymujących Zevalin po premedykacji rytuksymabem to: ciężka i przedłużona cytopenia, zakażenia, krwotok przy trombocytopenii, ciężkie reakcje śluzówkowo-skórne, zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa.

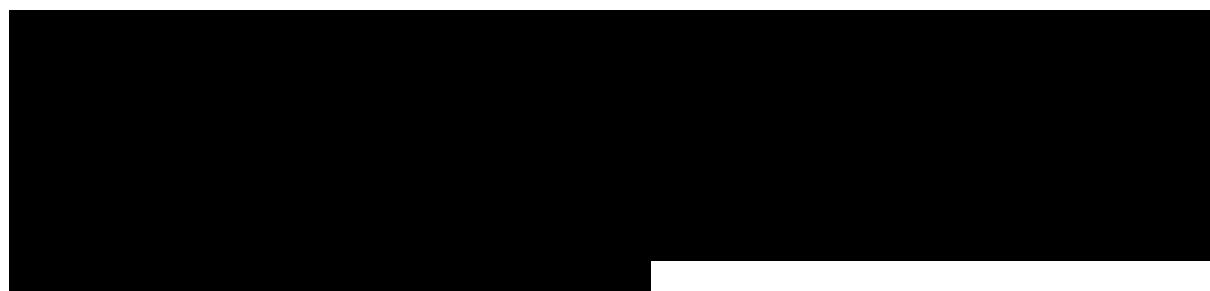
Zgony zgłaszano dla wszystkich następujących poważnych działań niepożądanych leku. Zgłoszenia te pochodziły z badań klinicznych lub z nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu na skutek: zakażenia, sepsy, zapalenia płuc, zespołu mielodysplastycznego/ostrej białaczki szpikowej, niedokrwistości, pancytopenii, krwotoku przy trombocytopenii, krwotoku śródczaszkowego przy trombocytopenii, reakcji śluzówkowo-skórnych, w tym zespół Stevensa-Johnsona.

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa na stronach EMA oraz URPL.

Na stronie FDA znajdują się informacje o możliwym wystąpieniu cytopenii oraz nowotworów wtórnych. Odnaleziono jedno ostrzeżenie dotyczące bezpieczeństwa odnośnie produktu leczniczego Zevalin® na stronie FDA. Ostrzeżenie dotyczyło obserwowanych, podczas nadzoru po wprowadzeniu produktu Zevalin® do obrotu, ciężkich reakcji skórnych i śluzówkowo-skórnych, które w niektórych przypadkach zakończyły się zgonem.

## **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Analizę ekonomiczną dla ibrytumorabum tiuksetanu (IBR) stosowanego w leczeniu chorych na chłoniaki grudek zakwalifikowane do kodów ICD-10 C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9 przeprowadzono w porównaniu z aktywnymi, refundowanymi w danym wskazaniu komparatorami wskazanymi przez ekspertów klinicznych – rytuksymabem i bendamustyną. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego oraz horyzont czasowy zgodnym z czasem stosowania poszczególnych terapii. W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne, różniące oceniane technologie medyczne: koszt stosowania leków, koszt premedykacji tj. rytuksymab stosowany dodatkowo podczas terapii IBR, koszt podania leków, koszt monitorowania stanu pacjenta w programie lekowym.



Wyniki otrzymane w niniejszej analizie są zbliżone do wyników przedstawionych w publikacji Jurczak 2007 dotyczącej oceny terapii ibrytumorabem tiuksetanem w leczeniu chorych na chłoniaki

grudkowe po niepowodzeniu leczenia rytuksymabem w warunkach polskiej praktyki klinicznej. Tym samym wykazano wiarygodność zewnętrzną przeprowadzonej analizy ekonomicznej dla leku Zevalin.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

W przypadku wydania negatywnej decyzji odnośnie dalszego finansowania ibrytumomabu tiuksetanu w ramach chemioterapii niestandardowej obecnie ponoszone koszty mogą zostać zastąpione kosztami schematów leczenia rytuksymabem lub bendamustyną. Oszacowane koszty leczenia rytuksymabem wahają się od 34 do 101 tys. zł w zależności od schematu, koszty leczenia bendamustyną to 26 tys. zł, a koszty leczenia z wykorzystaniem ibrytumomabu tiuksetanu to 76 tys. zł. Należy mieć na uwadze, że w przypadku pacjentów wnioskujących o chemioterapię niestandardową, standardowe metody leczenia mogą być niewskazane, w szczególności pacjenci mogą nie spełniać kryteriów włączenia do programów leczenia chłoniaków grudkowych z wykorzystaniem rytuksymabu lub bendamustyny.

Koszty leczenia ibrytumomabem tiuksetanu jednego pacjenta wynoszą 76 tys. zł, trzech 229 tys. zł, sześciu 457 tys. zł, a pięćdziesięciu 3,81 mln zł.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56), produkty lecznicze zawierające ibrytumomab tiuksetanu nie są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach wykazu leków refundowanych. Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ ibrytumomab tiuksetanu jest natomiast finansowany w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

W latach 2011-2014 liczba pacjentów leczonych ibrytumomabem tiuksetanu wahała się od jednego do trzech rocznie. Wartość refundowanego leku dla cyklu wynosiła średnio 56 tys. zł.

Należy podkreślić, że zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Zevalin, odnalezionymi badaniami ibrytumomab tiuksetanu podawany jest łącznie z rytuksymabem. Z kolei rytuksymab w rozpoznaniach C82 finansowany jest w ramach programu lekowego „LECZENIE CHŁONIAKÓW ZŁOŚLIWYCH (ICD-10 C.82, C.83)”, który nie przewiduje podawania go z ibrytumomabem tiuksetanu. Biorąc pod uwagę fakt, że rytuksymab finansowany jest w ICD 10 C82 w ramach programu lekowego nie może być on finansowany w tym samym kodzie ICD 10 w ramach chemioterapii niestandardowej. Wynika to z definicji świadczenia "chemioterapia niestandardowa" - chemioterapia niestandardowa jest procedurą podania leku w terapii nowotworów realizowaną z wykorzystaniem substancji, które nie znajdują się w wykazie substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów określonych w przepisach wydanych na podstawie art. 31d ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych w zakresie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego lub znajdując się w wymienionym wykazie substancji czynnych będą stosowane poza przyporządkowanym im tam kodem ICD-10 (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 stycznia 2010 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz.U.2010.5.29)).

Powyższy problem związany z finansowaniem całej procedury RIT (ibrytumomabu tiuksetanu + rytuksymab) podkreślał jeden z ankietowanych przez AOTM ekspertów.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 12 rekomendacji klinicznych, w tym 7 pozytywnych (National Comprehensive Cancer Network NCCN 2014, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej PTOK 2013, European Society for Medical Oncology ESMO 2011, British Committee for Standards in Haematology BCSH 2011, Italian Society of Hematology ISH 2010, Cancer Care Ontario CCO 2006 i The Cancer Council Australia/Australian Cancer Network CCA/ACN 2005) i 2 negatywne (Prescrire International 2006 i 2005). W pozostałych dwóch rekomendacjach (National Cancer Institute NCI 2014 i Alberta Health Services AHS 2013), jedynie wymieniono oceniany lek bez sformułowania zalecenia.



Ponadto odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych (3 rekomendacje SMC 2008, 2007, 2005; HAS 2004, AWMSG 2009). Dwie rekomendacje negatywne Scottish Medicines Consortium SMC 2007 i SMC 2005 (z uwagi na braki lub niską wiarygodność przedstawionych analiz) oraz jedną pozytywną HAS 2004. W pozostałych przypadkach producent nie złożył odpowiedniego wniosku (SMC 2008, AWMSG2009).

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 10.06.2014 r. (znak: MZ-PLA-460-19199-118/DJ/14), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie Ibrytumomabu tiuksetanu we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD 10: C82; C82.0; C82.1; C82.7 i C82.9, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 220/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie ibrytumomabu tiuksetanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C82; C82.0; C82.1; C82.2; C82.7; C82.9; realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

### **Piśmiennictwo:**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 220/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie ibrytumomabu tiuksetanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C82; C82.0; C82.1; C82.2; C82.7; C82.9; realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Raport nr: AOTM-OT-431-19/2014. Ibrytumomab tiuksetan we wskazaniach ICD 10: C82; C82.0; C82.1; C82.7 i C82.9 chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy) - Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.