



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Ibrytumomab tiuksetan**  
**we wskazaniach ICD 10: C82; C82.0; C82.1; C82.7**  
**i C82.9**

**chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy)**  
**- Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii**  
**niestandardowej**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-19/2014

Warszawa, 6 lipca 2014 r.

### KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców: Roche Polska Sp. z o.o. i Astellas Pharma Polska

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Roche Polska Sp. z o.o. i Astellas Pharma Polska 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. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmioty w interesie których dokonano wyłączenia jawności:** Roche Polska Sp. z o.o. i Astellas Pharma Polska

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

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

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

---

**Zastosowane skróty:**

AML	Ostra białaczka szpikowa (Acute Myeloid Leukemia)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych (Agency for Health Technology Assessment in Poland)
CHOP	Cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon (Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin, Vincristine, Prednisone)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego (Summary of Product Characteristics)
CI	Przedział ufności (Confidence Interval)
CR	Odpowiedź całkowita (Complete Response)
CRu	Niepotwierdzona odpowiedź całkowita (unconfirmed Complete Response)
CVP	Cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon (Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone)
DLBCL	Chłoniak rozlany z dużych komórek B (Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FL	Chłoniak grudkowy (Follicular Lymphoma)
FLIPI	Międzynarodowy indeks prognostyczny dla chłoniaka grudkowego (Follicular Lymphoma International Prognostic Index)
IBR	Ibrytumomab tiuksetan
MDS	Zespół mielodysplastyczny (Myelodysplastic Syndrome)
MZ	Minister Zdrowia (Ministry of Health)
N	Liczba pacjentów ogółem
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia (National Health Fund)
ORR	Odpowiedź na leczenie ogółem (Overall Response Rate)
OS	Całkowity czas przeżycia (Overall Survival)
p	Wartość p (p-value)
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna (Positron Emission Tomography)
PFS	Czas wolny od progresji (Progression-Free Survival)
PICO	Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne (Population, Intervention, Comparator, Outcome)
PR	Odpowiedź częściowa (Partial Response)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (Randomized Controlled Trial)
RIT	Radioimmunoterapia (Radioimmunotherapy)
RR	Ryzyko względne (Relative Risk)
SMC	Scottish Medicines Consortium
TK	Tomografia komputerowa (Computed Tomography)
TTNT	Czas do następnej terapii przeciwnowotworowej (Time To Next anticancer Treatment)
URPL	Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	Badanie ultrasonograficzne (Ultrasonography)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)

## Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu .....	6
2. Problem decyzyjny .....	9
2.1. Problem zdrowotny.....	9
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia .....	12
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej .....	13
2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli.....	13
2.2.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	13
2.3. Interwencje oceniane i komparatory .....	13
2.3.1. Interwencje .....	13
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne.....	13
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane .....	15
2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena.....	15
2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie .....	15
2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną. ....	15
2.3.2. Komparatory .....	19
2.3.2.1. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	20
3. Opinie ekspertów.....	23
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej .....	26
4.1. Rekomendacje kliniczne .....	26
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	31
4.3. Podsumowanie rekomendacji .....	31
5. Finansowanie ze środków publicznych .....	33
5.1. Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce .....	33
5.2. Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce.....	34
5.3. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach.....	35
6. Wskazanie dowodów naukowych.....	36
6.1. Analiza kliniczna.....	36
6.1.1. Metodologia aktualizacji analizy klinicznej .....	36
6.1.2. Wyniki analizy klinicznej .....	36
6.1.2.1. Opracowania wtórne .....	36
6.1.2.2. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych.....	38
6.1.2.2.1. Skuteczność Zevalinu w leczeniu konsolidacyjnym, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym - informacje z raportu AOTM-OT-389	38
6.1.2.2.1. Informacje z raportu AOTM-DS-430-07-2011 (ibrytumomab tiuksetanu w leczeniu pacjentów z opornym na leczenie lub nawrotowym grudkowym chłoniakiem nieziarnicznym nieleczeni rytuksymabem).....	43
6.1.2.2.2. Informacje z raportu AOTM-DS-430-07-2011 (ibrytumomab tiuksetanu w leczeniu pacjentów z opornym na leczenie lub nawrotowym grudkowym chłoniakiem nieziarnicznym po niepowodzeniu leczeniu rytuksymabem) .....	46
6.1.2.2.1. Aktualizacja analiz klinicznych .....	50

---

6.1.2.3. Bezpieczeństwo .....	54
6.1.2.3.1. Bezpieczeństwo stosowania ibrytumomabu tiuksetanu po leczeniu konsolidacyjnym, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym.....	55
6.1.2.3.1. Bezpieczeństwo stosowania ibrytumomabu tiuksetanu u pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, nieleczonych wcześniej rytuksymabem.....	57
6.1.2.3.2. Bezpieczeństwo stosowania ibrytumomabu tiuksetanu u pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, leczonych wcześniej rytuksymabem.....	59
6.2. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.....	62
6.3. Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia .....	67
7. Podsumowanie .....	69
7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich .....	69
7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	69
8. Piśmiennictwo.....	74
9. Załączniki.....	75
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	75
9.2. Schemat PRISMA – etapy selekcji badań.....	76

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 10.06.2014 r. MZ-PLA-460-19199-118/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Ibrytumomab tiuksetanu we wskazaniach ICD 10: C82; C82.0; C82.1; C82.7 i C82.9 - chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy).

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne, na zlecenie osoby uprawnionej, oraz ich naprawy, o których mowa w ustawie o refundacji
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych (program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej)
- leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych dostępnych w aptece na receptę
- programów lekowych określonych w przepisach ustawy o refundacji
- leków stosowanych w chemioterapii określonych w przepisach ustawy o refundacji
- leków nieposiadających pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.14)), pod warunkiem że w stosunku do tych leków wydano decyzję o objęciu refundacją na podstawie ustawy o refundacji
- środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, sprowadzonych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 29a ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia, pod warunkiem, że w stosunku do tych środków wydano decyzję o objęciu refundacją na podstawie ustawy o refundacji

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- 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

---

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy

---

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Nie dotyczy

---

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

---

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

---

Wnioskowana technologia medyczna:

Ibrytumomab tiuksetanu

---

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

ICD 10: C82; C82.0; C82.1; C82.7 i C82.9 - chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy)

---

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

---

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii (produkty lecznicze zawierające irynotekan refundowane zgodnie z aktualnym obwieszczeniem):

Spectrum Pharmaceuticals B.V.

Prins Bernhardplein 200

1097 JB Amsterdam

Holandia

Źródło: Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, stan na dzień 1 stycznia 2014 r. <http://www.urpl.gov.pl/aktualnosci/informacja-prezesa-urzedu-z-dnia-25-marca-2014-r-w-sprawie-urzedowego-wykazu-produktow-leczniczych>, ChPL Zevalin

*Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:*

**Rytuksymab**

Roche Registration Ltd.

**Bendamustyna**

Astellas Pharma GmbH

Źródło: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2014/45/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/45/akt.pdf)



## 2. Problem decyzyjny

**Problem decyzyjny:** zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu leczenia chemioterapii niestandardowej: podanie ibrytomomabu tiuksetanu we wskazaniach ICD 10: C82; C82.0; C82.1; C82.7 i C82.9 - chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy).

**Tryb zlecenia:** art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

### Dodatkowe informacje:

Pismo z dnia 10.06.2014 znak: MZ-PLA-460-19199-118/DJ/14 zlecające przeprowadzenie oceny jako termin wydania rekomendacji wskazywało dzień **30 czerwca 2014 r.**

Biorąc pod uwagę bardzo krótki termin wyznaczony przez Ministerstwo, Agencja wystąpiła do MZ z prośbą o rozważenie możliwości przedłużenia czasu wydania rekomendacji Prezesa. W odpowiedzi (MZ-PLA-460-16761-337/KK/14) Ministerstwo wskazało nowy termin zakończenia oceny na dzień **15 lipca 2014 r.** Swoje stanowisko MZ podtrzymało pismem z dnia 3.07.2014 r. znak: MZ-PLA-460-19199-119/DJ/14.

Źródło: korespondencja MZ

### 2.1. Problem zdrowotny

**ICD-10:** C82; C82.0; C82.1; C82.7 i C82.9

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 postaci chłoniaka nieziarniczego guzkowego

C82.9 chłoniak nieziarniczny guzkowy, nieokreślony.

#### **Definicja**

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 jąderkami). 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 nacieki o charakterze grudkowym.

#### **Epidemiologia**

Chłoniak grudkowy jest drugim [po chłoniaku rozlanym z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*)] pod względem częstości występowania chłoniakiem nie-Hodgkina (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*) obserwowanym w Stanach Zjednoczonych i Europie Zachodniej. Stanowi około 20% wszystkich NHL i 70% chłoniaków indolentnych (powolnych) z roczną zapadalnością wynoszącą 3–5 przypadków na 100 000 osób na rok. W Polsce FL rozpoznawany jest rzadziej. Mediana wieku przy rozpoznaniu wynosi 60 lat, nieznacznie częściej chorują kobiety niż mężczyźni (1,7:1).

#### **Etiologia i patogeneza**

Chłoniak grudkowy wywodzi się z klonalnej komórki B pochodzącej z ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. Charakterystycznym zaburzeniem genetycznym obserwowanym u 80–90% chorych jest obecność nabytej translokacji t(14;18) (q32;q21), w wyniku której dochodzi do przeniesienia fragmentu chromosomu zawierającego gen BCL2 (18q21.3) w region genu kodującego łańcuch ciężki immunoglobulin (IGH — 14q32.33). W wyniku tej rearanżacji dochodzi do niekontrolowanej aktywacji BCL2 i nadprodukcji antyapoptotycznego białka BCL2. Wydaje się jednak, że sama obecność t(14;18) nie jest wystarczająca dla powstania FL, wykazano bowiem jej występowanie również u osób zdrowych, choć znaczenie tego zjawiska nie jest do końca znane.

## Obraz kliniczny

Głównym objawem klinicznym FL jest limfadenopatia, najczęściej bezobjawowa. Węzły chłonne powiększają się zazwyczaj powoli, są niebolesne, skóra nad nimi pozostaje niezmienną, rozmiarami przekraczają średnicę 2 cm i wykazują tendencję do zrastania się w pakiety.

Często stwierdza się zajęcie innych narządów limfatycznych, na przykład śledziony czy pierścienia Waldeyera, rzadziej natomiast narządów pozalimfatycznych, takich jak skóra, przewód pokarmowy (głównie dwunastnica), przydatki oka, piersi, jądra. Większość chorych w momencie rozpoznania ma zaawansowaną chorobę w stopniu III lub IV według skali Ann Arbor, a jedynie 1/3 chorych jest w stadium zaawansowania I–II. W przypadku FL, podobnie jak w innych powolnych NHL, objawy ogólne występują rzadko, zwykle w okresie progresji lub znacznego zaawansowania choroby, a także w przebiegu transformacji FL w DLBCL.

U 60–70% chorych dochodzi do nacieku chłoniaka w szpiku kostnym (BM, *bone marrow*).

W późniejszych fazach choroby komórki chłoniakowe mogą być obecne we krwi obwodowej. Oprócz zwiększonej leukocytozy zajęcie szpiku kostnego może objawiać się niedokrwistością i małopłytkowością z wyparcia.

## Diagnostyka

Ostateczne rozpoznanie FL opiera się na badaniu histopatologicznym węzła chłonnego (lub rzadziej zmiany pozawęzłowej) rozszerzonym o badania immunohistochemiczne. Immunofenotypowo komórki FL charakteryzują się ekspresją sIg (IgM, IgD, IgG lub rzadko IgA), CD19, CD20, CD22, CD79a, CD10, BCL2 (85–90% przypadków) i BCL6. Barwienia w kierunku CD5, CD43 i IRF4/MUM1 są z reguły ujemne. Należy podkreślić, że FL G3, a zwłaszcza 3B, może być CD10–i BCL2–, przy zachowanej ekspresji BCL6, ale w takich przypadkach zwykle antygen IRF4/MUM1 jest dodatni.

W wyjątkowych przypadkach, kiedy dostęp do węzła chłonnego jest utrudniony, można rozpoznać FL na podstawie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC), ale tylko w połączeniu z badaniami immunofenotypowymi, reakcją łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) w celu oceny rearanżacji IGHV i TCR oraz badaniem fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) w kierunku obecności typowych translokacji. Na podstawie BAC nie można określić stopnia histologicznego FL.

## Ocena stopnia zaawansowania

Rozpoznanie histopatologiczne FL musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według skali Ann Arbor i czynników rokowniczych wchodzących w zakres Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (FLIPI, Follicular Lymphoma International Prognostic Index).

Tabela 1. Zaawansowanie kliniczne chłoniaków nieziarnicznych wg klasyfikacji Ann Arbor

Stopień	Charakterystyka
I	zajęcie 1 grupy węzłów chłonnych
II	zajęcie $\geq 2$ grup węzłów chłonnych po jednej stronie przepony
III	zajęcie $\geq 2$ grup węzłów chłonnych po obu stronach przepony
IV	zajęcie szpiku lub rozległe zajęcie narządu pozalimfatycznego

dodatkowo:  
A – objawy ogólne nieobecne  
B – obecne objawy ogólne: gorączka ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) bez uchwytnej przyczyny, poty nocne lub utrata  $>10\%$  masy ciała w ciągu ostatnich 6 miesięcy  
E – zlokalizowane zajęcie pozawęzłowe – stadium IE, IIE, IIIE  
Śledziona jest traktowana jak węzły chłonne.

Badania obrazowe umożliwiają wykrycie węzłowych i pozawęzłowych lokalizacji FL niedostępnych w badaniu przedmiotowym. Do badań tych zaliczają się: tomografia komputerowa (KT) klatki piersiowej  $\pm$  szyi (głównie w celu określenia rozległości miejscowego nacieku), jamy brzusznej i miednicy; rezonans magnetyczny (MR, *magnetic resonance*), który jest badaniem z wyboru przy różnicowaniu zmian w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN); badania endoskopowe, które wykonuje się w przypadku podejrzenia zmian w obrębie przewodu pokarmowego lub układu oddechowego. Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) może pomóc u chorych ze zlokalizowanym FL w wykluczeniu innych ognisk chłoniaka lub — jeśli zachodzi takie podejrzenie — w wykryciu jego

transformacji (nie zastępuje badania histopatologicznego). Ponadto w każdym przypadku należy wykonać mielogram i trepanobiopsję szpiku, morfologię krwi obwodowej z rozmazem, badania biochemiczne wydolności wątroby i nerek, badania aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, lactate dehydrogenase), stężenia  $\beta_2$ -mikroglobuliny, proteinogram i immunoelektroforezę, odczyn Coombsa, badania wirusologiczne w kierunku wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV, hepatitis B virus) i typu C (HCV, hepatitis C virus), ludzkiego wirusa upośledzenia odporności (HIV, human immunodeficiency virus), USG serca u chorych przed planowanym leczeniem antracyklinami.

W wybranych przypadkach należy wykonać badania cytogenetyczne i molekularne.

### Czynniki rokownicze

Na podstawie analiz retrospektywnych, których punktem końcowym było całkowite przeżycie (OS, overall survival), dla pacjentów z FL opracowano wskaźnik rokowniczy FLIPI. Z kolei w 2009 roku opublikowano indeks FLIPI2 oparty na wynikach badań prospektywnych, w których większość chorych leczono rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab i których punktem końcowym był czas wolny od progresji choroby (PFS, *progression free survival*).

Tabela 2. Międzynarodowe wskaźniki rokownicze chłoniaka grudkowego FLIPI oraz FLIPI2

Czynnik ryzyka	
FLIPI	FLIPI2
Wiek > 60 lat	Wiek > 60 lat
Hemoglobina < 12 g/dl	Hemoglobina < 12 g/dl
Stadium zaawansowania > II	Zajęcie szpiku kostnego
LDH w surowicy > górnej granicy normy	$\beta_2$ -mikroglobulina > górnej granicy normy
Liczba zajętych okolic węzłowych > 4	Węzły chłonne > 6 cm
FLIPI	FLIPI2
Niskie (0–1 czynników), 5-letni OS =91%, 10-letni OS =71%	Niskie (0 czynników), 5-letni OS =98%, 5-letni PFS =79%
Pośrednie (2 czynniki), 5-letni OS =77%, 10-letni OS =51%	Pośrednie (1–2 czynniki), 5-letni OS =88%, 5-letni PFS =51%
Wysokie ( $\geq 3$ czynników), 5-letni OS =53%, 10-letni OS =36%	Wysokie (3–5 czynników), 5-letni OS =77%, 5-letni PFS =19%

### Leczenie i cele leczenia

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. 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 przez większość badaczy, w tym National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 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 rytuksymacie 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 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 lub PR

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.

Źródła: PTOK 2013, [REDACTED]

### 2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Chłoniak grudkowy jest nowotworem o wieloletnim przebiegu, postępującym powoli, z okresami remisji i nawrotów/progresji. Medianę OS w analizach historycznych określono na 8 – 10 lat, ale wprowadzenie do leczenia rytuksymabu znacząco wydłużyło przeżycie chorych. Rokowanie zależy od grupy ryzyka według FLIPI/FLIPI2, a przebieg kliniczny choroby jest heterogenny (tab. 30). U niektórych pacjentów szybko dochodzi do istotnej progresji chłoniaka lub transformacji z odsetkiem zgonów w ciągu 2 lat od rozpoznania sięgającym 15%, podczas gdy inni przeżywają dekady bez konieczności podejmowania leczenia. Wyleczenie FL jest w świetle obecnej wiedzy niemal niemożliwe w stadiach bardziej zaawansowanych, będących naturalnymi i nieuchronnymi etapami choroby.

Źródła: PTOK 2013

Zgodnie z uzyskanymi stanowiskami eksperckimi zarówno przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita albo częściowa), przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia (trwałe albo przejściowe) następują w przypadku niepowodzenia leczenia chłoniaka grudkowego.

Źródło: stanowisko eksperta [REDACTED]

## 2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

### 2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Zdaniem eksperta ( ) przedmiotowa technologia jest technologią ratującą życie i prowadzącą do pełnego wyzdrowienia, ratującą życie i prowadzącą do poprawy stanu zdrowia, zapobiegającą przedwczesnemu zgonowi, poprawiającą jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość. W przypadku leczenia pierwszej linii – uzyskanie remisji, a następnie leczenie podtrzymujące, prowadzi u większości chorych do długotrwałego przebiegu bezobjawowego, czyli stanu równoznacznego z wyzdrowieniem, chociaż w części przypadków – przemijającym. W przypadku leczenia choroby nawrotowej i opornej, leczenie podtrzymujące lub konsolidacja z zastosowaniem radioimmunoterapii, prowadzi do długotrwałej remisji i poprawy jakości życia.

wskazał na względnie dużą istotność wnioskowanej technologii medycznej, „na co wpływa w równej mierze jej skuteczność i brak finansowania alternatywnych metod leczenia”.

Źródło: stanowisko eksperta

### 2.2.2. Liczebność populacji wnioskowanej

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

**Tabela 3. Liczba zachorowań – pacjenci z rozpoznaniem wg ICD-10: C82 chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy).**

Liczba zachorowań dla rozpoznania	2009		2010		2011	
	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni
chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy)	170	126	181	162	196	114

Źródło: Raporty Centrum Onkologii w Warszawie <http://85.128.14.124/km> (dostęp 20.06.2014 r.)

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie eksperta odnośnie liczebności populacji wnioskowanej.

**Tabela 4. Oszacowania ekspertów dotyczące liczebności populacji docelowej.**

Wskaźnik		
Zapadalność	310 przypadków w 2011 r. <a href="http://onkologia.org.pl/raporty/">http://onkologia.org.pl/raporty/</a>	6% chłoniaków (wg rejestru Patologów – ponad 15 000 zarejestrowanych przypadków w latach 2004-2006) – ok. 400 nowych przypadków rocznie
Chorobowość	ok. 1 600 (oszacowanie własne)	-
Liczba pacjentów, u których można zastosować ocenianą technologię w ciągu roku	ok. 20-50 (oszacowanie własne)	40-50 chorych rocznie

Źródło: stanowisko eksperta

## 2.3. Interwencje oceniane i komparatory

### 2.3.1. Interwencje

#### 2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

W poniższej tabeli zebrano podstawowe informacje dotyczące zagadnień rejestracyjnych przedmiotowej technologii (na podstawie ChPL produktu Zevalin podmiot odpowiedzialny Spectrum Pharmaceuticals B.V.).

Tabela 5. Interwencje oceniane

<b>Substancja czynna</b>	ibrytumomab tiuksetanu
<b>Kod ATC</b>	V10XX02
<b>Grupa farmakoterapeutyczna</b>	Różne terapeutyczne produkty radiofarmaceutyczne
<b>Dawka DDD wg WHO</b>	brak
<b>Postać farmaceutyczna</b>	zestaw do sporządzania produktu radiofarmaceutycznego do infuzji
<b>Droga podania</b>	dożylna
<b>Dawkowanie na podstawie ChPL</b>	<p>Produkt Zevalin należy stosować po wcześniejszym podaniu rytuksymabu.</p> <p>Schemat leczenia obejmuje dwa podania dożylnie rytuksymabu i jedno podanie roztworu produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [<sup>90</sup>Y]:</p> <p>Dzień 1.: infuzja dożylna 250 mg/m<sup>2</sup> rytuksymabu.</p> <p>Dzień 7. lub 8. lub 9.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- infuzja dożylna 250 mg/m<sup>2</sup> rytuksymabu krótko (w ciągu 4 godzin) przed podaniem roztworu produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [<sup>90</sup>Y].</li> <li>- 10-minutowa infuzja dożylna roztworu produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [<sup>90</sup>Y].</li> </ul> <p>Zalecana dawka radioaktywności roztworu produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [<sup>90</sup>Y] to:</p> <p>Leczenie pacjentów z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka nieziarnicznego lub pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z liczbą płytek krwi wynoszącą ≥ 150 000 płytek/mm<sup>3</sup>: 15 MBq/kg mc</li> <li>- pacjenci z liczbą płytek krwi 100 000-150 000 płytek/mm<sup>3</sup>: 11 MBq/kg</li> </ul> <p>Maksymalna dawka nie może przekraczać 1200 MBq.</p> <p>Leczenie konsolidacyjne, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym pacjenci z liczbą płytek krwi wynoszącą ≥ 150 000 płytek/mm<sup>3</sup>: 15 MBq/kg, do maksymalnej dawki 1200 MBq</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z liczbą płytek krwi mniejszą niż 150 000 płytek/mm.</li> </ul> <p>Wielokrotne stosowanie produktu: obecnie brak danych dotyczących ponownego leczenia produktem Zevalin znakowanym radioizotopem [<sup>90</sup>Y].</p>
<b>Status leku sierocego</b>	brak
<b>Procedura rejestracyjna</b>	Centralna (EMA)
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia</b>	<p>EMA</p> <p>Pozwolenie nr EU/1/03/264/001</p> <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 stycznia 2004 r.</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 stycznia 2009 r.</p> <p>FDA</p> <p>19 luty 2002 r.</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- nadwrażliwość na ibrytumomab tiuksetan, chlorek itru lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</li> <li>- nadwrażliwość na rytuksymab lub inne białka pochodzenia mysiego.</li> <li>- ciąża i laktacja</li> </ul>
<b>Inne</b>	<p>Zevalin znakowany radioizotopem [<sup>90</sup>Y] powinien otrzymywać, stosować i podawać wyłącznie wykwalifikowany personel a jego przygotowanie musi odbywać się zgodnie z wymogami w zakresie bezpieczeństwa radiologicznego i jakości farmaceutycznej</p>

**Należy w tym miejscu podkreślić że lek podawany jest łącznie z innym lekiem tj. z rytuksymabem. ChPL oraz wyniki badań nie zakładają innego stosowania ibrytumomabu tiuksetanu.**

Źródło: ChPL Zevalin,

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>,  
[http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (dostęp 23.06.2014 r.)

### 2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Zevalin znakowany radioizotopem [<sup>90</sup>Y] 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 [<sup>90</sup>Y] jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka nieziarniczego lub pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem.

Źródło: ChPL Zevalin

### 2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: **podanie ibrytumomabu tiuksetanu we wskazaniach 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 postaci chłoniaka nieziarniczego guzkowego**

**C82.9 chłoniak nieziarniczny guzkowy, nieokreślony.**

Źródło: korespondencja MZ

### 2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Przedmiotowy produkt leczniczy może być stosowany w zarejestrowanych wskazaniach. Zostały one wymienione w pkt. 2.3.1.2 niniejszego opracowania.

Źródło: ChPL Zevalin

### 2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Produkt leczniczy zawierający substancję czynną ibrytumomab tiuksetanu tj. Zevalin był już przedmiotem prac AOTM w zleconym obecnie wskazaniu.

Tabela 6. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie AOTM dotyczące ibrytumomabu tiuksetanu

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie medyczne	Stanowisko RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
<b>Wnioskowane wskazanie</b>			
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 40/2011 z dnia 23 maja 2011 r. (art. 31 e)</p> <p>Rekomendacja nr 30/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 23 maja 2011 r. (art. 31 e)</p>	<p>Leczenie konsolidacyjne, po indukcji remisji, wcześniej <b>nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym (C82)</b></p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa <b>za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego</b> (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie konsolidacyjne, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zevalin (ibritumomab tiuksetan)” z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> W opinii Rady Konsultacyjnej do oceny ibrytumomabu (Zevalin) w leczeniu konsolidacyjnym, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym konieczne są dalsze badania. W jedynym dotąd opublikowanym badaniu z randomizacją, terapię ibrytumomabem (stosowanym w połączeniu z rytuksymabem) porównano z brakiem leczenia konsolidacyjnego. W badaniu tym nie wykazano korzystnego wpływu terapii ibrytumomabem na przeżycie całkowite ani na jakość życia pacjentów. Aktualny stan dowodów naukowych nie pozwala stwierdzić, czy w analizowanym wskazaniu oceniana terapia wykazuje przewagę nad aktualną praktyką kliniczną, tj. podtrzymującą terapią rytuksymabem, wskazuje natomiast na znaczne ryzyko działań niepożądanych, między innymi ostrego uszkodzenia szpiku kostnego. Koszt ocenianego świadczenia jest porównywalny do aktualnego standardu (2-letniej, podtrzymującej terapii rytuksymabem), ponadto zidentyfikowano liczne negatywne rekomendacje dotyczące finansowania ibrytumomabu ze środków publicznych w innych krajach.</p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej</b> „leczenie konsolidacyjne, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zevalin (ibritumomab tiuksetan)”, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Nie jest znana metoda umożliwiająca trwałe wyleczenie chłoniaka grudkowego. Leczenie konsolidacyjne przyczynia się do poprawy jakości życia w uzyskanej remisji po I rzucie terapii indukcyjnej oraz stanowi szansę na eradykację wykrywalnej lub niewykrywalnej choroby resztkowej. Natomiast leczenie podtrzymujące rytuksymabem ma na celu utrzymanie remisji oraz opóźnienie progresji choroby. W jedynym opublikowanym badaniu z randomizacją, dotyczącym przedmiotowej technologii, nie wykazano korzystnego wpływu terapii na przeżycie całkowite i jakość życia pacjentów. Podnoszone w szeregu doniesień znaczne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz liczne negatywne rekomendacje dotyczące finansowania ibrytumomabu tiuksetanu w innych krajach, uzasadniają potrzebę zachowania daleko idącej ostrożności odnośnie finansowania przedmiotowej technologii ze środków publicznych.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 235/2013 z dnia 4 listopada 2013 r. (art. 31 a-c)</p> <p>Rekomendacja nr 158/2013 z dnia 4 listopada 2013 r. (art. 31 a-c)</p>	<p>chłoniaki nieziarnicze <b>oporne na dotychczasowe leczenie lub nawrotowe (C82)</b></p>	<p>Rada Przejrzystości <b>nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej</b> „zastosowanie znakowanych radioizotopowo przeciwciał monoklonalnych w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze”, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.</p> <p>Natomiast, Rada Przejrzystości <b>rekomenduje finansowanie tej technologii w chłoniakach grudkowych opornych na dotychczasowe leczenie lub nawrotowych, w ramach trybu ambulatoryjnego w leczeniu szpitalnym lub chemioterapii niestandardowej.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej</b> „zastosowanie znakowanych radioizotopowo przeciwciał monoklonalnych w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze”, jako świadczenia gwarantowanego do realizacji w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.</p> <p>Prezes Agencji <b>rekomenduje zakwalifikowanie wnioskowanego świadczenia opieki zdrowotnej do finansowania w leczeniu chorych na chłoniaki grudkowe oporne na dotychczasowe leczenie lub nawrotowe, w leczeniu</b></p>



Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie medyczne	Stanowisko RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
		<p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Jest to nowoczesne leczenie, pozwalające na precyzyjne umiejscowienie radioizotopu, skutecznie niszczącego komórki B, z których zbudowany jest chłoniak. Badania średniej jakości wskazują, że terapia ibrytumomabem tiuksetanem pozwala na uzyskanie odpowiedzi u 70% do 85% pacjentów z chłoniakiem grudkowym, zaś odpowiedzi całkowitej u 15% do 70% chorych. Zastosowanie ibrytumomabu tiuksetanu pozwala na istotną statystycznie poprawę jakości życia. Leczenie może mieć charakter ambulatoryjny, czym różni się od chemioterapii.</p> <p>Terapia charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należą uszkodzenie szpiku, czasem znacznym, ale najczęściej o charakterze przejściowym.</p> <p>Koszt leczenia w ramach radioimmunoterapii, oszacowany na poziomie blisko 39 tys. zł na pacjenta, jest zbliżony do innych programów lekowych w ocenianym wskazaniu (rytuksymab oraz bendamustyna), ale należy wziąć pod uwagę konieczność jednoczesnego zastosowania dwóch dawek rytuksymabu (mniejszych niż w monoterapii).</p> <p>Stosowanie leku rekomenduje 7 międzynarodowych organizacji medycznych oraz Polska Unia Onkologii, jedynie opinia Prescrire jest negatywna.</p> <p>Spośród 5 opinii ekspertów klinicznych AOTM jedna jest niejednoznaczna, zaś 4 - pozytywne.</p>	<p>szpitalnym (w ramach trybu ambulatoryjnego).</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji</b></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie przedmiotowej technologii w leczeniu chorych na chłoniaki grudkowe odporne na dotychczasowe leczenie lub nawrotowe, wyłącznie w leczeniu szpitalnym, w ramach trybu ambulatoryjnego.</p> <p>Powyższe związane jest z faktem, że warunki realizacji świadczenia wymagają specjalistycznego zaplecza, co nie jest możliwe do spełnienia w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.</p> <p>Wnioskowana technologia pozwala na precyzyjne lokowanie radioizotopu, skutecznie niszczącego komórki B, z których zbudowany jest chłoniak. Na podstawie wyników jedyne badania RCT Witzig 2002 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 nieziarnicznym grudkowym, zwiększa istotnie statystycznie prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie ogółem (RB=1,55 [1,22; 2,05]). Badania bez grupy kontrolnej wskazują, że terapia ibrytumomabem tiuksetanem pozwala na uzyskanie odpowiedzi u 70% do 85%, zaś odpowiedzi całkowitej u 15% do 70% pacjentów z chłoniakiem grudkowym, leczonych wcześniej rytuksymabem. Zastosowanie ibrytumomabu tiuksetanu pozwala ponadto na istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów, a leczenie może mieć charakter ambulatoryjny.</p> <p>Należy mieć jednocześnie na uwadze możliwe poważne działania niepożądane związane z ekspozycją na <sup>90</sup>Y, takie jak podwyższone ryzyko ciężkiej długotrwałej cytopenii oraz zespołu mielodysplastycznego lub innych złośliwych zespołów nowotworowych szpiku (informacja Agencji ds. Żywności i Leków w USA - 2013).</p> <p>Wnioskowana technologia jest rekomendowana przez ekspertów klinicznych oraz międzynarodowe i polskie towarzystwa naukowe.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie medyczne	Stanowisko RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
<b>C83 i C85</b>			
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 231/2013 z dnia 28 października 2013 r.</p> <p>Rekomendacja nr 155/2013 z dnia 28 października 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p>C83.8 i C85.7</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: ibritumomab tiuksetanu (Zevalin) w zakresie kodów ICD-10: C83.8 i C85.7.</p> <p><b>Uzasadnienie</b> Ibritumomab tiuksetanu jest technologią medyczną stosowaną według wskazań rejestracyjnych 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.</p> <p>Dostępne badania kliniczne potwierdzające użyteczność ibritumomabu tiuksetanu w chłoniakach objętych rozpoznaniem C83.8 i C85.7 są niskiej jakości (w większości jednoramienne badania obserwacyjne) a wnioskowanie na ich podstawie o jego skuteczności i bezpieczeństwie jest ograniczone. Rekomendacje kliniczne wskazują na małą ilość dowodów naukowych dotyczących stosowania ibritumomabu u pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi, innymi niż grudkowy. Ponadto istnieją wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa leczenia ibritumomabem tiuksetanu, związane z podwyższonym ryzykiem ciężkiej długotrwałej cytopenii oraz zespołu mielodysplastycznego lub innych złośliwych zespołów nowotworowych szpiku, w wyniku ekspozycji na 90Y (informacja FDA - 2013).</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia: ibritumomab tiuksetanu (Zevalin) w zakresie kodów ICD-10: C83.8 i C85.7.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia ibritumomabu tiuksetanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD 10: C83.8 i C85.7.</p> <p>Ibritumomab tiuksetanu jest technologią medyczną stosowaną według wskazań rejestracyjnych 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.</p> <p>Dostępne badania kliniczne potwierdzające użyteczność ibritumomabu tiuksetanu w chłoniakach objętych rozpoznaniem C83.8 i C85.7 są niskiej jakości (w większości jednoramienne badania obserwacyjne) a wnioskowanie na ich podstawie o jego skuteczności i bezpieczeństwie jest ograniczone. Rekomendacje kliniczne również wskazują na małą ilość dowodów naukowych dotyczących stosowania ibritumomabu u pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi, innymi niż grudkowy. Ponadto istnieją wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa leczenia ibritumomabem tiuksetanu, związane z podwyższonym ryzykiem 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).</p>

Źródło: www.aotm.gov.pl

### 2.3.2. Komparatory

W trakcie prac nad niniejszym opracowaniem Agencja wystąpiła do 13 ekspertów z prośbą o przekazanie swojej opinii. Do dnia 5.07.2014 r. otrzymano dwie pełne opinie [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE] oraz częściowe stanowisko prof. dr hab. n med. D Wołowca dla zastosowania ibrytumomabu tiuksetanu u chorych na chłoniaki nieziarnicze grudkowe z postacią oporną/nawrotową. Prof. podtrzymał swoje stanowisko wyrażone w trakcie prac nad raportem AOTM-DS-430-07-2011. Zostanie ono przypomniane w poniższej tabeli.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: chłoniaku grudkowym w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej może zastąpić wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- W leczeniu indukcyjnym: immunochemioterapia R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednison) lub R-CHOP (R-CVP + doksorubicyna)</li> <li>- W leczeniu podtrzymującym: rytuksymab 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. co 2-3 m-ce do 24 m-cy</li> <li>- W leczeniu postaci nawrotowych i opornych: bendamustyna 90 mg/m<sup>2</sup> i.v. dz. 1 i 2 co 28 dni oraz inne, niestosowane w indukcji programy chemioterapii</li> </ul>	<p>W leczeniu podtrzymującym: rytuksymab</p> <p>W leczeniu drugiej i kolejnych linii: bendamustyna</p>	<p>W leczeniu podtrzymującym nie ma zamiennika dla rytuksymabu.</p> <p>W leczeniu postaci nawrotowych i opornych: bendamustyna lub inne programy chemioterapii</p>	<p>w leczeniu podtrzymującym: rytuksymab.</p> <p>W leczeniu drugiej linii: reindukcja remisji z zastosowaniem immunochemioterapii, następnie autotransplantacja komórek krwiotwórczych, następnie leczenie podtrzymujące, alternatywnie: radioimmunoterapia (ibrytumomab)</p>	<p>Leczenie podtrzymujące: rytuksymab.</p> <p>W leczeniu drugiej linii: reindukcja remisji z zastosowaniem immunochemioterapii, następnie autotransplantacja komórek krwiotwórczych, następnie leczenie podtrzymujące, alternatywnie: radioimmunoterapia (ibrytumomab tiuksetanu)</p>
[REDAKTOWANE]	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) monoterapia z Ibrutinibem lub Idelalisibem</li> <li>2) immunochemioterapia Bendamustyna - Rituximab – Idelalisib z następnym leczeniem podtrzymującym</li> <li>3) Lenalidomid z Rituximabem</li> </ol>	<p>Radioimmunoterapia jest podawana jednokrotnie, jest niewątpliwie najtańszą z możliwych opcji terapeutycznych. Całkowity koszt procedury radioimmunoterapii z Ibitumomabem sprzężonym z izotopem Itru i poprzedzających ją 2 dawek Rituximabu (250 mg/m<sup>2</sup>) jest porównywalny:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- do 2 lat leczenia podtrzymującego z Rituximabem lub Immunochemioterapii Bendamustyny z Rituximabem (6 cykli) bez leczenia podtrzymującego.</li> <li>- do 2-3 miesięcy stosowania lenalidomidu</li> <li>- prawdopodobnie do 1-2 miesięcy stosowania Ibrutinibu czy Idelalisibu.</li> </ul> <p>Nie ma badań porównujących skuteczność</p>	<p>Postępowanie paliatywne – podawanie sterydów/ opieka hospicyjna</p>	<p>Allogeniczny przeszczep komórek hemopoetycznych po wcześniejszym leczeniu II rzutu (możliwy u &lt; 20% chorych)</p> <p>Bendamustyna – Rituximab - Idelalisib</p> <p>Monoterapia z Ibrutinibem lub Idelalisibem</p> <p>Autologiczny przeszczep komórek hemopoetycznych po wcześniejszym leczeniu</p>	<p>Procedury przeszczepowe (allo i ASCT)</p> <p>Bendamustyna w monoterapii, w ramach nowo – powstałego programu lekowego na podstawie pierwotnej rejestracji leku z przed lat (nikt obecnie nie stosuje już Bendamustyny bez skojarzenia z innymi lekami).</p>

		radioimmunoterapii z inhibitorami kinazy Brutona czy IP3, sądze jednak, że biorąc pod uwagę relatywnie niski koszt radioimmunoterapii (leczenie podawane jest 1x, a nie powtarzane co miesiąc), w interesie NFZ byłoby usilne zabieganie o powszechne zastosowanie tej metody leczenia, poprzez włączenie jej do katalogu lub stworzenie programu lekowego.		II rzutu (możliwy u ok 30% chorych)	
Prof dr hab n med D. Wołowiec (informacje dla chłoniaka nieziarniczego grudkowego postaci opornej/nawrotowej)	Obecnie leczenie standardowe I linii chłoniaków grudkowych B-komórkowych (B-FL) polega na podawaniu immunochemioterapii wg protokołu R-COP (rytuksymab, cyklofosamid, winkrystyna i prednizon) lub R-CHOP (jw. + adriamycyna). W przypadkach opornych na leczenie lub wczesnonawrotowych pacjentom proponuje się udział w próbach klinicznych lub stosuje się schematy alternatywne, najczęściej na bazie analogów puryn (kladrybina lub fludarabina+rituksymab±cyklofosamid lub cyklofosamid z deksametazonem lub cyklofosamid z mitoksantronem lub kladrybinę) bądź bendamustynę z rituksymabem	W polskiej praktyce klinicznej u pacjentów z grudkowym B-komórkowym chłoniakiem nieziarnicznym opornym na standardowe leczenie z rytuksymabem lub we wczesnej wznowie stosowane są schematy wymienione w kolumnie 1.	-	-	-

Źródło: stanowisko eksperta [redacted], Prof dr hab n med D. Wołowiec

### 2.3.2.1. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Stanowiska i rekomendacje dotyczące chłoniaków nieziarnicznych grudkowych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych**

Dokumenty Nr i data wydania	Produkt lecniczy	Wskazanie medyczne	Stanowisko/opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 9/2012 z dnia 27 lutego 2012  Rekomendacja nr 7/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 27 lutego 2012 r. (art. 31 e)	rytuksymab (Mabthera®)	chłoniaki nieziarnicze	Rada uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego „Leczenie chłoniaków nieziarnicznych przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (Mabthera®)”  <ul style="list-style-type: none"> <li>Rytuksymab w monoterapii u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii.</li> </ul> Rada uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego „Leczenie chłoniaków nieziarnicznych przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (Mabthera®)”: <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania przy wykorzystaniu produktu leczniczego Mabthera® (rytuksymab)</li> </ul>	Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie chłoniaków nieziarnicznych przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab)” w monoterapii u chorych w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii, realizowanego w ramach programu zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”.  Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej „Leczenie chłoniaków nieziarnicznych przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab)”: <ul style="list-style-type: none"> <li>u wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania, w skojarzeniu z chemioterapią;</li> <li>jako terapii podtrzymującej po co najmniej II linii leczenia indukcyjnego u dorosłych chorych;</li> </ul>

Dokumenty Nr i data wydania	Produkt lecniczy	Wskazanie medyczne	Stanowisko/opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
			<p>w skojarzeniu z chemioterapią.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leczenie podtrzymujące po co najmniej II linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe.</li> <li>- Leczenie chorych na chłoniaka nieziarnicznego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 przy zastosowaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP.</li> </ul>	<p>- u chorych na chłoniaka nieziarnicznego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP realizowanych w ramach programu zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 119 i 120/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 107/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. (art. 31 e)</p>	<p>MabThera (rytuksymab)</p>	<p>ICD-10: C82, C83</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego MabThera (rituximabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 2 fiol. po 10 ml, kod EAN: 5909990418817 we wskazaniu [REDAKTOWANE] w ramach istniejącej grupy limitowej. [REDAKTOWANE]</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10: C82, C83)”.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 284/2013 r. (art. 40)</p>	<p>Myocet (Doxorubicin)</p>	<p>chłoniaki (kod ICD-10: C81-C85)</p>	<p>Rada Przejrzystości wydaje pozytywną opinię dot. stosowania preparatu Myocet (doxorubicin), EAN 5909990213559, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. w leczeniu chłoniaków, w przypadku współistnienia następujących czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych: łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF=40-50%, umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej, ciężka arytmia komorowa, przebyta w przeszłości terapia doksorubicyną konwencjonalną, z wykorzystaniem dawki łącznej <math>\geq 200</math> mg/m<sup>2</sup>, z uwzględnieniem wymienionych w zleceniu przeciwwskazań.</p>	<p>-</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 224/2013 z dnia 22 lipca 2013 r. (art. 40)</p>	<p>gemcytabina</p>	<p>C82</p>	<p>Rada Przejrzystości wyraża pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją we wskazaniach pozarejestrycyjnych leków zawierających substancję czynną gemcytabinę, stosowanych w chemioterapii, wymienionych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-18966-2/DJ/13. Rada proponuje ograniczenie refundacji do populacji chorych z nawrotami choroby po standardowej chemoterapii lub z opornością na leczenie standardowe oraz ograniczenie czasowe refundacji na okres 2 lat, a następnie ponowną weryfikację wskazań na podstawie dostępnych dowodów naukowych oraz pełnej analizy efektywności kosztowej interwencji.</p>	<p>-</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Produkt lecniczy	Wskazanie medyczne	Stanowisko/opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47 i 48/2013 z dnia 25 lutego 2013 r.  Rekomendacja nr 29/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. (art. 35)	Levact (bendamustyna)	Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarnicznych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 85, C 88.0)	Rada uważa za zasadne finansowanie produktu lecniczego: Levact (bendamustinum hydrochloridum) w ramach programu lekowego „Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarnicznych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 85, C 88.0)”, wydawanego pacjentom bezpłatnie, w ramach odrębnej grupy limitowej. Rada uważa za zasadne ustalenie mechanizmu podziału ryzyka bardziej opłacalnego dla płatnika publicznego.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Levact (bendamustyna), proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, w opakowaniach: 5 fiolek po 25 mg - kod EAN 5909990802210 oraz 5 fiolek po 100 mg - kod EAN 5909990802234 w ramach programu lekowego: „Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarnicznych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD- 10 C 82, C 85, C 88.0)”


Źródło: [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl)

### 3. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad niniejszym opracowaniem Agencja wystąpiła do 13 ekspertów z prośbą o przekazanie swojej opinii. Do dnia 5.07.2014 r. otrzymano dwie pełne opinie od [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE] oraz częściowe stanowisko prof. dr hab. n med. D Wołowca dla zastosowania ibrytumomabu tiuksetanu u chorych na chłoniaki nieziarnicze grudkowe z postacią oporną/nawrotową Prof. podtrzymał swoje stanowisko wyrażone w trakcie prac nad raportem AOTM-DS-430-07-2011.

**Tabela 9. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania ibrytumomabu tiuksetanu w leczeniu u chorych na chłoniaki nieziarnicze guzkowe**

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Prof dr hab n med D. Wołowiec	Ibrytumomab tiuksetanu winien być finansowany ze środków publicznych u chorych na chłoniaki nieziarnicze grudkowe u chorych z postacią oporną/nawrotową z uwagi na jego dużą skuteczność oraz akceptowalną toksyczność, wykazaną w dotychczas opublikowanych badaniach II i III fazy, co szczegółowo omówiłem z opinii sporządzonej na zlecenie AOTM w dniu 3.6.2013.	Skuteczność leczenia konsolidacyjnego po indukcji remisji wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym (follicular lymphoma, FL) została oceniona w badaniach Morschhauser i wsp. (J. Clin.Oncol.2013; 31: 1977-1983). Autorzy ci wykazali, że czas przeżycia wolnego od progresji pacjentów otrzymujących konsolidację remisji tym lekiem jest istotnie dłuższy niż chorzy którzy tej konsolidacji nie otrzymali. Obserwowano jednak większą częstość wtórnych zespołów mielodysplastycznych i ostrych białaczek szpikowych. Nie wykazano wpływu konsolidacji Ibrytumomabem tiuksetanu na całkowite przeżycie. Należy jednak podkreślić, że nie ma obecnie publikacji bezpośrednio porównujących skuteczność konsolidacji ibrytumomabem tiuksetanu u chorych na FL, u których leczeniem I linii uzyskano odpowiedź, ze skutecznością leczenia podtrzymującego rytuksymabem (np.badanie PRIMA; Lancet 2011; 377: 42-51). Ponieważ rytuksymab w leczeniu podtrzymującym FL po leczeniu I linii został właśnie wprowadzony do koszyka świadczeń gwarantowanych finansowanych ze środków publicznych, uważam za przedwczesne wprowadzenie do tego koszyka innej kosztownej i wymagającej wyspecjalizowanego zaplecza techniczno-laboratoryjnego technologii o nie udowodnionej wyższości. Wydaje mi się celowe poczekanie na publikację prowadzonych obecnie badań bezpośrednio porównujących skuteczność konsolidacji remisji wnioskowanym lekiem z podtrzymywaniem za pomocą rytuksymabu.	-
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ibrytumomab tiuksetanu wykazuje obiektywną aktywność w przypadkach choroby odpornej na uprzednie leczenie systemowe zawierające rytuksymab</li> <li>- zastosowanie brytumomabu tiuksetanu jako leczenia konsolidującego po uzyskaniu częściowej lub całkowitej (w tym niepotwierdzonej) remisji wiąże się z wydłużeniem czasu wolnego od progresji choroby i czasu do następnego leczenia w porównaniu do obserwacji bez leczenia konsolidującego.</li> </ul>	relacja efektu terapeutycznego do efektu toksycznego nie jest przekonująco pozytywna	Sądzę, że dostępność ibrytumomabu tiuksetanu w indywidualnych przypadkach powinna być utrzymana, w szczególności w przypadkach oporności na immunochemioterapię z zastosowaniem rytuksymabu. W leczeniu konsolidującym remisję, zastosowanie ibrytumomabu tiuksetanu nie byłoby celowe ze względu na obecnie obowiązujący standard leczenia podtrzymującego rytuksymabem, które jest bardziej skuteczne w kategoriach czasu wolnego od progresji.

	<p>Radioimmunoterapia jest jedną z 2 zarejestrowanych metod leczenia chłoniaka grudkowego, opornego na Rituximab, dostępną (choć jedynie formalnie) dla Polskich Chorych.</p> <p><b><u>Pomimo podobnych pism i opinii składanych przy wcześniejszych okazjach, formalnej rekomendacji AOTM. NFZ ze względu na swe wewnętrzne przepisy nie finansuje procedury radioimmunoterapii</u></b> (tzn wyraża zgodę na finansowanie Ibritumomabu i Y90, nie wyraża zgody na finansowanie Rituximabu – niezbędnego elementu tej procedury, tłumacząc to przepisem zabraniającym finansowanie w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej leku który jest już finansowany w ramach programu lekowego. Program lekowy leczenia chłoniaka grudkowego Rituximabem, nie przewiduje z kolei procedury radioimmunoterapii, pozwalając go stosować jedynie w skojarzeniu z chemioterapią co 3 tygodnie lub w leczeniu podtrzymującym co 3 miesiące). Z kolei Bendamustynę, można stosować jedynie w monoterapii (dostępna w ramach nowo stworzonego programu lekowego), zgodnie z jej kryterium rejestracyjnym z przed lat, co jest o wiele mniej skuteczne od kojarzenia jej z innymi lekami, jak to się robi obecnie w Europie czy USA . Inne zarejestrowane w tym wskazaniu leki nie są finansowane w katalogu świadczeń, nie są również dostępne (z mocy ustawy która uniemożliwia staranie się o refundację leków zarejestrowanych po 31 grudnia 2012 roku) w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.</p>		<p>Odnoszę wrażenie, że opinie AOTM mają ograniczony wpływ na politykę lekową NFZ, która u chorych z chłoniakami, w sposób rżący odbiega od obecnie stosowanych standardów na świecie. Przedłużenie rekomendacji w jej obecnym kształcie jest „grą pozorów”, która jedynie stwarza wrażenie możliwości leczenia, których w praktyce nie ma.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Poniżej zostanie przytoczone stanowisko własne prof. dr hab. n med. D. Wołowca dla zastosowania ibrytumomabu tiuksetanu u pacjentów z chłoniakami nieziarnicznymi grudkowymi z postacią oporną/nawrotową uzyskane w trakcie prac nad raportem AOTM–DS–430-07-2011 (listopad 2013 r.).

„Opublikowane dotychczas badania wykazały dużą skuteczność leku <sup>90</sup>Y ibritumomab tiuksetan w leczeniu drugiej i kolejnych linii pacjentów chorych na B-FL opornych na rytuksymab wykazały jego wysoka skuteczność przy akceptowalnej toksyczności. Badanie III fazy Witziga i wsp. (J Clin Oncol. 2002; 20: 2453-2463) zostało wykonane na grupie 143 chorych z opornym/nawrotowym B-FL. 73 spośród nich otrzymało ibritumomab tiuksetan znakowany <sup>90</sup>Y 0,4 mCi/kg poprzedzony dwoma podaniami rytuksymabu, pozostali natomiast 4 podania rytuksymabu. Zarówno odsetek wszystkich odpowiedzi, jak i całkowitych remisji oraz odpowiedzi trwających co najmniej 6 m-cy był istotnie wyższy u chorych otrzymujących ibritumomab tiuksetan (odpowiednio 56%, 16% i 47%). W roku 2012 opublikowano obserwacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ibritumomab tiuksetan w grupie 56 chorych na B-FL opornych na chemioterapię poprzedniej linii lub we wznowie, leczonych w latach 2006-2012 w Oddziale Hematologii Szpitala w Saragossie (Andre Campos i wsp. J. Oncol. 2012;2012:412742). Całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 94,6%, natomiast całkowitych remisji 85,7% (pacjenci ze wznową: 90%, z chorobą oporną: 3 spośród 7 osób, to jest 42,85%). Mediana OS wynosiła 63,9 mies, natomiast mediana czasu wolnego od progresji: 52,65 mies.

Według wiedzy opiniującego nie dysponujemy badaniami III linii porównującymi ibritumomab tiuksetan z innymi, poza rytuksymabem, schematami chemioterapii stosowanymi aktualnie w leczeniu opornych/wczesnonawrotowych postaci B-FL. Nie opublikowano też badań bezpośrednio porównujących długość trwania odpowiedzi i całkowite przeżycie. Zacytowane powyżej wyniki badań wskazują jednak, że stosując omawiany lek z tych wskazań można spodziewać się wyników co najmniej porównywalnych ze



schematami stosowanymi aktualnie. Zdaniem opiniującego, istotnym argumentem za finansowaniem omawianego świadczenia ze środków publicznych są względy socjoekonomiczne: scharakteryzowane wyżej wyniki leczenia uzyskuje się jednym podaniem leku w trybie chemioterapii ambulatoryjnej, poprzedzonej dwoma podaniami rituksymabu. Jest to istotna przewaga nad stosowanymi obecnie schematami leczniczymi, wymagającymi podania kilku kursów leczniczych z reguły wymagających hospitalizacji w celu realizacji chemioterapii, a także często generujących koszty wynikające z konieczności leczenia powikłań. Leczenie za pomocą leku ibritumomab tiuksetan może więc poprawić jakość życia docelowej grupy pacjentów poprzez duże prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi, a także poprzez redukcję konieczności hospitalizacji w stosunku do stosowanych obecnie z tych wskazań schematów leczniczych.

**Z tego powodu opiniujący rekomenduje objęcie świadczenia finansowaniem ze środków publicznych.”**

Źródło: stanowisko eksperta [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE] prof. dr hab. n. med.  
D. Wołowicz

## 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

### 4.1. Rekomendacje kliniczne

Ibrytumomab tiuksetanu w obu zarejestrowanych wskazaniach tj. 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 były już przedmiotem prac Agencji. Pierwsze ze wskazań oceniane było w maju 2011 r. (Zevalin® (ibrytumomab tiuksetan) w leczeniu konsolidacyjnym chłoniaka grudkowego. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej Nr: AOTM-OT-389) natomiast drugie w listopadzie 2013 r. (Zastosowanie znakowanych radioizotopowo przeciwciał monoklonalnych w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze. Raport skrócony. AOTM-DS-430-07-2011).

W niniejszym raporcie przedstawiona zostanie ich aktualizacja.

Na potrzeby aktualizacji rekomendacji klinicznych oraz przeglądów systematycznych, badań pierwotnych dotyczących postępowania terapeutycznego w chłoniaku nieziarnicznym grudkowym w dniu 16 czerwca i 4 lipca 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie w bazach informacji medycznej.

Przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji:

- Medline via PubMed,
- EMBASE via OVID,
- Cochrane Collaboration,
- organizacji i towarzystw naukowych działających w ochronie zdrowia, związanych z onkologią.

Poszukiwano wytycznych, rekomendacji oraz przeglądów systematycznych, badań pierwotnych i kierowano się następującymi kryteriami:

**Populacja:** pacjenci z chłoniakiem grudkowym (*follicular lymphoma*).

**Interwencja:** ibrytumomab tiuksetan (*ibritumomab tiuxetan*).

**Komparator:** nie ograniczono,

**Punkty końcowe:** nie ograniczono,

**Dodatkowe ograniczenia:**

Zastosowano filtry dotyczące typu publikacji dostępne w ramach przeglądarek baz danych oraz zastosowano datę odcięcia wyszukiwania na początek roku 2010.

W opracowaniu wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu dowodów naukowych, do których uzyskano dostęp.

Przy wyszukiwaniu uwzględniono tylko publikacje w języku polskim i angielskim.

Selekcja publikacji dokonywana była przez dwie osoby.

Szczegóły dotyczące przeprowadzonego wyszukiwania znajdują się w rozdziale 9.1 *Strategie wyszukiwania publikacji*.

Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia chłoniaków grudkowych

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
USA	NCI 2014	<b>Radioimmunoterapia</b> z wykorzystaniem brytumomabem tiuksetanu dostępna dla wcześniej nieleczonych i nawrotowych pacjentów bez lub z niskim zajęciem szpiku kostnego (<25%). Publikacja wymienia badania dotyczące radioimmunoterapii.
USA	NCCN 2014	<p>Wybór schematu leczenia jest silnie zindywidualizowany i zależy od wielu czynników, w tym wieku, chorób współwystępujących i dalszych możliwości terapeutycznych.</p> <p><u>I linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bendamustyna + rytuksymab (kategoria 1 – wysoka jakość dowodów naukowych, powszechny konsensus NCCN co do korzyści z terapii);</li> <li>• rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon (kategoria 1);</li> <li>• rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon (kategoria 1);</li> <li>• rytuksymab 375 mg/m<sup>2</sup> tygodniowo, 4 dawki.</li> </ul> <p><u>I linia leczenia – pacjenci starsi lub jeśli można przypuszczać, że żaden ze schematów I linii nie będzie dobrze tolerowany:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>radioimmunoterapia</b><sup>†</sup>;</li> <li>• rytuksymab 375 mg/m<sup>2</sup> tygodniowo, 4 dawki (schemat preferowany);</li> <li>• leki a kilujące (np. cyklofosfamid, chlorambucyl) + rytuksymab.</li> </ul> <p><u>Konsolidacja po I linii lub przedłużone dawkowanie (opcjonalnie):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>radioimmunoterapia</b><sup>†</sup> (kategoria 1);</li> <li>• rytuksymab 375 mg/m<sup>2</sup> co 8 tygodni, 12 dawek – pacjenci z początkowo zaawansowaną chorobą (kategoria 1);</li> <li>• rytuksymab 375 mg/m<sup>2</sup> co 8 tygodni, 4 dawki – pacjenci, u których w leczeniu indukcyjnym stosowano rytuksymab w monoterapii.</li> </ul> <p><u>II i dalsze linie leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chemioimmunoterapia jak w I linii leczenia;</li> <li>• fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron, rytuksymab (kategoria 1);</li> <li>• fludarabina + rytuksymab;</li> <li>• <b>radioimmunoterapia</b><sup>†</sup> (kategoria 1);</li> <li>• rytuksymab;</li> <li>• rytuksymab, fludarabina, mitoksantron, deksametazon;</li> <li>• inne schematy.</li> </ul> <p><u>Konsolidacja po II linii lub przedłużone dawkowanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia z użyciem wysokich dawek z auto-HSCT;</li> </ul>

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• allo-HSCT w przypadku niektórych pacjentów;</li> <li>• rytuksymab 375 mg/m<sup>2</sup> co 12 tygodni przez 2 lata (kategoria 1, opcjonalnie).</li> </ul> <p>Miejscowa radioterapia zalecana jako jedna z opcji terapeutycznych w przypadku chłoniaków grudkowych stopnia I i II (kategoria 2A lub 2B – niższa jakość dowodów naukowych, konsensus NCCN co do korzyści z terapii).</p> <p>Wszystkie rekomendacje kategorii 2A (niższa jakość dowodów naukowych, powszechny konsensus NCCN co do korzyści z terapii), jeśli nie określono inaczej.</p> <p>Zdaniem NCCN najlepszą opiekę pacjentom z nowotworami zapewniają badania kliniczne. NCCN zaleca udział w badaniach klinicznych.</p> <p>* Do terapii należy wyselekcjonować pacjentów z odpowiednim nacieczeniem komórek szpiku – z &gt;15% i &lt;25% zajęcia szp ku kostnego oraz liczbą płytek krwi &gt;100 000. U pacjentów z wcześniejszym pobraniem autologicznych komórek macierzystych, rekomendowane jest przeprowadzenie radioimmunoterapii w ośrodku wysokospecjalistycznym. Na podstawie biopsji zalecane jest oszacowanie przez patologa całkowitego odsetka elementów komórkowych i odsetka elementów komórkowych zajętych w szp ku kostnym. Zalecane są badania cytogenetyczne z/lub bez badania FISH na znane markery MDS, gdyż dane z 2010 roku sugerują trend w kierunku wzrostu ryzyka MDS związanego z leczeniem radioimmunoterapią.</p>
Polska	PTOK 2013	<p>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.</p> <p><u>Leczenie indukujące remisję</u></p> <p>Postępowaniem rekomendowanym przez większość badaczy, w tym National Comprehensive Cancer Network (NCCN), jest radykalna radioterapia obszarów pierwotnie zajętych (IF-RT, <i>involved field radiotherapy</i>) w dawce 24–30 Gy. W sytuacji kiedy toksyczność radioterapii będzie przewyższała potencjalne korzyści, zaleca się jedynie obserwację.</p> <p>Alternatywną opcją wobec IF-RT jest immunochemioterapia z IF-RT lub bez.</p> <p>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.</p> <p>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, kładrybina). Leczenie analogami puryn należy zarezerwować dla tych chorych na FL, u których procedura auto-HSCT 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.</p> <p>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.</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące po uzyskaniu CR lub PR</u></p> <p>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.</p> <p><u>Leczenie nawrotu lub progresji</u></p> <p><b>U chorych na FL w pierwszym lub kolejnym nawrocie choroby, którzy wymagają leczenia, można zastosować:</b> immunochemioterapię, radioimmunoterapię (RIT), rytuksymab w monoterapii oraz schematy chemioterapii stosowane u chorych na DLBCL w drugiej linii leczenia.</p> <p>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.</p> <p>W drugiej i kolejnych remisjach FL rekomenduje się u młodszych chorych konsolidację remisji za pomocą auto-HSCT.</p>

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i> ) jest jedyną metodą terapii dającą szansę na całkowite wyleczenie.
Alberta, Kanada	AHS 2013	Stosowana miejscowa radioterapia, rytuksymab, rytuksymab+bendamustyna, rytuksymab +cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon, rytuksymab +cyklofosfamid + winkrystyna + doksorubicyna + prednizon, chlorambucyl i fludarabina. <b>Radioimmunoterapia</b> może być finansowana w przyszłości przez AHS. Obecnie dostępna w ramach badań klinicznych.
Europa	ESMO 2011*	<b>Monoterapia przeciwciałami monoklonalnymi (rytuksymab, radioimmunoterapia)</b> lub terapia chlorambucyl + rytuksymab stanowi alternatywną metodę leczenia indukcyjnego FL (III/IV stopień zaawansowania choroby), zwłaszcza u pacjentów o niskim profilu ryzyka lub chorych, u których istnieją przeciwwskazania do bardziej intensywnej immunochemioterapii (poziom rekomendacji III, B). <b>Leczenie konsolidacyjne przy zastosowaniu radioimmunoterapii po wcześniejszej chemioterapii wydłuża PFS</b> , jednakże korzyści z zastosowania radioimmunoterapii po uprzedniej terapii rytuksymabem nie zostały w pełni potwierdzone (poziom rekomendacji I, B). <b>W przypadku nawrotu choroby radioimmunoterapia stanowi skuteczne rozwiązanie kliniczne</b> , szczególnie u starszych pacjentów ze schorzeniami współistniejącymi, u których chemioterapia jest niewskazana. W innym wypadku należy zastosować ją w leczeniu konsolidacyjnym. Rekomendacje ESMO zostały oparte na wynikach dostępnych badań klinicznych oraz odnalezionych wytycznych postępowania.
Wielka Brytania	BCSH 2011*	W leczeniu nieziarniczego chłoniaka grudkowego <b>radioimmunoterapia z zastosowaniem ibrytumomabu tiuksetanu jest wskazywana jako opcja terapeutyczna w leczeniu pacjentów z nawrotowym chłoniakiem grudkowym</b> , która powinna być rozważona w przypadku starszych pacjentów oraz tych chorych, u których wystąpiła oporność lub brak tolerancji na chemioterapię i rytuksymab. Poziom rekomendacji dla radioimmunoterapii w ocenianym wskazaniu to 2B (siła rekomendacji: 2 - słaba – weak – interwencja może być stosowana tylko u wybranych pacjentów; jakość dowodów naukowych: B – umiarkowane - moderate). Rekomendacja oparta została głównie na wynikach badań klinicznych II fazy.
Włochy	ISH 2010*	<b>Rekomendowane stosowanie ibrytumomabu tiuksetanu w monoterapii lub po chemioterapii</b> mającej na celu zmniejszenie rozmiaru guza u pacjentów z oporną na leczenie lub nawrotową postacią chłoniaka grudkowego (postać o powolnym przebiegu). Wskazuje się również, że radioimmunoterapia jest skuteczniejsza i lepiej tolerowana u pacjentów, którzy przeszli mniejszą liczbę wcześniejszych terapii. Stosowanie ibrytumomabu tiuksetanu powinno być kontrolowane i wykonywane w trakcie prób klinicznych lub monitorowane przez rejestry, w których pozostanie informacja na temat odpowiedzi na leczenie i działań niepożądanych.  Rekomendacja została oparta na wynikach opracowania wtórnego Emmanouilides 2006, w którym analizowano wyniki pacjentów uczestniczących w 4 badaniach klinicznych, w tym w jednym badaniu III fazy (łącznie 211 pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem grudkowym). Uzyskane dane wskazują, że zastosowanie ibrytumomabu tiuksetanu u pacjentów z FL podczas pierwszego nawrotu choroby w porównaniu z tymi, którzy otrzymali dwie lub więcej terapii cechuje się znacznie wyższą skutecznością (CR/CRu - 51% vs 28% oraz TTP - 15 vs 9 miesięcy, odpowiednio).  Wśród kryteriów dyskwalifikujących pacjenta z terapii ibrytumomabem tiuksetanem zalicza się w szczególności: >25% szpiku kostnego z naciekiem komórek chłoniaka, liczba płytek krwi <100 x 10 <sup>9</sup> /l, liczba granulocytów obojętnochłonnych <1,5 x 10 <sup>9</sup> /l, kobiety w ciąży lub w okresie karmienia.
Ontario, Kanada	CCO 2006*	Wytyczne dotyczą zastosowanie ibrytumomabu tiuksetanu w leczeniu chłoniaka. Stwierdzono brak dowodów naukowych o wysokim poziomie wiarygodności, które umożliwiałyby pełną odpowiedź na zadane w ramach oceny i podczas przygotowywania wytycznych pytania. Na podstawie konsensusu grupy ekspertów tworzących Hematology Disease Site Group oraz na podstawie dostępnych dowodów naukowych stwierdzono, że <b>ibrytumomab tiuksetan może stanowić opcję terapeutyczną w przypadku nawrotowego lub opornego na leczenie CD20+ chłoniaka nieziarniczego, która jednak powinna być dostępna tylko dla niektórych, wybranych grup pacjentów: chorych z grudkowych chłoniakiem nieziarnicznym, którzy są oporni na chemioterapię i rytuksymab oraz chorych z transformującym NHL opornym na co najmniej jedną chemioterapię z lub bez rytuksymabu</b> . Dostępne dowody nie potwierdzają korzyści ze stosowania ibrytumomabu tiuksetanu u pacjentów z opornym lub nawrotowym chłoniakiem grudkowym przed zastosowaniem rytuksymabu. Dozymetria nie jest konieczna przy rutynowym stosowaniu ibrytumomabu tiuksetanu. Wytyczne kanadyjskie oparto na wynikach przeglądu systematycznego Cheung 2006.
Francja	Prescrire International 2006, 2005*	Odnaleziono 2 oceny opracowane przez Prescrire International dotyczące oceny efektywności klinicznej radioimmunoterapii z wykorzystaniem ibrytumomabu tiuksetanu u pacjentów z chłoniakiem nieziarnicznym.  Ocenę oparto głównie na wynikach kontrolowanego badania klinicznego (Witzig 2002). Ibrytumomab tiuksetan istotnie poprawia odpowiedź na leczenie, jednak nie

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>wpływa na inne punkty końcowe takie jak progresja choroby.</p> <p>Oceniono, że stosowanie ibrytumomabu tiuksetanu wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia ciężkich reakcji skórnych. Przytoczono opublikowane przez FDA w 2005 roku ostrzeżenia o ciężkich, czasami śmiertelnych działaniach niepożądanych związanych z błonami śluzowymi i skórą. Ibrytumomab tiuksetan może też powodować inne działania niepożądane. Obserwowane działania niepożądane są, zdaniem Prescira, kolejnym powodem do niestosowania ibrytumomabu tiuksetanu.</p> <p>Dodatkowo przy realizacji procedury wymagany jest odpowiedni sprzęt i odpowiednio przeszkolony personel, dostępne tylko w wybranych ośrodkach, przez co dostępność do świadczenia może być ograniczona.</p> <p><b>Ibrytumomab tiuksetan charakteryzuje się niekorzystnym stosunkiem ryzyka do korzyści zdrowotnych i powinien być stosowany wyłącznie w ramach badań klinicznych.</b></p>
Australia	CCA/ACN 2005*	<p>W wytycznych australijskich dotyczących rozpoznania i leczenia chłoniaka stwierdzono, że u pacjentów spełniających określone kryteria kwalifikacji do leczenia (szczególnie &lt;25% zajęcia szp ku kostnego) <b>stosowanie radioimmunoterapii wiąże się z wyższym poziomem kontroli objawów choroby; radioimmunoterapia jest terapią preferowaną względem monoterapii rytuksymabem.</b> Rekomendację oparto na wynikach randomizowanego badania Witzig 2002 (poziom dowodów: II).</p>

\* Opis rekomendacji na podstawie raportu XXXXXXXXXX

#### 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 23 czerwca 2014 roku przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia. Użyto słów kluczowych *Zevalin* i *ibritumomab tiuxetan*. Wyszukiwanie uzupełniono o rekomendacje przywołane we wcześniejszych raportach nr AOTM-DS-430-07-2011 i AOTM-OT-389. Odnaleziono 5 rekomendacji, w tym dwie negatywne SMC 2008 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.

Tabela 11. Rekomendacje refundacyjne dla ibrytumomabu tiuksetanu znakowanego radioizotopem <sup>90</sup>Y

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
AWMSG 2009 Walia	Terapia konsolidacyjna po indukcji remisji u nieleczonych wcześniej pacjentów z chłoniakiem grudkowym.	Stosowanie ibrytumomabu tiuksetanu nie jest zalecane w ramach NHS Wales. Podmiot odpowiedzialny <b>nie złożył wniosku do AWMSG</b> . Nie było możliwe wydanie rekomendacji.
SMC 2008 Szkocja	Terapia konsolidacyjna po indukcji remisji u nieleczonych wcześniej pacjentów z chłoniakiem grudkowym.	Stosowanie ibrytumomabu tiuksetanu nie jest zalecane w ramach NHS Scotland. Podmiot odpowiedzialny <b>nie złożył wniosku do SMC</b> . Nie było możliwe wydanie rekomendacji.
SMC 2007 Szkocja ponowny wniosek	Leczeniu dorosłych pacjentów z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka nieziarniczego lub pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem.	SMC <b>nie rekomenduje</b> stosowania ibrytumomabu tiuksetanu w ocenianym wskazaniu w ramach NHS Scotland. Przedstawione przez producenta analizy ekonomiczne obarczone są zbyt dużą niepewnością.
SMC 2005 Szkocja	Leczeniu dorosłych pacjentów z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka nieziarniczego lub pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem.	SMC <b>nie rekomenduje</b> stosowania ibrytumomabu tiuksetanu w ocenianym wskazaniu w ramach NHS Scotland. Producent nie przedstawił oszacowania koszt-efektywności.
HAS 2004 Francja	Leczeniu dorosłych pacjentów z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka nieziarniczego lub pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem.	Komitet <b>rekomenduje</b> stosowanie ibrytumomabu tiuksetanu w ocenianym wskazaniu. Nieziarnicze chłoniaki grudkowe zagrażają życiu, a brak jest technologii alternatywnych. Stosowanie ocenianego leku wiąże się z umiarkowanymi korzyściami klinicznymi.

#### 4.3. Podsumowanie rekomendacji

Odnaleziono 12 rekomendacji klinicznych, w tym 7 pozytywnych (NCCN 2014, PTOK 2013, ESMO 2011, BCSH 2011, ISH 2010, CCO 2006 i CCA/ACN 2005) i 2 negatywne (Prescrire International 2006 i 2005). W pozostałych dwóch rekomendacjach (NCI 2014 i AHS 2013) jedynie wymieniono oceniany lek bez sformułowania zalecenia. Ponadto odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych, w tym dwie negatywne 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.

Tabela 12. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji

	Kraj/region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Lek wymieniany w badaniach	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	USA	NCI 2014		+		Publ kacja wymienia badania dotyczące radioimmunoterapii.
	USA	NCCN 2014	+			
	Polska	PTOK 2013	+			
	A berta, Kanada	AHS 2013		+		Radioimmunoterapia może być finansowana w przyszłości przez AHS. Obecnie dostępna w ramach badań klinicznych.

	Kraj/region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			
			Pozytywna	Lek wymieniany w badaniach	Negatywna	Uwagi
	Europa	ESMO 2011	+			
	Wielka Brytania	BCSH 2011	+			
	Włochy	ISH 2010	+			
	Ontario, Kanada	CCO 2006	+			
	Francja	Prescrire International 2006, 2005			+	
	Australia	CCA/ACN 2005	+			
Rekomendacje refundacyjne	Szkocja	SMC 2007			+	Dotyczy leczenia dorosłych pacjentów z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka nieziarniczego lub pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem.
	Szkocja	SMC 2005			+	
	Francja	HAS 2004	+			



## 5. Finansowanie ze środków publicznych

### 5.1. Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce

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. Szczegółowe informacje dotyczące refundacji ocenianej substancji w rozpoznaniu C82 wg ICD-10 przedstawiono w tabeli poniżej. 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.

Tabela 13. Liczba wniosków i zgód na terapię ibrytumomabem tiuksetanu u pacjentów z rozpoznaniem C82 wg ICD-10 oraz koszty refundacji w ramach chemioterapii niestandardowej – dane NFZ

Rok	Substancja czynna	Rozpoznanie wg ICD-10	Liczba wniosków (PESELi)	Liczba zgód (PESELi)	Wartość leku dla cyklu – zgoda [PLN]
2011	brytumomab tiuksetanu	C82.0	1 (1)	1 (1)	51 844,15
2012		C82.0	1 (1)	1 (1)	48 600,00
		C82.7	2 (2)	2 (2)	108 270,00
2013		C82.2	1 (1)	1 (1)	59 670,00
2014 pierwszy kwartał		nie sprecyzowano	1 (1)	1 (1)	59 670,00

Źródło: korespondencja NFZ

Należy w tym miejscu podkreślić, że zgodnie z ChPL Zevalin, odnalezionymi badaniami **ibrytumomab tiuksetanu podawany jest łącznie z rytuksymabem** (rytuksymab podawany jest w dniu 1., a także w dniu 7. lub 8. lub 9.). 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" ponieważ 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)). Fakt, problemów z możliwością finansowania całej procedury RIT (ibrytumomabu tiuksetanu + rytuksymab) podkreślał jeden z ankietowanych przez AOTM ekspertów [REDAKTOWANE] (szczegóły w rozdziale 3. Opinie ekspertów).

## 5.2. Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Na podstawie przekazanych opinii ekspertów klinicznych za komparatory dla ibrytumomabu tiuksetanu uznano rytuksymab i bendamustynę (patrz rozdział 2.3.2 Komparatory). 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), preparaty zawierające rytuksymab są obecnie finansowane we wskazaniu C82 w programie lekowym B.12 „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C82, C82)”, a bendamustynę w programie B.51 „Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C82, C82, C85, C88)”. Szczegółowe dane na temat finansowania, liczby pacjentów i kwot refundacji rytuksymabu i bendamustyny we wskazaniu C82 przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 14. Finansowanie rytuksymabu i bendamustyny ze środków publicznych w rozpoznaniu C82 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) [PLN]**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Program lekowy	Poziom odpłatności
Bendamustinum hydrochloridum	Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. à 25 mg	5909990802210	1115.0, Bendamustyna	1620	1701	1701	B.51 „Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICd-10 C82, C82, C85, C88)”	bezpłatne
	Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. à 100 mg	5909990802234		6480	6804	6804		
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol. à 10 ml	5909990418817	1035.0, Rituximabum	2445,01	2567,26	2567,26	B.12 „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C82, C82)”	
	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. à 50 ml	5909990418824		6112,52	6418,15	6418,15		

**Tabela 15. Liczba pacjentów i kwoty refundacji rytuksymabu i bendamustyny stosowanych w leczeniu chorych z rozpoznaniem C82 [PLN]**

Substancja czynna	2011		2012		2013		2014 – pierwszy kwartał	
	Liczba PESELI	Kwota refundacji	Liczba PESELI	Kwota refundacji	Liczba PESELI	Kwota refundacji	Liczba PESELI	Kwota refundacji
<b>Programy lekowe</b>								
Rituximabum	289	7 525 783,19	418	8 671 932,06	447	12 528 129,05	234	3 741 054,47
Bendamustinum hydrochloridum	-	-	-	-	9	54 834,18	9	98 210,85
<b>Chemioterapia standardowa</b>								
Rituximabum	2	7 846,25	2	9 470,58	-	-	-	-

Źródło: korespondencja NFZ

### **5.3. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach**

W dniu 1 lipca 2014 roku przeprowadzono wyszukiwanie informacji na temat finansowania ibrytumomabu tiuteksanu w innych krajach. Ustalono, że oceniany lek jest w 100% refundowany w Czechach. Ponadto lek jest refundowany w dwóch prowincjach Kanady, Kolumbii Brytyjskiej i Quebecu, po spełnieniu kryteriów kwalifikacyjnych.

Źródło: <http://www.drugcoverage.ca/en-ca/search-results.aspx?ID=2326>, [http://www.sukl.sk/en/servis/search/searching-on-the-database-of-medicinal-products?page\\_id=410&lie\\_nazov=zevalin&lie\\_kod=&atc\\_kod=&lie\\_rc=&atc\\_nazov=&isk\\_kod=0&drz\\_kod=&vyd\\_kod=0&org\\_kod=0&reg\\_typ\\_kod=0&in\\_kat=LEFT&ped\\_ind=ALL&ped\\_kontraind=ALL](http://www.sukl.sk/en/servis/search/searching-on-the-database-of-medicinal-products?page_id=410&lie_nazov=zevalin&lie_kod=&atc_kod=&lie_rc=&atc_nazov=&isk_kod=0&drz_kod=&vyd_kod=0&org_kod=0&reg_typ_kod=0&in_kat=LEFT&ped_ind=ALL&ped_kontraind=ALL) (dostęp 1.07.2014 r.)

## 6. Wskazanie dowodów naukowych

### 6.1. Analiza kliniczna

Ibrytumomab tiuksetanu w obu zarejestrowanych wskazaniach tj. 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 były już przedmiotem prac Agencji. Pierwsze ze wskazań oceniane było w maju 2011 r. (Zevalin® (ibrytumomab tiuksetan) w leczeniu konsolidacyjnym chłoniaka grudkowego. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej Nr: AOTM-OT-389) natomiast drugie w listopadzie 2013 r. (Zastosowanie znakowanych radioizotopowo przeciwciał monoklonalnych w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze. Raport skrócony. AOTM-DS-430-07-2011).

W niniejszym raporcie przedstawiona zostanie ich aktualizacja oraz krótkie przypomnienie poprzednich raportów.

#### 6.1.1. Metodologia aktualizacji analizy klinicznej

Informacje dotyczące metodologii przyjętej przy zbieraniu danych dotyczących zastosowania przedmiotowej substancji czynnej opisano w rozdziale 4. *Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.*

Szczegóły dotyczące przyjętego schematu PICOS zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 16. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji (opracowanie własne)

Parametry PICOS	Kryterium włączenia	Kryterium wykluczenia
<b>Populacja</b>	chorzy z rozpoznaniem chłoniaka nieziarniczego grudkowego	Populacja chorych inna niż określona w kryteriach włączenia
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ibrytumomab tiuksetanu</li> </ul>	inne niż wnioskowana technologia;
<b>Komparator</b>	dowolny	nie określono
<b>Punkty końcowe</b>	Dowolne dotyczące skuteczności klinicznej	nie określono
<b>Typ badania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>metaanalizy, przeglądy systematyczne</li> <li>w przypadku nieodnalezienia ww. opracowań wtórnych badania eksperymentalne (RCT i nRCT, badania III fazy)</li> <li>badania I i II fazy wyłącznie, gdy stanowiły najwyższy dostępny poziom dowodów naukowych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeglądy niesystematyczne</li> <li>artykuły pogładowe, opinie</li> <li>badania dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki, biochemii</li> <li>badania nieoceniające skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej</li> <li>opisy przypadków</li> </ul>
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w językach: angielskim, polskim</li> <li>badania na ludziach</li> <li>data odcięcia wyszukiwania rok 2011 w przypadku konsolidacji po indukcji remisji i po listopadzie 2013 w przypadku postaci opornych i nawrotowych.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w innych językach niż podane w kryteriach włączenia</li> <li>badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych, <i>in vitro</i> bądź liniach komórkowych</li> <li>abstrakty konferencyjne</li> </ul>

#### 6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

##### 6.1.2.1. Opracowania wtórne

W trakcie prac odnaleziono 2 opracowania wtórne dotyczące zastosowania radioimmunoterapii w chłoniakach nieziarnicznych grudkowych, które ukazały się po 2010 roku.

Tabela 17. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną radioimmunoterapii w chłoniakach nieziarnicznych grudkowych

Badanie	Metodyka	Kryteria włączenia	Wyniki i wnioski
Rose 2012  <u>Źródła finansowania:</u> Georgia Cancer	<b>Cel:</b> określenie potencjalnych korzyści ze stosowania RIT w konsolidacji po chemioterapii indukcyjnej u pacjentów wcześniej	(1) badania II i III fazy; (2) badania, do których włączano pacjentów leczonych z powodu FL (z badań, które dotyczyły pacjentów z nawrotowym lub opornym FL zostały uwzględnione	<b>Włączone badania:</b> Do przeglądu włączono 8 wielośrodkowych badań (6 II fazy i 2 III). 4 z nich dotyczyły zastosowania brytumomabu przy czym 3 (Hainsworth 2009, Jacobs 2008, Zinzani 2008) to badania jednoramienne bez grupy kontrolnej i 1 badanie Morschhauser 2008 RCT w porównaniu

Badanie	Metodyka	Kryteria włączenia	Wyniki i wnioski
<p>Coalition Distinguished Scholars Award i Spectrum</p>	<p>nieleczonych. <b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa  <b>Przegląd systematyczny</b> Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (Cochrane Library Issue 2011, The Cochrane Collaboration, Oxford, UK), MEDLINE (od stycznia 1996 do czerwca 2011), baza American Society of Hematology (2004-2011) i American Society of Clinical Oncology.</p>	<p>ty ko te, które raportowały oddzielnie wyniki dla pacjentów z nieleczonym FL); (3) populacja przynajmniej 30 pacjentów z nieleczonym FL; (4) wcześniejsza chemioterapia indukcyjna, z lub bez immunoterapii, po której następowała dowolna konsolidacja RIT; (5) publikacja w języku angielskim; (6) punkty końcowe: CR lub CR-potwierdzona po konsolidacji RIT i dane dotyczące: OS lub PFS.  Populacja (zestawienie z wszystkich badań): Wiek 49 do 57 lat Płeć (M) 41% do 61% 97,2% pacjentów w III/IV stadium choroby  73 do 100% w badaniu histologicznym miało 1 lub 2 stopień N=783</p>	<p>do braku leczenia (jest to badanie włączone do raportu z AOTM z 2011; w niniejszym raporcie przedstawione zostaną wyniki follow-up). Pozostałe badania dotyczyły zastosowania tositumomabu.  <b>Kluczowe wyniki:</b>  Odpowiedź całkowita (CR) po zastosowaniu RIT w poszczególnych badaniach wahała się od 69% do 96,5%, 2-letni PFS od 64,8% do 86,1%, 5-letni PFS od 47% do 67,3%.  CR i OR (ogólna odpowiedź) łącznie ze wszystkich badań wyniosła odpowiednio: 82,7% (95% CI, 67,4% -91,7%) i 96,2% (95% CI, 90,4% - 98,6%). 5-letni PFS i OS dla wszystkich badań łącznie wyniosły odpowiednio 57,6% (95% CI, 47,8% -66,9%) i 90,1% (95% CI, 83,9% -94,1%).  <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Autorzy przeglądu podkreślili konieczność dalszych badań aby porównać korzyści z konsolidacji RIT w porównaniu do leczenia podtrzymującego rytuksymabem.</p>
<p>Vidal 2011 <u>Źródła finansowania:</u></p>	<p><b>Cel:</b> Przegląd wyników przeglądów systematycznych i wynikających z nich implikacji klinicznych dla pacjentów z FL leczonych rytuksymabem, ibritumomabem, tositumomabem.  <b>Synteza wyników:</b> jakościowa.  <b>Przegląd systematyczny</b> Cochrane Library i MEDLINE (via PubMed).</p>	<p>Włączano przeglądy systematyczne (z metanalizami lub bez), badania RCT dotyczące zastosowania rytuksymabu, ibritumomabu, tositumomabu, interferonu <math>\alpha</math>-2b w następujących sytuacjach klinicznych: indukcja, konsolidacja, podtrzymanie i przed wysokodawkową chemioterapią.</p>	<p>W przeglądzie opisano wyniki poszczególnych przeglądów systematycznych w zależności od etapu leczenia: indukcja, konsolidacja, podtrzymanie. Poniżej zostaną przedstawione informacje dotyczące ibritumomabu.  Autorzy przeglądu odnaleźli jeden przegląd systematyczny Cheung 2006. Przytoczono w nim wyniki badania FIT oraz Witzig 2002 (szczegółowe wyniki tych badań omówione zostaną w części dotyczącej efektywności klinicznej tego raportu).  Zwrócono uwagę na brak wpływu ibrytumomabu na przeżycie całkowite pacjentów.</p>

### 6.1.2.2. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych

W poniższych podrozdziałach zostaną przypomniane krótko informacje uzyskane w trakcie wcześniejszych ocen, a następnie aktualizacja przeprowadzonych wcześniej wyszukiwań.

#### 6.1.2.2.1. Skuteczność Zevalinu w leczeniu konsolidacyjnym, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym - informacje z raportu AOTM-OT-389

Na podstawie odnalezionych raportów HTA oraz w wyniku wyszukiwania dowodów pierwotnych i wtórnych w medycznych bazach danych do analizy klinicznej włączono:

- jedno randomizowane badanie kliniczne III fazy (FIT) porównujące leczenie konsolidacyjne z zastosowaniem ibrytumomabu tiuksetanu z brakiem leczenia; wyniki badania FIT zostały przedstawione w publikacji Morschhauser 2008 oraz w doniesieniach konferencyjnych: Hagenbeek 2007 ASH abstrakt, Gondek 2007 ASH abstrakt, Morschhauser 2008 ASH abstrakt, Hagenbeek 2010 ASH abstrakt (dodatkowo w publikacji Delaloye 2009 przedstawiono informacje dotyczące danych dozymetrycznych)
- cztery badania II fazy bez grupy kontrolnej, których wyniki zostały przedstawione w następujących publikacjach:
  - Jacobs 2008, Jankowitz 2007 ASCO abstrakt
  - Hainsworth 2009, Shipley 2005 ASCO abstrakt
  - Zinzani 2008
  - Zinzani 2011 (dostęp jedynie do abstraktu).

Ponadto odnaleziono informacje o jednym badaniu otwartym II fazy porównującym zastosowanie ibrytumomabu tiuksetanu w leczeniu konsolidacyjnym z leczeniem podtrzymującym rytuksymabem - NCT00662948: ZAR2007: R-CHOP in Follicular Lymphoma Patients no Treated Previously. Consolidation With 90Y Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®) Versus Maintenance Treatment With Rituximab (MabThera®)

Badanie jest na etapie włączania pacjentów, planowany termin zakończenia – grudzień 2016.

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00662948>

Poniżej przedstawiono informacje dotyczące badań III fazy.

Tabela 18. Charakterystyka publikacji opisujących wyniki badania III fazy - FIT

Badanie	Okres obserwacji	Populacja		Interwencje porównywane	Liczba pacjentów	Odsetek mężczyzn [%]	Wiek [lata]	Chemioterapia indukcyjna	Analiza wyników	Wyniki dla punktów końcowych					Pkt. w skali Jadad																																					
		Kryteria włączenia (wg publikacji Morschhauser 2008)	Kryteria wykluczenia (wg publikacji Morschhauser 2008)							Odpowiedź na leczenie	PFS	OS	Jakość życia	Toksyczność hematologiczna		Niehematologiczne ADR																																				
1.	Hagenbeek 2007 ASH abstrakt	2,9 roku	<p>Wiek <math>\geq</math>18r.ż, stopień 1 lub 2 (wg stopniowania patomorfologicznego FL WHO), stopień III i IV wg Ann Arbor*, stan sprawności (ogólny) pacjenta 0-2** (wg WHO), CR/CRu lub PR po leczeniu indukcyjnym I linii, ostatnia dawka chemioterapii 6-12 tyg. przed włączeniem do badania.</p> <p>Zajęcie szpiku <math>&lt;25\%</math>, liczba neutrofilii <math>\geq 1.5 \times 10^9/L</math>, poziom hemoglobiny <math>\geq 9g/Dl</math>, liczba płytek <math>\geq 150 \times 10^9/L</math></p>	<p>Przebyta radioterapia, mieloablacja, chłoniak CNS, HIV; poziom bilirubiny wyższy 1.5x i poziom ALT wyższy 2.5x od górnej granicy fizjologicznego, poziomu,</p>	<p>Grupa badana: 208 Kontrola: 206</p>	<p>Grupa kontrolna: 50% Grupa badana: 48%</p>	<p>Grupa kontrolna: 53 Grupa badana: 55</p>	<p>CHOP, CVP/COP, chlorambucil, rytuksymab, fludarabina,</p>	<p>bd</p>	<p>+</p>	<p>+</p>	<p>+</p>	<p>+</p>	<p>+</p>	<p>1</p>																																					
2.	Gondek 2007 ASH abstrakt	<p>Wiek <math>\geq</math>18r.ż, stopień 1 lub 2 (wg stopniowania patomorfologicznego FL WHO), stopień III i IV wg Ann Arbor*, stan sprawności (ogólny) pacjenta 0-2** (wg WHO), CR/CRu lub PR po leczeniu indukcyjnym I linii, ostatnia dawka chemioterapii 6-12 tyg. przed włączeniem do badania.</p> <p>Zajęcie szpiku <math>&lt;25\%</math>, liczba neutrofilii <math>\geq 1.5 \times 10^9/L</math>, poziom hemoglobiny <math>\geq 9g/Dl</math>, liczba płytek <math>\geq 150 \times 10^9/L</math></p>														<p>Przebyta radioterapia, mieloablacja, chłoniak CNS, HIV; poziom bilirubiny wyższy 1.5x i poziom ALT wyższy 2.5x od górnej granicy fizjologicznego, poziomu,</p>	<p>Grupa badana: 208 Kontrola: 206</p>	<p>bd</p>	<p>bd</p>	<p>CHOP, CVP/COP, chlorambucil, rytuksymab, fludarabina,</p>	<p>bd</p>	<p>+</p>	<p>+</p>	<p>+</p>	<p>+</p>	<p>+</p>	<p>1</p>																									
3.	Morschhauser 2008																											3,5 roku	<p>Przebyta radioterapia, mieloablacja, chłoniak CNS, HIV; poziom bilirubiny wyższy 1.5x i poziom ALT wyższy 2.5x od górnej granicy fizjologicznego, poziomu,</p>	<p>Grupa badana: 208 Kontrola: 206</p>	<p>Grupa kontrolna: 50,2% Grupa badana: 47,5%</p>	<p>Grupa kontrolna: 53 (27-74) Grupa badana: 55 (29-78)</p>	<p>CHOP, CVP/COP, chlorambucil, rytuksymab, fludarabina,</p>	<p>ITT</p>	<p>+</p>	<p>+</p>	<p>+</p>	<p>+</p>	<p>+</p>	<p>2</p>												
4.	Morschhauser 2008 ASH abstrakt																											3,5 roku													<p>Przebyta radioterapia, mieloablacja, chłoniak CNS, HIV; poziom bilirubiny wyższy 1.5x i poziom ALT wyższy 2.5x od górnej granicy fizjologicznego, poziomu,</p>	<p>Grupa badana: 207 Kontrola: 202</p>	<p>Grupa kontrolna: 50% Grupa badana: 48%</p>	<p>Grupa kontrolna: 53 Grupa badana: 55</p>	<p>CHOP, CVP/COP, chlorambucil, rytuksymab, fludarabina,</p>	<p>bd</p>	<p>+</p>	<p>+</p>	<p>+</p>	<p>+</p>	<p>+</p>	<p>1</p>
5.	Hagenbeek 2010 ASH abstrakt																											5,5 roku																								

\*skala Ann Arbor określa stopień zaawansowania klinicznego chłoniaków nieziarnicznych,\*\* skala ECOG (WHO) – (ang. Eastern Cooperative Oncology Group) – 5 stopniowa skala określająca stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową;

## Wyniki badania FIT

OGRANICZENIA badania FIT wg raportu Ludwig Boltzmann Institut 2009

1. Liczba zastosowanych rodzajów terapii indukcyjnej i relatywnie mała liczebność takich subpopulacji ograniczają możliwości oszacowania punktów końcowych dla grup z poszczególnymi rodzajami terapii ze względu na ograniczoną moc statystyczną.
2. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a grupą kontrolną w przeżyciu całkowitym (OS) - prawdopodobnie ze względu na zbyt krótki follow-up.
3. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w PFS w subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych rytuksymabem.

Tabela 19. Wyniki próby klinicznej FIT – przeżycie wolne od progresji (PFS)

Punkt końcowy	Populacja		Publikacja	Czas obserwacji	Odsetek pacjentów [%]		HR [95%CI]	p
					konsolidacja (ibrytumomab)	Kontrola		
PFS – mediana [miesiące]	ogólna		Hagenbeek 2007 ASH abstract	2,9 roku	37	13,5	0,463	<0,0001
			Morschhauser 2008	3,5 roku	36,5	13,3	<b>0,465</b> [0,357; 0,605]	<0,0001
			Hagenbeek 2010 ASH abstract	5,5 roku	49	14	bd	bd
	Odpowiedź na chemioterapię indukcyjną	CR	Hagenbeek 2007 ASH abstract	2,9	54,6	29,9	0,609	<b>0,01</b>
			Morschhauser 2008	3,5 roku	53,9 <sup>a</sup>	29,5 <sup>a</sup>	<b>0,613<sup>a</sup></b> [0,410; 0,914]	<b>0,0154<sup>a</sup></b>
			Morschhauser 2008 ASH abstrakt	3,5 roku	> 67	30,8	<b>0,61</b> [0,41; 0,91]	<b>0,015</b>
		PR	Hagenbeek 2007 ASH abstract	2,9 roku	29,7	6,3	<b>0,304</b>	<0,0001
			Morschhauser 2008	3,5 roku	29,3	6,2	<b>0,304</b> [0,213; 0,434]	<0,0001
			Morschhauser 2008 ASH abstrakt	3,5 roku	29,6	6,7	<b>0,36</b> [0,25; 0,51]	<0,001
	Rodzaj chemioterapii I linii	chlorambucil	Morschhauser 2008	3,5 roku	bd	11,9	<b>0,344</b> [0,150; 0,793]	<b>0,0088</b>
		CVP/COP			28,5	7,9	<b>0,383</b> [0,235; 0,625]	<b>0,0001</b>
		CHOP			35,9	12,5	<b>0,391</b> [0,246; 0,622]	<0,0001
		CHOP-like			bd	29,2	0,474 [0,219; 1,029]	0,0533
		fludarabina			41,4	24,3	0,884 [0,283; 2,769]	0,8332
rytuksymab		bd			bd	0,722 [0,304; 1,714]	0,4583	



Punkt końcowy	Populacja		Publikacja	Czas obserwacji	Odsetek pacjentów [%]		HR [95%CI]	p
					konsolidacja (ibrytumomab)	Kontrola		
	FLIPI risk	niskie	Morschhauser 2008	3,5 roku	bd	24,1	0,599 [0,357; 1,006]	0,0502
		średnie			53,9	11,3	0,227 [0,134; 0,358]	<b>0,0001</b>
		wysokie			23,8	6,5	0,587 0,322; 1,070]	0,0789
<b>PFS 2-letnie – % pacjentów</b>	<b>ogólna</b>		Morschhauser 2008 ASH abstrakt	3,5 roku	52	31	bd	bd
<b>PFS 5-letnie – % pacjentów</b>	<b>ogólna</b>		Hagenbeek 2010 ASH abstrakt	5,5 roku	47	29	<b>0,51</b> <b>[0,39; 0,65]</b>	<b>&lt;0,0001</b>
	<b>CR/CRu</b>				57	43	<b>0,61</b> <b>[0,42; 0,89]</b>	bd
	<b>PR</b>				38	14	<b>0,38</b> <b>[0,27; 0,53]</b>	bd
	<b>rytuksymab</b>				64	48	0,66 [0,30; 1,47]	bd

<sup>a</sup> CR/CRu

<sup>b</sup> wartości obliczone przez analityków na podstawie danych z publikacji: Hagenbeek 2007 ASH abstract: grupa Zevalin – śmierć 6 pacjentów spośród 208; grupa kontrolna: śmierć 5 pacjentów spośród 206; Morschhauser 2008 ASH abstrakt: grupa Zevalin – śmierć 11 pacjentów spośród 202; grupa kontrolna: śmierć 8 pacjentów spośród 207

FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index: wysokie ryzyko – 3 lub więcej czynników ryzyka, średnie – 2 czynniki ryzyka, niskie – brak lub jeden czynnik ryzyka

PR – częściowa odpowiedź (po leczeniu indukcyjnym pierwszej linii)

CR – całkowita odpowiedź (po leczeniu indukcyjnym pierwszej linii)

CRu – niepotwierdzona całkowita odpowiedź (po leczeniu indukcyjnym pierwszej linii)

W badaniu FIT zaobserwowano statystycznie istotne dłuższe przeżycie wolne od progresji (PFS) u pacjentów, u których po chemioterapii indukcyjnej zastosowano ibrytumomab tiuksetan w leczeniu konsolidacyjnym w porównaniu do pacjentów, którzy nie otrzymali dalszego leczenia po chemioterapii indukcyjnej. 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.

**Tabela 20. Wyniki próby klinicznej FIT – przeżycie całkowite (OS)**

Punkt końcowy	Populacja	Publikacja	Czas obserwacji	konsolidacja (ibrytumomab)	Kontrola	HR [95%CI]	p
<b>OS – % pacjentów</b>	ogólna	Hagenbeek 2007 ASH abstract	2,9 roku	97,1	97,6	bd	bd
		Morschhauser 2008 ASH abstrakt	3,5 roku	94,6	96,1	bd	0,593
<b>OS 5-letnie – % pacjentów</b>	ogólna	Hagenbeek 2010 ASH abstract	5,5 roku	93	89	bd	0,561

W badaniu FIT nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku całkowitego przeżycia pacjentów, u których po chemioterapii indukcyjnej zastosowano ibrytumomab tiuksetan w leczeniu konsolidacyjnym w porównaniu do pacjentów, którzy nie otrzymali dalszego leczenia po chemioterapii indukcyjnej.

**Tabela 21. Wyniki próby klinicznej FIT – odpowiedź na leczenie**

Punkt końcowy	Populacja	Publikacja	Czas obserwacji	konsolidacja (ibrytumomab)	Kontrola	HR [95%CI]	p
<b>Czas do następnego leczenia</b>	ogólna	Hagenbeek 2010 ASH abstract	5,5 roku	>99 miesięcy	35 miesięcy	bd	bd
<b>OR na leczenie II linii</b>	ogólna	Hagenbeek 2010 ASH abstract	5,5 roku	79%	78%	bd	bd
<b>PR → CR/CRu</b>	PR	Hagenbeek 2007 ASH abstract	2,9 roku	77%	bd	bd	bd
	PR	Morschhauser 2008	3,5 roku	77%	17,5%	bd	<0,001
<b>CR(u)</b>	ogólna	Hagenbeek 2007 ASH abstract	2,9 roku	87%	bd	bd	bd

W badaniu FIT u pacjentów, u których po chemioterapii indukcyjnej zastosowano ibrytumomab tiuksetan w leczeniu konsolidacyjnym, zaobserwowano istotny statystycznie większy odsetek poprawy odpowiedzi na leczenie (**PR → CR/CRu**) w porównaniu do pacjentów, którzy nie otrzymali dalszego leczenia po chemioterapii indukcyjnej. Zaobserwowano również wydłużenie czasu do następnego leczenia, choć odsetek odpowiedzi na leczenie II linii był porównywalny.

**Tabela 22. Wyniki próby klinicznej FIT - jakość życia**

Punkt końcowy	Populacja	Publikacja	Czas obserwacji	konsolidacja (ibrytumomab)		Kontrola	
				Stan wyjściowy	Stan końcowy	Stan wyjściowy	Stan końcowy
EQ-5D	ogólna	Gondek 2007 ASH abstract	3,5 roku (?)	0,83	0,84	0,84	0,83
VAS				77,52	77,64	76,57	78,60

W badaniu FIT nie zaobserwowano wpływu leczenia konsolidacyjnego z ibrytumomabem tiuksetanu na jakość życia pacjentów.

### Delaloye 2009

Spośród 70 pacjentów, którzy otrzymali ibrytumomab tiuksetan w badaniu FIT, dane dozymetryczne dostępne były dla 57 pacjentów. Zaobserwowano pozytywną korelację PFS z dawką napromieniowania całego ciała:  $r=0,4401$ ,  $p=0,0006$  i dawką napromieniowania szpiku kostnego:  $r=0,2976$ ,  $p=0,0246$ . Przy analizie subpopulacji, u pacjentów z CR ( $n=35$ ) na terapię indukcyjną istotna statystycznie była jedynie korelacja między PFS a dawką napromieniowania całego ciała, u pacjentów z PR ( $n=22$ ) – korelacja między PFS a dawką napromieniowania szpiku kostnego.

Ponadto zaobserwowano statystycznie istotną negatywną korelację między wagą pacjentów a dawką napromieniowania całego ciała:  $r=-0,4971$ ,  $p<0,0001$ .

Źródło: Raport AOTM-0389.

#### 6.1.2.2.1. Informacje z raportu AOTM-DS-430-07-2011 (ibrytumomab tiuksetanu w leczeniu pacjentów z opornym na leczenie lub nawrotowym grudkowym chłoniakiem nieziarnicznym nieleczeni rytuksymabem)

W wyniku przeprowadzonego na potrzeby raportu AOTM-DS-430-07-2011 (listopad 2013) przeglądu systematycznego odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne III fazy Witzig 2002a dotyczące leczenia pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, nieleczonych wcześniej rytuksymabem. Dalsze wyniki badania raportowano w publikacjach Gibson 2002 i Gordon 2004. W badaniu oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii ibrytumomabem tiksetanu względem terapii rytuksymabem. Pacjenci z chłoniakiem grudkowym stanowili 79% badanej populacji, u pozostałych pacjentów włączonych do badania rozpoznano chłoniak nieziarniczny B-komórkowy o niskim stopniu złośliwości lub po transformacji. Badanie oceniono na 1 pkt w skali Jadad ze względu na pojedyncze zaślepienie, brak opisu metody randomizacji i zaślepienia oraz niepodanie odsetka pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem. Badanie zostało szczegółowo opisane w raporcie [REDACTED]. Poniżej przywołano fragmenty dotyczące wyników leczenia pacjentów z chłoniakiem grudkowym.

W badaniu Witzig 2002a głównym punktem końcowym użytym do porównania skuteczności ibrytumomabu tiuksetanu i rytuksymabu była odpowiedź na leczenie. Ocena odpowiedzi była prowadzona przez jednego radiologa i jednego onkologa w oparciu o wyniki tomografii komputerowej i inne dane kliniczne. Do oceny odpowiedzi posłużyły kryteria IWRC oraz kryteria protokołu badawczego. Oceny dokonywano po miesiącu od zakończenia terapii oraz dodatkowo przez okres 4 lat lub do wystąpienia progresji choroby.

W kohorcie pacjentów z nieziarnicznym chłoniakiem grudkowym w okresie obserwacji wynoszącym do 4 lat (mediana 44 miesiące) odpowiedź na leczenie ogółem stwierdzono u 85% w grupie ibrytumomabu tiuksetanu oraz u 55% pacjentów w grupie rytuksymabu ( $p < 0,001$ ). Zastosowanie ibrytumomabu tiuksetanu pozwala na istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie ( $RR=1,55$  [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.

W badaniu przedstawiono również wyniki w odniesieniu do liczby pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie. Istotnie statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść ibrytumomabu tiuksetanu względem rytuksymabu obserwowano dla okresu obserwacji wynoszącego 6 oraz 9 miesięcy, natomiast dla 12 miesięcy różnice pomiędzy dwiema grupami były nieistotne statystycznie.

Ponadto zaprezentowano wyniki dotyczące czasu do wystąpienia progresji (TTP), czasu trwania odpowiedzi (DR) oraz czasu do następnej terapii przeciwnowotworowej (TTNT) w podgrupie pacjentów z chłoniakiem grudkowym. W każdym z wymienionych powyżej punktów końcowych zaobserwowano wyższe wartości median w grupie leczonej ibrytumomabem tiuksetanu w porównaniu do grupy leczonej rytuksymabem, aczkolwiek nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Należy jednak podkreślić, że badanie to zostało zaprojektowane, aby wykryć różnice w odniesieniu do odsetka odpowiedzi ogółem w grupie ibrytumomabu tiuksetanu w porównaniu do grupy rytuksymabu, jeśli by one istniały. Pomimo, iż celem badania nie było wykazanie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do punktów końcowych przedstawionych w tabeli poniżej, zaobserwowano trend wskazujący na przewagę ibrytumomabu tiuksetanu nad rytuksymabem w odniesieniu do czasu do wystąpienia progresji (15,0 vs 10,2 miesiące;  $p=0,07$ ), czasu trwania odpowiedzi (16,7 vs 11,2 miesiące;  $p=0,44$ ), czasu trwania odpowiedzi u pacjentów z CR/CRu (26,4 vs 8,5 miesiące;  $p=0,055$ ) oraz czasu do następnej terapii przeciwnowotworowej (21,1 vs 13,8 miesiące;  $p=0,27$ ).

Źródło: [REDACTED], Witzig 2002a, Gibson 2002, Gordon 2004

Tabela 23. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Populacja i okres obserwacji	Kryteria		Interwencja	Komparator	Typ badania	Oceniane punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia				
<b>Witzig 2002a</b>	<p>n=143</p> <p>17 pacjentów z chłoniakiem niegrudkowym niskiego ryzyka</p> <p>113 pacjentów z chłoniakiem grudkowym</p> <p>13 pacjentów z chłoniakiem po transformacji</p> <p>pacjenci byli stratyfikowani ze względu na rozpoznanie podczas randomizacji</p> <p>okres leczenia: 13 tygodni</p> <p>planowany okres obserwacji: 4 lata lub do wystąpienia progresji choroby</p> <p>okres obserwacji: mediana 44 mies.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>potwierdzony histologicznie nawrotowy lub oporny chłoniak nieziarnicy B-komórkowy o niskim stopniu złośliwości, grudkowy lub po transformacji, który wymaga leczenia</li> <li>brak wcześniejszej terapii rytuksymabem</li> <li>mieralne zmiany chorobowe <math>\geq 3</math> cm (później zmieniono na <math>\geq 2</math> cm) w dwóch wymiarach w obrazie TK lub MRI</li> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>w przypadku kobiet w wieku rozrodczym konieczność stosowania zaakceptowanej metody antykoncepcji</li> <li>wynik w skali sprawności WHO przed badaniem: 0, 1 lub 2</li> <li>oczekiwana dalsza długość trwania życia <math>\geq 3</math> miesiące</li> <li>na 2 tygodnie przed leczeniem: poziom hemoglobiny <math>&gt; 8</math> g/dl, bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1500</math> komórek/mm<sup>3</sup>, liczba płytek krwi <math>\geq 150000</math> komórek/mm<sup>3</sup>, poziom bilirubiny całkowitej <math>&lt; 2</math> mg/dl, poziom fosfatazy alkalicznej (AP) oraz poziom AST nieprzekraczające 4-krotności górnej granicy normy, poziom kreatyniny w surowicy krwi <math>&lt; 2,0</math> mg/dl</li> <li>zakończenie wcześniejszej chemioterapii co najmniej na 3 tygodnie (6 tygodni w przypadku nitrozomocznika lub mitomycyny) przed leczeniem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>kobiety w ciąży lub okresie laktacji</li> <li>biopsja lub pobór szpiku potwierdzający zajęcie <math>\geq 25\%</math> komórek szpiku kostnego</li> <li>liczba limfocytów w krwi obwodowej <math>&gt; 5000</math> komórek/mm<sup>3</sup></li> <li>radioterapia z pól zewnętrznych obejmująca <math>&gt; 25\%</math> szpiku</li> <li>obecność ludzkich przeciwciał przeciwko przeciwciałom mysim (HAMA) lub przeciwko przeciwciałom chimerowym (HACA) w historii</li> <li>pacjenci z chłoniakiem OUN, CLL, MCL, zakażeni wirusem HIV, leczeni wcześniej radioimmunoterapią, stosujący hematopoetyczne czynniki wzrostu w okresie 2 tyg. przed leczeniem albo po przeszczepie allogenicznym lub autologicznym komórek macierzystych</li> </ul>	<p><b>Radioimmunoterapia</b></p> <p>Schemat: rytuksymab 250 mg/m<sup>2</sup> w 1. i 8. dniu + brytumomab tiuksetan (Zevalin) w dawce 0,3-0,4 mCi/kg (maksymalnie 32 mCi) i.v. (infuzja trwająca <math>&gt; 10</math> min.) w 8. dniu (po podaniu rytuksymabu).</p> <p>Leczenie, które miało być podane w 8. dniu, można było podać zamiast tego w 7. lub 9. dniu.</p> <p>Pacjenci otrzymali również w 1. dniu leczenia 111In-brytumomab tiuksetan (5 mCi) w celu obrazowania i dozymetrii. Leczenie produktem Zevalin nie byłoby rozpoczęte, jeśli szacowane dawki promieniowania pochłoniętego byłyby wyższe niż 20 Gy dla jakiegokolwiek narządu lub wyższe niż 3 Gy dla szpiku kostnego. W Witzig 2002 wszyscy pacjenci spełniali kryteria związane z wynikiem dozymetrii i rozpoczęli terapię.</p>	<p><b>Immunoterapia</b></p> <p>Schemat: rytuksymab 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. w schemacie co tydzień przez 4 tygodnie.</p>	RCT, III fazy	<p>ORR</p> <p>utrzymująca się odpowiedź na leczenie</p> <p>TTP</p> <p>DR</p> <p>TTNT</p>

Tabela 24. Odpowiedź na leczenie u pacjentów z FL nieleczonych wcześniej RTX dla porównania ibrytumomab tiuksetan vs rytuksymab

Punkt końcowy	Okres obserwacji	ibrytumomab tiuksetan		rytuksymab		RR [95% CI]	NNT [95% CI]	Wartość p
		n (%)	N	n (%)	N			
ORR#	mediana 44 mies.	47 (85)	55	32 (55)	58	1,55 [1,22; 2,05]	3,30 [2,20; 7,27]	<0,001
Utrzymująca się odpowiedź na leczenie*	6 mies.	40 (74)	54	30 (52)	58	1,43 [1,07; 1,95]	4,47 [2,57; 22,83]	0,019
	9 mies.	32 (59)	54	22 (39)	57	1,54 [1,04; 2,31]	4,84 [2,63; 50,54]	0,037
	12 mies.	24 (47)	51	17 (30)	56	1,55 [0,96; 2,55]	NS	0,111

# odpowiedź na leczenie ogółem (CR+PR+CCR/CRu), CR – całkowita odpowiedź, PR – częściowa odpowiedź, CCR – całkowita odpowiedź kliniczna (*Complete Clinical Response*), CRu – całkowita odpowiedź niepotwierdzona (*Complete Response unconfirmed*)

\* N oznacza wszystkich pacjentów z wyjątkiem osób, które uzyskały odpowiedź na leczenie w trakcie badanego okresu (dane ucięte w trakcie danego okresu obserwacji), natomiast n oznacza pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz TTP ≥ danemu okresowi obserwacji)

Tabela 25. Porównanie skuteczności ibrytumomabu tiuksetanu względem rytuksymabu w zakresie pozostałych punktów końcowych u pacjentów z FL nieleczonych wcześniej RTX

Punkt końcowy	Okres obserwacji	ibrytumomab tiuksetan		rytuksymab		Wartość p
		N	Mediana (zakres)* [miesiące]	N	Mediana (zakres)* [miesiące]	
TTP	mediana 44 mies.	55	15,0 (2,9 - >67,2)	58	10,2 (0,7 - >58,7)	0,07
TTP u pacjentów z odpowiedzią		47	17,8 (2,9 - >67,2)	32	13,2 (2,8 - >57,2)	0,55
DR		47	16,7	32	11,2	0,44
DR u pacjentów z CR/CRu		22	26,4 (4,5 - >60)	10	8,5 (5,1 - >55,5)	0,055
DR u pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią całkowitą (CR lub CRu) na koniec okresu obserwacji		9	(47,6 - 65,6)	3	(53,9 - 60,3)	bd
TTNT		55	21,1 (3,5 - >62,8)	58	13,8 (1,6 - >58,7)	0,27

\* górną granicę zakresów stanowiły punkty odcięcia – maksymalna długość okresu obserwacji bez wystąpienia mierzonego punktu końcowego

*6.1.2.2. Informacje z raportu AOTM-DS-430-07-2011 (ibrytumomab tiuksetanu w leczeniu pacjentów z opornym na leczenie lub nawrotowym grudkowym chłoniakiem nieziarnicznym po niepowodzeniu leczeniu rytuksymabem)*

W wyniku przeprowadzonego na potrzeby raportu AOTM-DS-430-07-2011 (listopad 2013) przeglądu systematycznego odnaleziono trzy nierandomizowane badania kliniczne, które spełniały kryteria włączenia. W pracach tych oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii ibrytumomabem tiuksetanem u pacjentów leczonych wcześniej rytuksymabem z nawrotem lub opornością na stosowane wcześniej terapie.

Do badań włączono łącznie 120 dorosłych pacjentów w wieku 29-76 lat głównie z chłoniakiem grudkowym. W 2 pracach uczestniczyli również pacjenci z innym rozpoznaniem niż nieziarniczny chłoniak grudkowy, którzy stanowili 5% (Witzig 2002b) i 17% (Tobinai 2009) ogółu pacjentów. Wśród innych, niż grudkowy, typów chłoniaka włączano w tych badaniach pacjentów z chłoniakiem: limfocytowym, transformującym chłoniakiem nieziarnicznym, MALT, chłoniakiem z komórek płaszczka.

Do badania Witzig 2002b włączono pacjentów opornych na wcześniejszą terapię z zastosowaniem rytuksymabu w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> co tydzień przez 4 tygodnie. W pozostałych pracach uczestniczyli pacjenci z nawrotem lub opornością na leczenie, u których wcześniej stosowano terapię rytuksymabem. W pracy Storto 2010 6 z 23 pacjentów było opornych na rytuksymab, zaś w pracy Tobinai 2009 35 z 40 pacjentów było uprzednio leczonych rytuksymabem, lecz nie podano ilu z nich było opornych na tą terapię.

Analizę skuteczności w badaniach przeprowadzono w podgrupie chorych z grudkowym chłoniakiem nieziarnicznym lub w populacji, w której pacjenci z FL stanowili co najmniej 80% ogółu osób uczestniczących w badaniu, natomiast do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów niezależnie od typu chłoniaka nieziarnicznego.

Prace Witzig 2002b oraz Tobinai 2009 były eksperymentalnymi badaniami klinicznymi bez grupy kontrolnej, natomiast badanie Storto 2010 to prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej.

Mediana okresu obserwacji wynosiła 6,5 miesiąca w badaniu Tobinai 2009 oraz 12 miesięcy w pracy Storto 2010. W badaniu Witzig 2002b zaplanowano, iż okres obserwacji będzie wynosił do 4 lat lub do wystąpienia progresji choroby. W pracy nie podano jednak średniej lub mediany ani zakresu okresu obserwacji. W żadnej z odnalezionych prac nie podano odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem.

Źródło: XXXXXXXXXX,

Tabela 26. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla oceny skuteczności zastosowania ibrytumomabu tiuksetanu u pacjentów po niepowodzeniu leczenia rytuksymabem

Badanie	Okres obserwacji	Kryteria		Interwencja	Typ badania	Oceniane punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia			
<p><b>Witzig 2002b</b></p> <p><u>Źródło finansowanie:</u></p> <p>Badanie wsparte finansowo przez IDEC Pharmaceuticals Corp</p>	<p>Okres leczenia: 12 tygodni po podaniu produktu Zevalin®; okres obserwacji: oceny dokonywano po miesiącu, a następnie co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata i co 6 miesięcy w 2 kolejnych latach lub do wystąpienia progresji choroby.</p> <p>W pracy nie podano średniego/mediany ani zakresu okresu obserwacji.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>B-komórkowy grudkowy chłoniak nieziarniczny potwierdzony histologicznie,</li> <li>wcześniejsza nieskuteczna (brak odpowiedzi lub TTP &lt;6 mies.) terapia rytuksymabem w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> co tydzień przez 4 tygodnie),</li> <li>mierzalne zmiany chorobowe w dwóch wymiarach; z co najmniej jedną zmianą ≥2 cm w jednym wymiarze,</li> <li>wiek ≥18 lat,</li> <li>zajęcie szpiku kostnego &lt;25%,</li> <li>wynik w skali sprawności WHO przed badaniem ≤2,</li> <li>oczekiwana dalsza długość trwania życia ≥3 miesiące,</li> <li>bezwzględna liczba neutrofilii ≥1500 komórek/mm<sup>3</sup>, liczba płytek krwi ≥150 000 komórek/mm<sup>3</sup>, poziom kreatyniny oraz bilirubiny całkowitej w surowicy ≤2 mg/dl.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejszy przeszczep autologiczny szpiku kostnego lub przeszczepienie komórek krwiotwórczych krwi obwodowej,</li> <li>radioterapia z pól zewnętrznych obejmująca &gt;25% szpiku,</li> <li>obecność ludzkich przeciwciał przeciwko przeciwciałom mysim (HAMA) lub przeciwko przeciwciałom chimerowym (HACA) w historii,</li> <li>terapia przeciwnowotworowa w okresie 3 tygodni przed badaniem (6 tygodni w przypadku pochodnych nitrozomoczn ka lub mitomycyny),</li> <li>stosowanie hematopoetycznych czynn ków wzrostu w okresie 2 tyg. przed badaniem,</li> <li>wcześniejsza radioimmunoterapia.</li> </ul>	<p><b>Radioimmunoterapia</b></p> <p>Schemat: rytuksymab 250 mg/m<sup>2</sup> w 1. i 8. dniu + ibrytumomab tiuksetan (Zevalin®) w dawce 0,4 mCi/kg / 15 MBq/kg (maksymalnie 32 mCi / 1,2 GBq) i.v. w 8. dniu (natychmiast po podaniu rytuksymabu) – podawane w warunkach ambulatoryjnych. Leczenie, które miało być podane w 8. dniu, można było podać zamiast tego w 7. lub 9. dniu.</p> <p>28 pacjentów otrzymało również w 1. dniu leczenia ibritumomab tiuksetan (5 mCi) w celu obrazowania i dozymetrii - wszyscy pacjenci spełniali kryteria związane z wynikiem dozymetrii i mogli rozpocząć terapię produktem Zevalin®.</p>	<p>Wielośrodkowe (18 ośrodków); Stany Zjednoczone; IVA (badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej zaprojektowane jako seria przypadków - badanie pretest/posttest)</p>	<p>Odpowiedź na leczenie (ogółem, całkowita, częściowa), czas do progresji choroby, czas trwania odpowiedzi na leczenie, jakość życia, bezpieczeństwo (poszczególne AE hematologiczne, niehematologiczne i inne), zgony</p>
<p><b>Storto 2010</b></p> <p><u>Źródło finansowanie:</u></p> <p>Brak danych / wszyscy autorzy deklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Okres obserwacji: oceny metabolicznej odpowiedzi na leczenie dokonywano po 2 i po 6 mies. od RIT. Średni (mediana) [zakres] okres obserwacji: 12,8 (12) [7-19] miesięcy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak nieziarniczny B-komórkowy o niskim stopniu złośliwości lub grudkowy,</li> <li>oporność / nawrót choroby potwierdzony klinicznie, laboratoryjnie i/lub obrazowo lub histologicznie,</li> <li>&lt;25% zajęcie szpiku kostnego i/lub upośledzenie rezerwy szpikowej,</li> <li>brak ciężkiej trombocytopenii (np. liczba płytek krwi &gt;100 000 komórek/mm<sup>3</sup>),</li> <li>co najmniej jedna przeżyta terapia rytuksymabem.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak danych</li> </ul>	<p><b>Radioimmunoterapia</b></p> <p>Schemat: rytuksymab i.v. 250 mg/m<sup>2</sup> w 1. i 8. dniu + ibrytumomab tiuksetan (Zevalin®) w dawce 0,4 mCi/kg / 14,8 MBq/kg (maksymalna dawka 1169 MBq) i.v. w 8. dniu (zaraz po podaniu rytuksymabu).</p>	<p>Wielośrodkowe; Włochy.</p> <p>IVA (prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej zaprojektowane jako seria przypadków - badanie pretest/posttest)</p>	<p>Odpowiedź na leczenie (ogółem, całkowita, częściowa), bezpieczeństwo, zgony, dokładność diagnostyczna PET/TK, odpowiedź metaboliczna oceniana za pomocą PET/TK</p>

Badanie	Okres obserwacji	Kryteria		Interwencja	Typ badania	Oceniane punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia			
<p><b>Tobinai 2009</b></p> <p><u>Źródło finansowanie:</u> Brak danych</p>	<p>Okres obserwacji: do 3 miesięcy od zakończenia leczenia ostatniego pacjenta. Oceny AE dokonywano do 13 tygodni od pierwszej infuzji rytuksymabu. Wszystkie AE, które trwały po 13 tygodniach i te, które wystąpiły w okresie obserwacji były obserwowane, aż do ustąpienia. Mediana (zakres) okresu obserwacji wynosiła: 6,5 (1,2-12,7) miesiąca.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nawrotowy lub oporny na leczenie B-komórkowy NHL o niskim stopniu złośliwości potwierdzony histologicznie zgodnie z kryteriami <i>International Working Formulation</i> i klasyfikacją <i>World Health Organization</i> (chłoniak limfocytowy, chłoniak limfoplazmocytowy, chłoniak z komórek płaszczka, chłoniak grudkowy w stopniu I-III, chłoniak strefy brzeżnej i śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej), transformacja w B-komórkowego chłoniaka niezziarnicznego o wysokim stopniu złośliwości,</li> <li>obecność komórek B z ekspresją CD20 w zmianach limfatycznych w ocenie za pomocą cytometrii przepływowej lub badań immunohistochemicznych,</li> <li>mierzalne zmiany chorobowe w dwóch wymiarach ze zmianą <math>\geq 2</math> cm w najdłuższym wymiarze w badaniu TK lub MRI,</li> <li>wiek 20-74 lat,</li> <li>stosowanie uznanych metod antykoncepcyjnych,</li> <li>wynik w skali sprawności ECOG przed badaniem <math>\leq 1</math>,</li> <li>oczekiwana dalsza długość trwania życia <math>\geq 3</math> miesiące,</li> <li>bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1,2 \times 10^9/l</math>, liczba płytek krwi <math>\geq 150 \times 10^9/l</math>,</li> <li>poziom ALT, AST i fosfatazy alkalicznej nieprzekraczające 2,5-krotności górnej granicy normy oraz bilirubina całkowita <math>\leq 2,0</math> mg/dl,</li> <li>poziom kreatyniny w surowicy <math>\leq 2</math> mg/dl.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejszy terapia RTX w okresie 3 mies. przed lub terapia przeciwnowotworowa w okresie 4 tyg. przed włączeniem do badania,</li> <li>kobiety w ciąży lub okresie laktacji,</li> <li>przeszczep komórek macierzystych w historii,</li> <li>radioterapia obustronna kości biodrowej lub brzucha,</li> <li>chłoniak OUN,</li> <li>przewlekła białaczka limfocytowa,</li> <li>zajęcie szp ku kostnego <math>\geq 25\%</math>,</li> <li>chłoniak związany z zakażeniem HIV,</li> <li>obecność komórek chłoniakowych <math>&gt; 5 \times 10^9/l</math> w krwi obwodowej,</li> <li>komórki chłoniakowe w wysięku opłucnowym lub otrzewnowym.</li> </ul>	<p><b>Radioimmunoterapia</b></p> <p>Schemat: rytuksymab i.v. 250 mg/m<sup>2</sup> w 1. i druga dawka w 7-9. dniu + ibrytumomab tiuksetan (Zevalin®) i.v. w dawce 0,4 mCi/kg (14,8 MBq/kg) u pacjentów z liczbą płytek krwi <math>\geq 150 \times 10^9/l</math> (22 chorych) lub w dawce 0,3 mCi/kg (11,1 MBq/kg) u pacjentów z liczbą płytek krwi od 100 do <math>149 \times 10^9/l</math> (18 chorych) zaraz po podaniu drugiej dawki rytuksymabu (maksymalna dawka 1184 MBq / 32 mCi). W 1. dniu leczenia podawano <sup>111</sup>In-ibritumomab tiuksetan (3,5 mCi) w celu obrazowania i dozymetrii.</p>	<p>Wieloośrodkowe; Japonia.</p> <p>IVA (badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej zaprojektowane jako seria przypadków - badanie <i>pretest/posttest</i>)</p>	<p>Odpowiedź na leczenie (ogółem, całkowita, częściowa), przeżycie wolne od progresji, bezpieczeństwo (poszczególne AE hematologiczne, niehematologiczne i poważne AE: trombocytopenia 4 stopnia lub konieczność transfuzji, krwotoki zagrażające życiu, zgon z powodu toksyczności).</p>



**Tabela 27. Odpowiedź na leczenie i zgony u pacjentów z FL leczonych wcześniej RTX poddanych terapii ibrytumomabem tiuksetanem**

Punkt końcowy	Badanie	Mediana okresu obserwacji [miesiące]	n/N (%)	Mediana (zakres) [miesiące]
ORR	Storto 2010	12	16/23 (70)	-
	Tobinai 2009	6,5	28/33 (85)	-
	Witzig 2002b	bd	40/54 (74)	-
CR	Storto 2010	12	14/23 (61)	-
	Tobinai 2009	6,5	23/33 (70)	-
	Witzig 2002b	bd	8/54 (15)	-
PR	Storto 2010	12	2/23 (9)	-
	Tobinai 2009	6,5	5/33 (15)	-
	Witzig 2002b	bd	32/54 (59)	-
ORR u pacjentów z odp. na wcześniejszą terapię RTX	Witzig 2002b	bd	15/17 (88)	-
ORR u pacjentów z odp. na ostatnią chemioterapię		bd	28/34 (82)	-
ORR u pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią + RTX	Tobinai 2009	6,5	19/23 (83) <sup>1</sup>	-
ORR u pacjentów leczonych wcześniej CHOP + RTX		6,5	17/18 (94) <sup>1</sup>	-
ORR u pacjentów wcześniej leczonych 1-krotnie		6,5	12/13 (92) <sup>1</sup>	-
ORR u pacjentów wcześniej leczonych 2-3 krotnie		6,5	12/14 (86) <sup>1</sup>	-
ORR u pacjentów wcześniej leczonych ≥4-krotnie		6,5	9/13 (69) <sup>1</sup>	-
Zmniejszenie rozmiaru guza		Witzig 2002b	bd	51/54 (94)
Zgony	Storto 2010	12	2/23 (9)	-
	Witzig 2002b	bd	2/57 (4)	-
TTP	Witzig 2002b	bd	-	6,8 (1,1; ≥25,9)
TTP u pacjentów z odpowiedzią na leczenie	Witzig 2002b	bd	-	8,7 (1,7; ≥25,9)
PFS	Tobinai 2009	6,5	-	9,6 (bd) <sup>1</sup>
DR	Witzig 2002b	bd	-	6,4 (0,5; ≥24,9)
DR u pacjentów z odpowiedzią na wcześniejszą terapię RTX	Witzig 2002b	bd	-	11,5 (bd)
DR u pacjentów z odpowiedzią na ostatnią chemioterapię	Witzig 2002b	bd	-	5,4 (bd)

<sup>1</sup> – dotyczy całej populacji w badaniu Tobinai 2009, gdzie 83% stanowili pacjenci z FL.

U pacjentów wcześniej leczonych rytuksymabem terapia ibrytumomabem tiuksetanem pozwala na uzyskanie odpowiedzi na leczenie u od 70% do 85% pacjentów, zaś odpowiedzi całkowitej u od 15% do 70% pacjentów. Najniższe wskaźniki odpowiedzi na leczenie odnotowano u pacjentów z chłoniakiem grudkowym po nieskutecznej terapii rytuksymabem (z brakiem odpowiedzi na leczenie lub u których czas do progresji był krótszy niż 6 miesięcy). Mediana czasu do progresji choroby wynosiła od 6,8 miesiąca do 8,7 miesiąca, zaś

mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wahała się od 5,4 miesięcy do 11,5 miesiąca w zależności od podgrupy pacjentów. Najdłuższą medianę w odniesieniu do tego punktu końcowego odnotowano w podgrupie pacjentów z odpowiedzią na wcześniejszą terapię rytuksymabem.

Jakość życia pacjentów związaną ze zdrowiem oceniano tylko w badaniu Witzig 2002b. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące oceny jakości życia związanej ze zdrowiem mierzonej w skali FACT-G w grupie 20 pacjentów. W badaniu Witzig 2002b po 12 tygodniach od leczenia ibrytumomabem tiuksetanem zaobserwowano poprawę wyniku FACT-G w porównaniu do wartości wyjściowych. Zmiana ta była istotna statystycznie ( $p=0,003$ ).

**Tabela 28. Jakość życia u pacjentów z FL leczonych wcześniej RTX poddanych terapii ibrytumomabem tiuksetanem**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	N	Wartość wyjściowa	Wartość końcowa	Zmiana wyniku - średnia (SD)	Wartość p
FACT-G	12 tyg.	20	85,0	92,8	7,8 (bd)	0,003

#### 6.1.2.2.1. Aktualizacja analiz klinicznych

W trakcie przeprowadzonego aktualizującego wyszukiwania odnaleziono jedną publikację, spełniającą kryteria włączenia do niniejszego 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.

Tabela 29 Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Populacja	Kryteria (wg publikacji Morschhauser 2008)		Interwencja	Metodyka	Oceniane punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia		Typ badania	
<b>Morschhauser 2013</b> <b>(badanie FIT)</b>	<p>Pacjenci z FL w stanie remisji (PR lub CR/CRu) po I linii terapii.</p> <p>Kontrola N=202, IBR N=207</p> <p><b>Wiek, mediana (zakres)</b></p> <p>Kontrola 53 (27-74) IBR 55 (29-78)</p> <p><b>Stadium wg Ann Arbor</b></p> <p>Kontrola I/II/III/IV – 0/6/62/134 IBR I/II/III/IV – 1/1/73/132</p> <p><b>Skala FLIPI</b></p> <p>Kontrola ≤1, 2, &gt;2 - 124/60/18 IBR ≤1, 2, &gt;2 - 117/66/24</p> <p><b>Odpowiedź na I linię leczenia</b></p> <p>Kontrola CR;CRu/PR/SD/PD/ niemożliwy do oceny 108/88/4/1/1 IBR CR;CRu/PR/SD/PD/ niemożliwy do oceny 107/100/0/0/0</p>	<p>Wiek ≥18r.ż, stopień 1 lub 2 (wg stopniowania patomorfologicznego FL WHO), stopień III i IV wg Ann Arbor*, stan sprawności (ogólny) pacjenta 0-2** (wg WHO), CR/CRu lub PR po leczeniu indukcyjnym I linii, ostatnia dawka chemioterapii 6-12 tyg. przed włączeniem do badania.</p> <p>Zajęcie szpiku &lt;25%, liczba neutrofilii ≥ 1.5x10<sup>9</sup>/L, poziom hemoglobiny ≥ 9g/Dl, liczba płytek ≥ 150x10<sup>9</sup>/L</p>	<p>Przebyta radioterapia, mieloablacja, chłoniak CNS, HIV; poziom bilirubiny wyższy 1.5x i poziom ALT wyższy 2.5x od górnej granicy fizjologicznego, poziomu,</p>	<p><u>Grupa ibrytumomabu:</u></p> <p>Rituksymab 250 mg/m<sup>2</sup> dożylnie w dniu 0 i 7. W 7 dniu rytuksymab podaje się po powolnym dożylnym wlewie w ciągu 10 min <sup>90</sup>Y-ibrytumomabu tiuksetanu 14,8 MBq/kg (nie przekraczając dawki 1,184 MBq)</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u></p> <p>nie otrzymywała leczenia</p>	<p>Follow-up, RCT III fazy</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>PFS i PFS w zależności od odpowiedzi na wcześniejsze leczenie;</p> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <p>PFS w zależności od wcześniejszego leczenia, OS i bezpieczeństwo.</p>

### Definicje

PFS (*progression-free survival*) – czas od randomizacji do udokumentowanego nawrotu choroby, progresji lub śmierci.

OS (*overall survival*) - czas od randomizacji do śmierci.

TTNT (*time to next treatment*) – czas od randomizacji do daty pierwszego podania terapii II linii.

Ocenę zmian nowotworowych na wszystkich zmianach określonych na początku badania były wykonywane za pomocą tomografii komputerowej w 14 tygodniu, miesiącu 6 i następnie co 6 miesięcy. Ustalenie odpowiedzi guza odbywało się na podstawie kryteriów Cheson et al przez niezależną centralną komisję.

Działania niepożądane oceniono w trakcie badania, w oparciu o klasyfikację National Cancer Institute Common Toxicity Criteria wersja 2.0.

Tabela 30. Wyniki dotyczące skuteczności ibrytumomabu tiuksetanu w populacji pacjentów z C82

Punkt końcowy		IBR N=207			Kontrola N=202			HR (95% CI)	p
		Lb pacjentów	Mediana (lata)	Estymowany 8-letni PFS (% pacjentów)	Lb pacjentów	Mediana (lata)	Estymowany 8-letni PFS (% pacjentów)		
PFS – ogólna		207	4,1	41	202	1,1	22	0,47 (0,37; 0,60)	<0,001
PFS – odpowiedź po I linii leczenia	CR/CRu	107	7,3	48	108	2,7	32	0,61 (0,43; 0,88)	0,008
	PR	100	2,5	33	94	0,5	10	0,38 (0,27; 0,52)	<0,001
Rodzaj chemioterapii I linii	chlorambucil	20	4,5	50	19	1,0	20	0,33 (0,15; 0,75)	0,008
	CVP	53	2,5	31	53	0,7	17	0,48 (0,31; 0,75)	0,001
	CHOP	65	3,0	37	57	1,0	13	0,46 (0,30; 0,70)	<0,001
	CHOP-like	30	6,9	46	31	2,4	29	0,57 (0,30; 1,09)	0,090
	fludarabina	11	3,0	45	11	2,4	27	0,62 (0,21; 1,86)	0,40
	rytuksymab	28	>7,9	56	31	4,9	45	0,70 (0,33; 1,49)	0,36
Skala FLIPI	≤ 1	117	3,3	40	124	1,0	21	0,51 (0,37; 0,69)	<0,001
	2	66	4,8	43	60	1,1	22	0,51 (0,33; 0,90)	0,003
	>2	24	6,9	41	18	2,6	31	0,68 (0,31; 1,51)	0,35
Czas do następnego leczenia		207	8,1	-	202	3,0	-	0,47 (0,36; 0,61)	<0,001

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);
  - rodzaju chemioterapii zastosowanej w I linii tj. 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. ≤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).

### 6.1.2.3. Bezpieczeństwo

#### ChPL

Ekspozycja na promieniowanie jonizujące jest powiązana z rozwojem nowotworów i możliwością wystąpienia wad dziedzicznych.

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Zevalin po premedykacji rytuksymabem jest oparty na danych uzyskanych w pięciu badaniach klinicznych od 349 pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem nieziarnicznym o niskim stopniu złośliwości, grudkowym lub transformującym z komórek B, na danych uzyskanych z badania z udziałem 204 pacjentów otrzymujących produkt Zevalin jako leczenie konsolidacyjne po remisji indukowanej leczeniem pierwszego rzutu oraz podczas nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi leku u pacjentów otrzymujących Zevalin po premedykacji rytuksymabem są 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.

- zakażenie
- sepsa
- zapalenie płuc
- zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa
- niedokrwistość
- pancytopenia
- krwotok przy trombocytopenii
- krwotok śródczaszkowy przy trombocytopenii
- reakcje śluzówkowo-skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona.

Źródło: ChPL Zevalin

#### EMA/FDA/URPL

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.

Źródło: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm368309.htm#>

<http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM164905.pdf>

6.1.2.3.1. **Bezpieczeństwo stosowania ibrytumomabu tiuksetanu po leczeniu konsolidacyjnym, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym**

**A. Informacje z odnalezionych badań klinicznych (Raport AOTM-OT-0389).**

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania ibrytumomabu tiuksetanu z odnalezionych badań klinicznych (Raport AOTM-OT-0389) zebrano w poniższej tabeli.

**Tabela 31. Działania niepożądane w badaniach klinicznych**

Punkt końcowy		FIT (n=414) konsolidacja (ibrytumomab): n=208 kontrola: n=206			Jacobson 2008 (n=55)	Hainsworth 2009 (n=39)	Zinzani 2008 (n=57)	
		Publikacja	Odsetek pacjentów		p	Odsetek pacjentów [%]		
			konsolidacja (ibrytumomab)	Kontrola		konsolidacja (ibrytumomab)		
Limfopenia	st. III	Morschhauser 2008	60,3	10,8	bd	bd	bd	
	st. IV		0	0		bd	bd	
Neutropenia	st. III		40,2	2,0		31	21	52,6
	st. IV		26,5	0,5		20	18	
Trombocytopenia	st. III		58,8	0		24	21	63,2
	st. IV		2,0	0		20	15	
Anemia	st. III		2,9	0		1,8	13	22,8
	st. IV		0,5	0		0	0	
Gorączka neutropeniczna			bd	bd		1,8	0	8,8
Jakiegokolwiek niehematologiczne ADR	st. III		23,5	13,2		bd	12,8	0
	st. IV		5,4	5,9				
Infekcje	st. III		6,9	2,4		bd	0	0
	st. IV		1,0	0				
Gorączka	st. III		2,5	0		bd	0	0
	st. IV		0,5	0				
Wtórne nowotwory			Hagenbeek 2010 ASH abstrakt	7,7		4,4	0,19	3,6
MDS/AML		Hagenbeek 2010 ASH abstract	2,9	0,5	0,063	0	bd	0

W badaniu FIT (Morschhauser 2008) u pacjentów, u których po chemioterapii indukcyjnej zastosowano ibrytumomab tiuksetan w leczeniu konsolidacyjnym najczęstszymi działaniami niepożądanymi były hematologiczne działania niepożądane, w tym (w porównaniu do grupy kontrolnej): limfopenia st. III: 60,3 vs 10,8% (nie odnotowano limfopenii st. IV), neutropenia st. III: 40,2 vs 2,0%, st. IV: 26,5% vs 0,5%, trombocytopenia st. III: 58,8% vs 0%, trombocytopenia st. IV: 2,0% vs 0%, anemia st. II: 2,9 vs 0%, anemia st. IV: 0,5 vs 0%.

Również w niekontrolowanych badaniach II fazy zaobserwowano wysoki odsetek pacjentów z hematologicznymi działaniami niepożądanymi.

W czasie przedłużonego follow-up dla badania FIT (mediana 5,5 roku) - Hagenbeek 2010 ASH abstrakt, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a grupą kontrolną w odsetku pacjentów z wtórnymi nowotworami (7,7% vs 4,4%, p=0,19), w tym w odsetku pacjentów z MDS/AML (2,9% vs 0,5%, p=0,063).

Niehematologiczne działania niepożądane w grupie przyjmującej ibrytumomab tiuksetan:

Morschhauser 2008 (badanie FIT):

zmęczenie – 32,8%, zapalenie nosa i gardła – 19,1%, nudności – 18,1%, astenia – 14,2%, bóle stawów – 11,8%, kaszel – 11,3%, ból głowy – 11,3%, biegunka – 10,8%, gorączka – 10,3%

Hainsworth 2009:

zmęczenie: 5% (n=2), bóle stawów/mięśni: 2,5% (n=1), duszności 2,5% (n=1), zaparcia 2,5% (n=1)

Delaloye 2009

Nie zaobserwowano korelacji między dawką napromieniowania całego ciała lub dawką napromieniowania szpiku kostnego a toksycznością hematologiczną.

## **B. Inne odnalezione informacje**

### Informacje ogólne – bez wyodrębniania wskazania

Francja - Prescrire 2005

Prescrire przytacza opublikowane w 2005 roku przez FDA ostrzeżenia o ciężkich, czasami śmiertelnych, działaniach niepożądanych związanych z błonami śluzowymi i skórą (rumień wielopostaciowy, zespoły Stevens-Johnsona i Lyella). Ibrytumomab może także powodować działania niepożądane: hematologiczne, krwotoczne (związane z trombocytopenią), alergiczne (włączając skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy), oddechowe, ze strony układu pokarmowego zwiększać ryzyko infekcji. Według Prescrire te poważne działania niepożądane są kolejnym powodem do niestosowania ibrytumomabu.

UK – MHRA 2011

W okresie 30.11.2004-26.01.2011 zgłoszono do MHRA 7 przypadków wystąpienia działań niepożądanych związanych z preparatem ibrytumomab tiuksetan, w tym 2 przypadki śmiertelne: zatrzymanie krążenia, ostra białaczka szpikowo-monocytoza. Pozostałe działania niepożądane: ból brzucha, ból w klatce piersiowej, zakażenie *Staphylococcus* (2), zespół Stevens-Johnsona.

Otte 2008

Ekspozycja zdrowych organów na promieniowanie radioaktywne w czasie terapii preparatem Zevalin<sup>®</sup> mieści się w bezpiecznych limitach, nie wykazano korelacji między toksycznością hematologiczną a stopniem napromieniowania szpiku kostnego.

Czuczman MS 2011- INDY Hematology Review

Radioimmunoterapia (RIT) jest bezpieczna i efektywna u starszych pacjentów (≥65 lat), pacjentów otyłych (> 80kg). RIT jest bardziej efektywne i lepiej tolerowane przy zastosowaniu wcześniej w kursie leczenia. Długotrwała remisja jest możliwa nawet u pacjentów wcześniej leczonych. Po wystąpieniu nawrotu choroby po RIT, zastosowanie innych terapii jest bezpieczne i efektywne, nawet w przypadku transplantacji komórek macierzystych. Ryzyko wystąpienia zespołów mielodysplastycznych (MDS) po zastosowaniu RIT wydaje się być porównywalne do ryzyka obserwowanego w przypadku innych terapii.

Leczenie przy użyciu radioimmunoterapii jest bardzo łatwe dla pacjentów i trwa tylko jeden tydzień (dla porównania terapia podtrzymująca rytuksymabem trwa 2 lata)

### Inne wskazanie

Jurczak 2007

w badaniu, w którym 21 pacjentom z chłoniakiem grudkowym po niepowodzeniu 2-5 linii leczenia podano ibrytumomab tiuksetan, u większości pacjentów odnotowano toksyczność hematologiczną 3 i 4 stopnia, u 13 z 21 pacjentów zaobserwowano trombocytopenię lub leukopenię (u 5 pacjentów konieczność podania G-CSF, ale u żadnego z nich nie rozwinęła się ostra infekcja wymagająca hospitalizacji – 3 infekcje górnych dróg oddechowych leczone ambulatoryjnie). Po 21 miesiącach u jednego z pacjentów wystąpił zespół mielodysplastyczny.

[http://www.clinicalstudyresults.org/drugdetails/?drug\\_name\\_id=1422&sort=c.company\\_name&page=1&drug\\_id=11208](http://www.clinicalstudyresults.org/drugdetails/?drug_name_id=1422&sort=c.company_name&page=1&drug_id=11208)

W prospektywnym badaniu obserwacyjnym NCT01164696, badającym jakość życia i koszty w rzeczywistej praktyce u pacjentów leczonych preparatem Zevalin<sup>®</sup> – chłoniakiem grudkowym opornym na leczenie lub nawrotem choroby po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem zaobserwowano następujące hematologiczne działania niepożądane: toksyczność hematologiczna – 79% pacjentów (łagodny przebieg), neutropenia IV stopnia: 16% pacjentów, trombocytopenia IV stopnia: 23% pacjentów (nie zaobserwowano anemii IV stopnia).

Scholz 2010 ASCO abstrakt

U pacjentów z chłoniakiem grudkowym, którym podano ibrytumomab tiuksetan jako I linię leczenia, lek był dobrze tolerowany. U 24/59 pacjentów wystąpiła trombocytopenia (w tym stopnia 4. – 1 pacjent, stopnia 3. – 13 pacjentów) i neutropenia (w tym stopnia 3. – 13 pacjentów, stopnia 4. - brak), anemię zaobserwowano u 5 pacjentów (tylko stopnia 1. i 2.), pozostałe działania niepożądane były stopnia 1. lub 2. Nie zaobserwowano gorączki neutropenicznej.

Źródło: Raport AOTM-0389



### C. Informacje dotyczące bezpieczeństwa z follow-up badania FIT (7.3 roku), publikacja Morschhauser 2013 (aktualizacja wyników Raportu AOTM-OT-0389)

W długookresowej obserwacji (7,3 letni follow-up badania FIT) nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w liczbie wtórnych nowotworów, które wystąpiły w obu badanych grupach (ibrytumomab, n=26; grupa kontrolna n=14; p=0,086).

Mediana czasu od momentu rozpoznania do wystąpienia drugiego nowotworu wyniosła 71 miesięcy (zakres od 10 do 125 miesięcy), a średni czas od randomizacji do wystąpienia drugiego nowotworu wyniósł 58 miesięcy (zakres od 4 do 92 miesięcy).

W poniższej tabeli zebrano informacje o raportowanych wtórnych nowotworach.

Tabela 32 Wtórne nowotwory, które pojawiły się w trakcie 7,3 letniego follow-up badania FIT.

Nowotwór	IBR		Kontrola		Łącznie	
	Lb pacjentów	% pacjentów	Lb pacjentów	% pacjentów	Lb pacjentów	% pacjentów
AML/MDS	7	3	1	0,5	8	2
Trzustki	3	1	0	0	3	1
Prostaty	3	1	0	0	3	1
Inne	13*	6	13**	6	26	6
Łącznie p=0,086	26	13	14	7	40	10

\*m.in. gruczolakorak, rak podstawnokomórkowy skóry, rak piersi, rak okrężnicy, rak płuca, rak kolczystokomórkowy, rak płaskonabłonkowy,

\*\*m.in. gruczolakorak żołądka, rak podstawnokomórkowy skóry, choroba Bowena, rak piersi, rak okrężnicy, raka endometrium, rak wargi, czerniak, nowotwór tarczycy, rak płuca.

W grupie otrzymującej ibrytumomab tiuksetanu najczęściej występującym nowotworem był AML/MDS, który wystąpił u 7 pacjentów. Roczna częstość występowania AML/MDS wynosiła 0,50% w porównaniu z 0,07% odpowiednio w grupach ibrytumomabu i kontrolnej i była to różnica istotna statystycznie (p=0,42).

#### 6.1.2.3.1. Bezpieczeństwo stosowania ibrytumomabu tiuksetanu u pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, nieleczonych wcześniej rytuksymabem

Wyniki badania Witzig 2002a w zakresie bezpieczeństwa zostały szczegółowo opisane w raporcie [redacted]. Poniżej przywołano fragmenty dotyczące wyników leczenia pacjentów z chłoniakiem grudkowym.

W omawianym badaniu nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do odsetka pacjentów z niehematologicznymi działaniami niepożądanymi ogółem, które były prawdopodobnie lub możliwe związane z leczeniem albo o nieustalonym związku z leczeniem (p=0,36) (w pracy nie podano szczegółowych wyników odnośnie tego punktu końcowego). W odniesieniu do poszczególnych niehematologicznych działań niepożądanych w grupie ibrytumomabu tiuksetanu w porównaniu do grupy rytuksymabu wykazano istotny statystycznie wzrost ryzyka nudności (RR=2,29 [1,34; 4,02]) oraz wymiotów (RR=2,68 [1,07; 6,89]). Ponadto w grupie ibrytumomabu tiuksetanu w porównaniu do grupy rytuksymabu wykazano istotny statystycznie wzrost ryzyka neutropenii w 4 stopniu nasilenia oraz trombocytopenii w 4 stopniu nasilenia.

W grupie ibrytumomabu tiuksetanu stwierdzono 5 przypadków hospitalizacji z powodu infekcji lub gorączki neutropenicznej, natomiast w grupie rytuksymabu stwierdzono jeden taki przypadek. Zaobserwowane pomiędzy grupami różnice były jednak nieistotne statystycznie (RR=4,79 [0,77; 30,60]).

U jednego pacjenta poddanego terapii ibrytumomabem tiuksetanu stwierdzono zespół mielodysplastyczny (MDS) w 347 dniu po podaniu ibrytumomabu tiuksetanu. Pacjent ten wcześniej był leczony schematami chemioterapii, w skład których wchodziły cyklofosfamid, winkrystyna, prednison, lomustyna, prokarbazyna, następnie otrzymał radioterapię i rytuksymab przed wystąpieniem MDS.

U innego pacjenta 4 lata po podaniu ibrytumomabu tiuksetanu zdiagnozowano natomiast ostrą białaczkę szpikową. Przed podaniem ibrytumomabu tiuksetanu u pacjenta zastosowano schemat CHOP, a następnie pacjent otrzymał cyklofosfamid i fludarabinę.

W grupie rytuksymabu po 70 dniach od terapii u jednego pacjenta stwierdzono gruczolakoraka trzustki.

Źródło: ██████████

**Tabela 33. Porównanie bezpieczeństwa ibrytumomabu tiuksetanu względem rytuksymabu u pacjentów nieleczonych wcześniej RTX bez względu na typ histologiczny NHL**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	ibrytumomab tiuksetan		rytuksymab		RR [95% CI]	NNH [95% CI]	Wartość p
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>Niehematologiczne działania niepożądane</b>								
Oslabienie	13 tyg.	32 (44)	73	29 (41)	70	1,06 [0,72; 1,55]	NS	bd
Oslabienie w stopniu 3-4		3 (4)	73	0 (0)	70	6,71 [0,65; 71,32]	24,67 [7,62; 3 225,81]	bd
Nudności		31 (42)	73	13 (19)	70	2,29 [1,34; 4,02]	4,19 [2,63; 11,24]	bd
Dreszcze		18 (25)	73	20 (29)	70	0,86 [0,50; 1,48]	NS	bd
Ból		14 (19)	73	10 (14)	70	1,34 [0,65; 2,79]	NS	bd
Ból w stopniu 3-4		1 (1)	73	1 (1)	70	0,96 [0,10; 9,08]	NS	bd
Gorączka		14 (19)	73	12 (17)	70	1,12 [0,56; 2,23]	NS	bd
Ból brzucha		14 (19)	73	8 (11)	70	1,68 [0,77; 3,70]	NS	bd
Ból brzucha w stopniu 3-4		0 (0)	73	1 (1)	70	0,32 [0,03; 3,83]	NS	bd
Wymioty		14 (19)	73	5 (7)	70	2,68 [1,07; 6,89]	8,31 [4,24; 106,91]	bd
Podrażnienie gardła		13 (18)	73	11 (16)	70	1,13 [0,55; 2,33]	NS	bd
Ból głowy		12 (16)	73	16 (23)	70	0,72 [0,37; 1,39]	NS	bd
Nasilony kaszel		11 (15)	73	5 (7)	70	2,11 [0,81; 5,59]	NS	bd
Zawroty głowy		11 (15)	73	5 (7)	70	2,11 [0,81; 5,59]	NS	bd
Duszności		11 (15)	73	5 (7)	70	2,11 [0,81; 5,59]	NS	bd
Świąd		8 (11)	73	11 (16)	70	0,70 [0,30; 1,59]	NS	bd
Świąd w stopniu 3-4		0 (0)	73	1 (1)	70	0,32 [0,03; 3,83]	NS	bd
Obrzęk naczynioruchowy		6 (8)	73	11 (16)	70	0,52 [0,21; 1,29]	NS	bd
Skurcz oskrzeli		4 (5)	73	3 (4)	70	1,28 [0,33; 4,97]	NS	bd
Brak apetytu		8 (11)	73	2 (3)	70	3,84 [0,96; 15,65]	NS	bd
<b>Hematologiczne działania niepożądane</b>								
Neutropenia 4 stopnia	13 tyg.	23 (32)	73	0 (0)	70	45,08 [4,88; 436,59]	3,20 [2,28; 4,38]	bd
Trombocytopenia 4 stopnia		4 (5)	73	0 (0)	70	8,63 [0,85; 89,58]	18,47 [7,62; 3 225,81]	bd

Punkt końcowy	Okres obserwacji	ibrytumomab tiuksetan		rytuksymab		RR [95% CI]	NNH [95% CI]	Wartość p
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>Niehematologiczne działania niepożądane</b>								
<b>Pozostałe AE</b>								
Hospitalizacja z powodu infekcji lub gorączki neutropenicznej	13 tyg.	5 (7)	73	1 (1)	70	4,79 [0,77; 30,60]	NS	bd

### 6.1.2.3.2. Bezpieczeństwo stosowania ibrytumomabu tiuksetanu u pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, leczonych wcześniej rytuksymabem

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa ibrytumomabu tiuksetanu w populacji pacjentów z chłoniakiem grudkowym wcześniej leczonych rytuksymabem przedstawiono w 2 z 3 odnalezionych badań klinicznych (Witzig 2002b, Tobinai 2009). W pracach tych część pacjentów miała rozpoznanie inne niż nieziarniczny chłoniak grudkowy, ale analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla całej populacji, nie wyodrębniając wyników w podgrupie chorych z FL.

U pacjentów leczonych ibrytumomabem tiuksetanem najczęściej występowały hematologiczne działania niepożądane w większości o charakterze przemijającym. W badaniu Witzig 2002b stwierdzono, że czynnikiem istotnie statystycznie zwiększającym ryzyko hematologicznych działań niepożądanych było ponad 20% zajęcie szpiku kostnego. W pracy tej z powodu wystąpienia działań niepożądanych u żadnego pacjenta nie przerwano leczenia, natomiast w badaniu Tobinai 2009 nie przedstawiono wyników w odniesieniu do tego punktu końcowego.

Do najczęściej występujących niehematologicznych działań niepożądanych należą: osłabienie, złe samopoczucie, nudności, zaparcia, biegunka, dreszcze, gorączka, ból głowy, zapalenie jamy ustnej, reakcje niepożądane w miejscu iniekcji (krwiak podskórny, pokrzywka) oraz nieprawidłowe wartości badań laboratoryjnych (ALT, AST, LDH, bilirubina). Łącznie w dwóch badaniach 15 pacjentów wymagało hospitalizacji głównie z powodu hematologicznych działań niepożądanych (trombocytopenia, neutropenia, gorączka neutropeniczna, leukopenia) oraz infekcji (zapalenie płuc/sepsa, zapalenie tkanki łącznej, infekcja dróg moczowych). W badaniu Witzig 2002b u żadnego pacjenta nie stwierdzono obecności HACA, zaś u jednego chorego wykazano obecność HAMA w 42. dniu po leczeniu. Chory ten uzyskał częściową odpowiedź na leczenie i nie obserwowano u niego działań niepożądanych przypisywanych obecności HAMA. U 53% pacjentów w badaniu Tobinai 2009 konieczne było podanie czynników stymulujących wzrost kolonii granulocytów, a 40% chorych wymagało transfuzji płytek krwi, zaś 10% transfuzji erytrocytów.

Źródło: ██████████

Tabela 34. Bezpieczeństwo ibrytumomabu tiuksetanu u pacjentów FL leczonych wcześniej RTX

Punkt końcowy	Stopień nasilenia objawów#	Badanie <sup>1</sup>	Mediana okresu obserwacji [miesiące]	n/N (%)
<b>Hematologiczne działania niepożądane</b>				
Neutropenia	3	Tobinai 2009	6,5	13/40 (33)
	4	Tobinai 2009	6,5	17/40 (43)
		Witzig 2002b	bd	20/57 (35)
Trombocytopenia	3	Tobinai 2009	6,5	27/40 (68)
	4	Tobinai 2009	6,5	2/40 (5)
		Witzig 2002b	bd	5/57 (9)
Anemia	3	Tobinai 2009	6,5	9/40 (23)
	4	Tobinai 2009	6,5	2/40 (5)
		Witzig 2002b	bd	2/57 (4)
Leukopenia	3	Tobinai 2009	6,5	19/40 (48)
	4	Tobinai 2009	6,5	12/40 (30)
Pancytopenia	4	Witzig 2002b	bd	1/57 (2)
<b>Niehematologiczne działania niepożądane</b>				
Oslabienie	1-2	Tobinai 2009	6,5	7/40 (18)

Punkt końcowy	Stopień nasilenia objawów#	Badanie <sup>1</sup>	Mediana okresu obserwacji [miesiące]	n/N (%)
	1-3	Witzig 2002b	bd	31/57 (54)
	3	Witzig 2002b	bd	2/57 (4)
Zawroty głowy	1-2	Tobinai 2009	6,5	6/40 (15)
Złe samopoczucie	1-2	Tobinai 2009	6,5	11/40 (28)
Brak łaknienia	1-2	Tobinai 2009	6,5	7/40 (18)
Dreszcze	1-2	Witzig 2002b	bd	14/57 (25)
Gorączka	1-2	Tobinai 2009	6,5	10/40 (25)
	1-3	Witzig 2002b	bd	12/57 (21)
	3	Witzig 2002b	bd	1/57 (2)
Gorączka neutropeniczna	3	Tobinai 2009	6,5	2/40 (5)
Ból głowy	1-2	Tobinai 2009	6,5	14/40 (35)
	1-2	Witzig 2002b	bd	7/57 (12)
Kaszel	1-2	Tobinai 2009	6,5	7/40 (18)
Podrażnienie gardła	1-2	Witzig 2002b	bd	7/57 (12)
Zapalenie jamy ustnej	1-2	Tobinai 2009	6,5	12/40 (30)
Zakrzepowe zapalenie żył głębokich	3	Witzig 2002b	bd	1/57 (2)
Zapalenie płuc	3	Tobinai 2009	6,5	2/40 (5)
	4	Witzig 2002b	bd	1/57 (2)
Zapalenie nosogardzieli	1-2	Tobinai 2009	6,5	7/40 (18)
Zapalenie górnych dróg oddechowych	1-3	Tobinai 2009	6,5	6/40 (15)
	3	Tobinai 2009	6,5	1/40 (3)
Zapalenie pęcherza moczowego	3	Tobinai 2009	6,5	2/40 (5)
Inne infekcje	3	Tobinai 2009	6,5	1/40 (3)
Ból brzucha	1-2	Witzig 2002b	bd	7/57 (12)
Ból szyi	1-3	Witzig 2002b	bd	2/57 (4)
	3	Witzig 2002b	bd	1/57 (2)
Ból w okolicach guza	3	Witzig 2002b	bd	1/57 (2)
Sepsa	4	Witzig 2002b	bd	1/57 (2)
Nudności	1-2	Tobinai 2009	6,5	8/40 (20)
	1-2	Witzig 2002b	bd	20/57 (35)
Zaparcia	1-2	Tobinai 2009	6,5	10/40 (25)
Biegunka	1-2	Tobinai 2009	6,5	8/40 (20)
Duszności	1-2	Witzig 2002b	bd	7/57 (12)
Krwawienie z pochwy	3	Witzig 2002b	bd	1/57 (2)
Krwiak podskórny	1-2	Tobinai 2009	6,5	9/40 (23)
Krew w moczu	1-2	Tobinai 2009	6,5	7/40 (18)
Pokrzywka	1-3	Tobinai 2009	6,5	8/40 (20)
	3	Tobinai 2009	6,5	1/40 (3)
Reakcje nadwrażliwości	1-3	Tobinai 2009	6,5	5/40 (13)
	3	Tobinai 2009	6,5	1/40 (3)
Podwyższony poziom LDH	1-2	Tobinai 2009	6,5	19/40 (48)
Podwyższony poziom bilirubiny	1-3	Tobinai 2009	6,5	11/40 (28)
	3	Tobinai 2009	6,5	1/40 (3)
Podwyższony ALT	1-2	Tobinai 2009	6,5	9/40 (23)

Punkt końcowy	Stopień nasilenia objawów#	Badanie <sup>1</sup>	Mediana okresu obserwacji [miesiące]	n/N (%)
Podwyższony AST	1-2	Tobinai 2009	6,5	8/40 (20)
<b>Pozostałe punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa</b>				
Hospitalizacja	nie dotyczy	Tobinai 2009	6,5	11/40 (28)
		Witzig 2002b	bd	4/57 (8)
Obecność HACA	nie dotyczy	Witzig 2002b	bd	0/57 (0)
Obecność HAMA	nie dotyczy	Witzig 2002b	bd	1/57 (2)
Konieczność podania G-CSF	nie dotyczy	Tobinai 2009	6,5	21/40 (53)
Konieczność transfuzji płytek krwi	nie dotyczy	Tobinai 2009	6,5	16/40 (40)
Konieczność transfuzji erytrocytów	nie dotyczy	Tobinai 2009	6,5	4/40 (10)

<sup>1</sup> – wyniki dotyczą całej populacji w badaniu, gdzie 83% (Tobinai 2009) i 95% (Witzig 2002b) populacji stanowili pacjenci z nieziarnicznym chłoniakiem grudkowym.

# - Witzig 2002b: dla AE niehematologicznych: zakres stopni nasilenia obserwowanych u pacjentów określonych AE oraz w przypadku wystąpienia AE o 3 lub 4 stopniu nasilenia - najwyższy obserwowany stopień nasilenia objawów (3 lub 4) (w przypadku żadnego z AE nie wystąpiły zarówno AE o 3, jak również 4 stopniu nasilenia). Dla hematologicznych AE - w pracy przedstawiono wyłącznie wyniki dotyczące występowania AE o 4 stopniu nasilenia.

Źródło: XXXXXXXXXX

## 6.2. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

### Inne odnalezione analizy ekonomiczne

Agencja odnalazła opublikowane wyniki 2. analiz ekonomicznych przeprowadzonych ibrytumomabu tiuksetanu w leczeniu konsolidacyjnym chorych na chłoniaki grudkowe. Analizy te przedstawione zostały na ISPOR w 2009 r. w formie abstraktów konferencyjnych. Uzyskane wyniki przedstawia tabela poniżej.

Nie odnaleziono natomiast analiz ekonomicznych przeprowadzonych dla ibrytumomabu tiuksetanu w leczeniu dorosłych pacjentów z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka nieziarniczego lub pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem.

**Tabela 35. Odnalezione analizy ekonomiczne dla ibrytumomabu tiuksetanu w leczeniu chorych na chłoniaka grudkowego**

Publikacja	Tomas 2009 ISPOR abstrakt	Eggington 2009 ISPOR abstrakt
Kraj	Hiszpania	Hiszpania
Źródło danych	ChPL, opinie ekspertów, badanie PRIMA (rytuksymab)	Badanie 304820 (Morschhauser 2008)
Porównywane interwencje	ibrytumomab tiuksetan w leczeniu konsolidacyjnym po I linii chemioterapii indukcyjnej vs terapia podtrzymująca rytuksymabem	ibrytumomab tiuksetan w leczeniu konsolidacyjnym po I linii chemioterapii indukcyjnej vs brak dalszego leczenia
Metodyka	Analiza mikrokosztów – Microsoft Excel; uwzględniono koszty: leków, premedykacji, przygotowania oraz podania leków; brak dyskontowania	Model Markowa; 4 stany: PFS+CR, PFS+PR, progresja, śmierć; dyskontowanie kosztów i korzyści 3,5%/rok
Wyniki	Całkowity koszt: IBR (konsolidacja): 15 675 € Rytuksymab (podtrzymująca): 22 934 € Koszt leków: IBR (konsolidacja): 15 203 € Rytuksymab (podtrzymująca): 21 044 €	Koszt inkrementalny za zyskane QALY: Populacja PR: 18 263 € Populacja ogólna: 29 322 € Największy wpływ na wynik miała wartość użyteczności dla PFS
Wnioski	Koszty ibrytumomabu tiuksetanu w leczeniu konsolidacyjnym (jednokrotne podanie po chemioterapii) są niższe niż koszty terapii podtrzymującej rytuksymabem (podawanej co 2 miesiące przez dwa lata)	Korzystny koszt terapii przy znacznym przedłużeniu PFS

PR – ang. *partial response* – częściowa odpowiedź na leczenie

### Populacja docelowa

W analizie ekonomicznej rozważano populację chorych na chłoniaki grudkowe, którzy leczeni byli w ramach I linii terapii i osiągnęli remisję choroby oraz pacjentów z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka nieziarniczego lub pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem.

### Porównywane interwencje oraz horyzont czasowy analizy

Zevalin vs Mabthera (ibrytumomab tiuksetan vs rytuksymab) – u chorych z odpowiedzią na I linię leczenia;

Zevalin vs Levact (ibrytumomab tiuksetan vs bendamustyna) – po niepowodzeniu terapii rytuksymabem;

w horyzoncie czasowym stosowania poszczególnych terapii.

Ze względu na wytyczne dotyczące stosowania rytuksymabu oraz standardową praktykę kliniczną leczenia chorych w Polsce wskazywaną przez ankietowanych ekspertów klinicznych, rytuksymab w monoterapii lub w schematach stosowany jest jako złoty standard terapeutyczny w chłoniakach grudkowych. W związku z powyższym oraz mając na uwadze nieprecyzyjny zapis wskazania terapeutycznego w ChPL leku Zevalin tj. „w leczeniu dorosłych pacjentów z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka nieziarniczego...”, w niniejszej analizie założono, że lek Zevalin stosowany jest u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej terapię z udziałem rytuksymabu. W związku z tym, przyjęto, że rytuksymab w monoterapii nie będzie komparatorem dla ocenianej technologii medycznej we wskazaniu leczenie dorosłych

pacjentów z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka nieziarniczego lub pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem.

### Metodyka i opis założeń

Analizę ekonomiczną dla ibrytumomabu tiuksetanu stosowanego w leczeniu chorych na chłoniaki grudkowe zakwalifikowane do kodów ICD-10 C82, C82.0, C82.1, C82.7, C82.9 przeprowadzono w porównaniu z aktywnymi, refundowanymi w danym wskazaniu komparatorami wskazanymi przez ekspertów klinicznych – rytuksymabem i bendamustyną.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r. rytuksymab (Mabthera) refundowany jest w leczeniu nieziarniczych chłoniaków grudkowych po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne (leczenie podtrzymujące – I linia leczenia) w ramach programu lekowego, a bendamustyna (Levact) w programie „Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o przebiegu powolnym opornych na rytuksymab”.

W związku z brakiem badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej z aktualnie refundowanymi komparatorami, w niniejszej analizie założono brak istotnych różnic pomiędzy nimi w efektach zdrowotnych, a analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów. Jest to założenie upraszczające, które pozwala ocenić szacunkowe koszty związane z zastosowaniem poszczególnych terapii w warunkach polskiego systemu opieki zdrowotnej. Zgodnie ze zleceniem MZ (pismo znak MZ-PLA-460-19199-118/DJ/14) wyznaczono też maksymalny akceptowalny poziom finansowania ze środków publicznych ocenianego leku, tj. określono cenę refundacji produktu Zevalin ze środków publicznych, do wartości której nakłady finansowe płatnika publicznego na leczenie chorych w omawianym wskazaniu za pomocą IBR nie będą przekraczać kosztów leczenia aktualnie refundowanymi w danym wskazaniu komparatorami – rytuksymabem w terapii podtrzymującej oraz bendamustyną po niepowodzeniu leczenia rytuksymabem.

Należy zwrócić uwagę, że progresja choroby u pacjentów z chłoniakiem grudkowym wiąże się ze znacząco wyższymi kosztami i stopniem korzystania z opieki zdrowotnej w porównaniu do pacjentów ze stabilizacją choroby. Leczenie zapobiegające lub opóźniające progresję pozwala na uzyskanie klinicznych oraz ekonomicznych korzyści poprzez obniżanie kosztów opieki zdrowotnej, co wykazano w analizie przeprowadzonej przez Genentech and US Oncology w publikacji Helwick 2011. Na podstawie danych pochodzących od 1 002 pacjentów z chłoniakiem grudkowym, wykazano, że dla 6-miesięcznego follow-up średni miesięczny względny koszt przypadający na pacjenta był blisko 4-krotnie wyższy u pacjentów z progresją choroby w porównaniu do pacjentów bez progresji choroby (\$3612 vs \$965, różnica \$2647,  $P < 0,001$ ). Po uwzględnieniu różnic w charakterystyce obu grup pacjentów w badaniu, progresja choroby związana była z 2-krotnym wzrostem kosztów ( $P < 0,001$ ). Pacjenci z progresją choroby znacząco częściej odbywali wizyty lekarskie i podlegali procedurom laboratoryjnym, częściej byli poddawani chemioterapii i hospitalizowani.

Mając na uwadze powyższe, wyniki otrzymane w niniejszej analizie porównującej jedynie koszty stosowania terapii za pomocą ocenianego leku oraz komparatorów przy założeniu braku różnic w efektach zdrowotnych, należy interpretować z dużą ostrożnością.

Nie mniej jednak, metodyka przeprowadzonej analizy ekonomicznej uwzględniona została także w publikacji Tomas 2009, opublikowanej w formie abstraktu konferencyjnego ISPOR 2009. Wyniki tego opracowania przedstawiono w Tabeli 35. Odnalezione analizy ekonomiczne dla ibrytumomabu tiuksetanu w leczeniu chorych na chłoniaka grudkowego, przedstawionej powyżej.

### Uwzględnione kategorie kosztów

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.

### Koszty po stronie ocenianego leku IBR

Ibrytumomab tiuksetan (IBR) zgodnie z ChPL należy stosować po wcześniejszym podaniu rytuksymabu, w schemacie dwa podania dożylnie rytuksymabu i jedno podanie roztworu produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [<sup>90</sup>Y] w następującej kolejności:

- Dzień 1.: infuzja dożylna 250 mg/m<sup>2</sup> rytuksymabu.
- Dzień 7. lub 8. lub 9.: - infuzja dożylna 250 mg/m<sup>2</sup> rytuksymabu krótko (w ciągu 4 godzin) przed podaniem roztworu produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [<sup>90</sup>Y].
- 10-minutowa infuzja dożylna roztworu produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [<sup>90</sup>Y].

Cenę leku Zevalin przyjęto jako średnią kwotę z wartości refundacji raportowanej przez NFZ w latach 2009-2014 (I kwartał). Cena ta wynosiła w tym okresie od 48 000,00 do 64 554,00 PLN, przyjmując wartość średnią na poziomie 56 954,85 PLN. Należy tu zaznaczyć, że koszt leku IBR nie zależy od dawki substancji czynnej, gdyż wielkość dawki określana jest radioaktywnością roztworu produktu Zevalin znakowanego radioizotopem <sup>90</sup>Y. Zgodnie z ChPL do sporządzenia produktu Zevalin znakowanego radioizotopem <sup>90</sup>Y należy zastosować sterylne, wolne od pirogenów chlorek itru -90, a jego przygotowanie musi odbywać się przez wykwalifikowany personel zgodnie z wymogami w zakresie bezpieczeństwa radiologicznego i jakości farmaceutycznej.

Na podstawie danych uzyskanych od firmy POLATOM stwierdzono, że firma ta zajmuje się dystrybucją na terenie Polski chlorku itru (Y-90) o nazwie handlowej YTRACIS, służącego do znakowania przeciwciał monoklonalnych w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze. Produkt ten jest nabywany od producenta, francuskiej firmy CIS bio international, który następnie sprzedawany jest polskim odbiorcom za cenę 7 500 PLN + 8% VAT za porcję do pojedynczego znakowania. Dane te uzyskane zostały w 2013 r.

Agencja uzyskała również dane z NFZ, na podstawie których można stwierdzić, że chlorek itru refundowany był w ramach substancji czynnych stosowanych w chemioterapii niestandardowej w latach 2009-2011 (brak danych dot. refundacji tego produktu w latach 2012-2014) po cenie 7 704 - 7 776 PLN.

Dysponując powyższymi danymi w niniejszej analizie zastosowano podejście konserwatywne i do obliczeń uwzględniono najbardziej aktualną i najwyższą cenę leku wynoszącą 8 100 PLN za opakowanie produktu YTRACIS brutto.

Doliczono również koszt premedykacji tj. 2-krotnego podania rytuksymabu w infuzji dożylny w dawce 250 mg/m<sup>2</sup>.

W kosztach podania leku uwzględniono hospitalizację pacjenta w ramach JGP wycenianą na 9 pkt za dzień oraz wartość punktu na poziomie 52 PLN wg. Informatora NFZ. Przyjęto, że hospitalizacja związana ze stosowaniem leku Zevalin wynosić będzie 2 dni zgodnie ze schematem podawania opisanym w ChPL (dzień 1. rytuksymab, dzień 7. lub 8. lub 9. rytuksymab i IBR).

#### **Koszty komparatora - rytuksymabu w leczeniu chorych, którzy uzyskali remisję po I linii leczenia**

Koszt leku rytuksymab, stosowanego w ramach programu lekowego w terapii podtrzymującej po I linii leczenia u chorych na chłoniaki złośliwe określono na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ na lipiec 2014 r.



### Koszty komparatora - bendamustyny w leczeniu chorych po niepowodzeniu terapii rytuksymabem

Koszt terapii lekiem bendamustyna u chorych na chłoniaki grudkowe po niepowodzeniu terapii rytuksymabem (z nawrotem choroby po terapii rytuksymabem lub u pacjentów opornych na leczenie rytuksymabem) określono na podstawie danych z ChPL produktu Levact oraz opinii eksperta klinicznego dotyczącej warunków stosowania leku. Cenę produktu określono na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ,

Zgodnie z programem lekowym "Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarnicznych o przebiegu powolnym opornych na rytuksymab" lek ten stosowany jest w monoterapii w dawce maksymalnej 120 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1. i 2. w 6. 21-dniowych cyklach (liczba cykli może być wydłużona do 8 u pacjentów, którzy uzyskali częściową remisję po 6 cyklach leczenia bendamustyną). Natomiast zgodnie z opinią bendamustynę w omawianym wskazaniu stosuje się w dawce 90 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1. i 2. w 6. 28-dniowych cyklach. W niniejszej analizie konserwatywnie przyjęto dawkę leku Levact na poziomie 90 mg/m<sup>2</sup> stosowaną przez 6 cykli. Mając na uwadze, że czas terapii bendamustyną nie przekracza rocznego horyzontu w obliczeniach nie uwzględniono dyskontowania kosztów.

Dodatkowo do kosztów doliczono cenę 2 dni hospitalizacji pacjentów w celu podania leku (cena hospitalizacji w programie lekowym 9 pkt. wartych 52 PLN/pkt.) oraz koszt monitorowania terapii w programie lekowym rozliczany ryczałtem rocznym, określony na poziomie 53 pkt. wartych 52 PLN/pkt.

### Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej dla porównania IBR vs rytuksymab oraz IBR vs bendamustyna przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 36. Wyniki analizy ekonomicznej dla IBR vs terapia podtrzymująca rytuksymabem u chorych na chłoniaki grudkowe

Kategorie uwzględnionych kosztów	IBR	Rytuksymab		Różnica kosztów (IBR - rytuksymab)	
Koszt leku (PLN)	56 954,85				
Koszt radioizotopu <sup>90</sup> Y produkt leczniczy YTRACIS	8 100				
Koszt premedykacji (terapii wspomagającej rytuksymabem) (PLN)	11 167,58				
Koszt podania leku (PLN)	936,00				
Koszt monitorowania leczenia (PLN)	-				
Suma	77 158,43				
Maksymalny akceptowalny poziom finansowania ze środków publicznych IBR – tj. CHB za opakowanie leku Zevalin (PLN)	n/d				

n/d – nie dotyczy

CHB - cena hurtowa brutto

Tabela 37. Wyniki analizy ekonomicznej dla IBR vs bendamustyna u chorych na chłoniaki grudkowe po niepowodzeniu terapii rytuksymabem

Kategorie uwzględnionych kosztów	IBR	Bendamustyna		Różnica kosztów (IBR - bendamustyna)	
Koszt leku (PLN)	56 954,85				
Koszt radioizotopu <sup>90</sup> Y produkt leczniczy YTRACIS	8 100				
Koszt premedykacji (terapii wspomagającej rytuksymabem) (PLN)	11 167,58				
Koszt podania leku (PLN)	936,00				
Koszt monitorowania leczenia (PLN)	-				
Suma	77 158,43				
Maksymalny akceptowalny poziom finansowania ze środków publicznych IBR – tj. CHB za opakowanie leku Zevalin (PLN)	n/d				

Analizując otrzymane wyniki należy zwrócić uwagę na publikację Jurczak 2007, w której stwierdzono, że terapia ibrytumomabem tiuksetanu w leczeniu chorych na chłoniaki grudkowe po niepowodzeniu leczenia rytuksymabem wiąże się z kosztem leków, przekraczającym 18 700 Euro (77 605 PLN przy średnim kursie euro ok. 4,15 PLN), co jest porównywalne z obecną standardową terapią tj. 2 latami terapii podtrzymującej rytuksymabem. Wynik przedstawiony w publikacji Jurczak 2007 jest zatem porównywalny z wynikiem otrzymanym w niniejszej analizie. W publikacji tej uwzględniono po stronie ocenianego leku koszty związane z ceną Zevalin, Ytracis oraz Mabthera podawanej w premedykacji, a także koszty 2 dni hospitalizacji pacjentów związanej z podaniem leków. Powyższe dane potwierdzają wiarygodność zewnętrzną przeprowadzonej analizy ekonomicznej dla leku Zevalin.

#### Ograniczenia analizy

- Ze względu na brak badań umożliwiających porównanie efektywności klinicznej ocenianego leku IBR z odpowiednimi komparatorami, tj. rytuksymab i bendamustyna, przyjęto że nie ma różnic między nimi w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania;

- w kosztach po stronie IBR uwzględniono refundację leku Ytracis (chlorek itru) - radioizotopu stosowanego dla znakowania produktu Zevalin. Nie mniej jednak wg. danych NFZ liczba wydanych zgód na refundację tego leku jest znacznie niższa niż liczba zgód na refundację leku Zevalin w latach 2009-2014 (odpowiednio 6 zgód dla Ytracis oraz 27 dla Zevalin), tym samym koszty płatnika związane z refundacją ocenianego leku w niniejszej analizie mogły zostać zawyżone;

### 6.3. Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia

Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ w latach 2011-2014 ibrytumomabem tiuksetanu leczono w ramach chemioterapii niestandardowej od jednej do trzech osób z rozpoznaniem C82, w tym po jednej osobie rocznie w latach 2013-2014 (patrz 5.1. *Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce*). W tabeli poniżej zestawiono koszty substancji czynnych przypadające na jednego pacjenta, wg różnych schematów leczenia ibrytumomabem tiuksetanu i komparatorami, tj. rytuksymabem lub bendamustyną (patrz 2.3.2 *Komparatory*).

**Tabela 38. Oszacowanie kosztów substancji czynnych przypadających na jednego pacjenta w schematach leczenia zawierających rytuksymab, bendamustynę lub ibrytumomab tiuksetanu, rozpoznanie C82**

Schemat leczenia		Źródło	Oszacowanie kosztów dla 1 pacjenta	
rytuksymab 375 mg/m <sup>2</sup> raz w tygodniu, przez 4 tygodnie		Witzig 2002a	33 502,74 zł	
leczenie indukcyjne rytuksymab 375 mg/m <sup>2</sup> co 21 dni, 8 cykli lub leczenie podtrzymujące rytuksymab 375 mg/m <sup>2</sup> co 3 miesiące, przez 2 lata		program lekowy B.12 „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C82, C82)”	67 005,49 zł	
leczenie podtrzymujące rytuksymab 375 mg/m <sup>2</sup> co 2 miesiące, przez 2 lata			100 508,23 zł	
bendamustyna 90 mg/m <sup>2</sup> w dniu 1. i 2., co 21 lub 28 dni, 6 cykli (21 dni zgodnie z programem lekowym; 28 dni zgodnie ze stanowiskiem eksperta)		[redacted] program lekowy B.51 „Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarnicznych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICd-10 C82, C82, C85, C88)”	25 572,15 zł	
brytumomab tiuksetanu	ibrytumomab tiuksetanu	korespondencja NFZ – średnie wydatki na ibrytumomab tiuksetanu w latach 2009-2013 w ramach chemioterapii niestandardowej, rozpoznanie C82	56 954,85 zł	łącznie: 76 222,43 zł
	<sup>90</sup> Y do pojedynczego znakowania	dane kosztowe NCBJ – Ośrodek Radioizotopów POLATOM za [redacted]	8 100 zł	
	rytuksymab 250 mg/m <sup>2</sup> w dniu 1. i 8.	[redacted] / Witzig 2002a	11 167,58 zł	


Przyjęto, że przeciętna powierzchnię ciała wynosi 1,74 m<sup>2</sup>.

Ceny rytuksymabu i bendamustyny za 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).

W przypadku wydania negatywnej decyzji odnośnie dalszego finansowania ibrytumomabu tiuksetanu w ramach chemioterapii niestandardowej obecnie ponoszone koszty mogą zostać zastąpione kosztami związanymi z jednym z wymienionych 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 wnoszących 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.

W tabeli poniżej zaprezentowano koszty leczenia z wykorzystaniem ibrytumomabu tiuksetanu w zależności od liczby pacjentów. Koszty leczenia ibrytumomabem tiuksetanu jednego pacjenta wynoszą 76 tys. zł, trzech 229 tys. zł, sześciu 457 tys. zł, a pięćdziesięciu 3,81 mln zł.

Tabela 39. Koszty leczenia z wykorzystaniem ibrytumomabu tiuksetanu w zależności o liczby pacjentów, rozpoznanie C82

Liczba pacjentów leczonych ibrytumomabem tiuksetanu	Źródło oszacowania liczby pacjentów	Oszacowanie kosztów całkowitych
1	roczna liczba pacjentów leczonych brytumomabem tiuksetanu w latach 2013-2014 korespondencja NFZ, pisma znak NFZ/CF/DGL/2014/073/0236/W/19679/ALA z dnia 27.06 2014 r.	76 222,43 zł
3	liczba pacjentów leczonych brytumomabem tiuksetanu w roku 2011 korespondencja NFZ, pisma znak NFZ/CF/DGL/2014/073/0236/W/19679/ALA z dnia 27.06 2014 r.	228 667,30 zł
6	roczna liczba zrealizowanych zgód na rozpoczęcie terapii leczonych ibrytumomabem tiuksetanu w latach 2011-2012 korespondencja NFZ, pismo znak NFZ/CF/2013/076/0711/W/15042/TOK z dnia 12.06.2013 r.	457 334,60 zł
50	maksymalna liczba pacjentów poddawanych w ciągu roku leczeniu brytumomabem tiuksetanu 	3 811 121,68 zł

## 7. Podsumowanie

### 7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

W trakcie prac nad niniejszym opracowaniem Agencja wystąpiła do 13 ekspertów z prośbą o przekazanie swojej opinii. Do dnia 5.07.2014 r. otrzymano dwie pełne opinie od [REDAKTOWANO] i [REDAKTOWANO] oraz częściowe stanowisko prof. dr hab. n med. D Wołowca dla zastosowania ibrytumomabu tiuksetanu u chorych na chłoniaki nieziarniczne grudkowe z postacią oporną/nawrotową. Prof. podtrzymał swoje stanowisko wyrażone w trakcie prac nad raportem AOTM-DS-430-07-2011.

Wszyscy ankietowani eksperci odpowiedzieli się za potrzebą finansowania ibrytumomabu tiuksetanu u chorych na chłoniaki nieziarniczne grudkowe u chorych z postacią oporną/nawrotową. Dwoch ekspertów wypowiedziało się negatywnie w odniesieniu do finansowania ibrytumomabu tiuksetanu w leczeniu konsolidacyjnym, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym.

[REDAKTOWANO] zwrócił uwagę na problemy związane z możliwością finansowania całej procedury RIT (ibrytumomabu tiuksetanu + rytuksymab).

### 7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

#### Problem decyzyjny

Zlecenie MZ dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu leczenia chemioterapii niestandardowej: podanie ibrytumomabu tiuksetanu we wskazaniach ICD 10: C82; C82.0; C82.1; C82.7 i C82.9 - chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy). Podstawą zlecenia jest art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.). MZ jako termin wydania rekomendacji wskazywało dzień **15 lipca 2014 r.**

#### 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).

#### Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z uzyskanymi stanowiskami eksperckimi jako technologie alternatywne przyjęto substancje czynne: rytuksymab i bendamustyna.

#### Skuteczność kliniczna

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

„Do analizy klinicznej włączono jedno randomizowane niezaślepienie 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 [REDAKTOWANE] (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 nieziarnicznym. 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 tiuksetan może stanowić skuteczną opcję terapeutyczną u pacjentów z nieziarnicznym chłoniakiem grudkowym, w szczególności u pacjentów w fazie nawrotu lub opornych na wcześniejsze terapie, w tym rytuksymab. Terapia ibrytumomabem tiuksetanem 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 tiuksetanem względem terapii rytuksymabem. W 3 pracach bez grupy kontrolnej oceniano natomiast skuteczność i bezpieczeństwo terapii ibrytumomabem tiuksetanem 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 nieziarnicznym 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 miesiące;  $p=0,07$ ), czasu trwania odpowiedzi (16,7 vs 11,2 miesiące;  $p=0,44$ ), czasu trwania odpowiedzi u pacjentów z CR/CRu (26,4 vs 8,5 miesiące;  $p=0,055$ ) oraz czasu do następnej terapii przeciwnowotworowej (21,1 vs 13,8 miesiące;  $p=0,27$ ). 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 miesięcy), 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 miesiące 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 niniejszego 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),  $p < 0,001$ );
  - rodzaju chemioterapii zastosowanej w I linii tj. 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).

#### **Bezpieczeństwo stosowania**

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi leku u pacjentów otrzymujących Zevalin po premedykacji rytuksymabem są 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.

- zakażenie
- sepsa
- zapalenie płuc

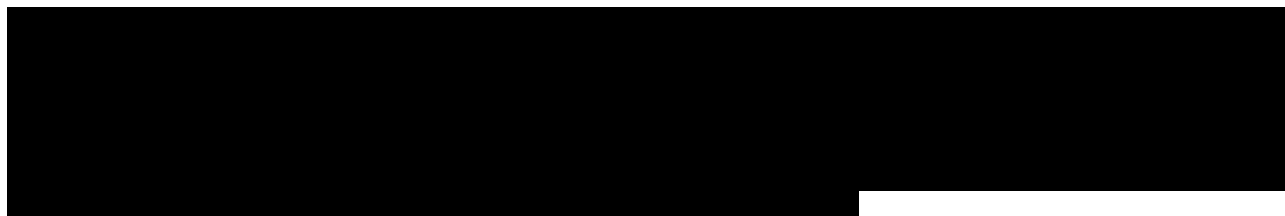
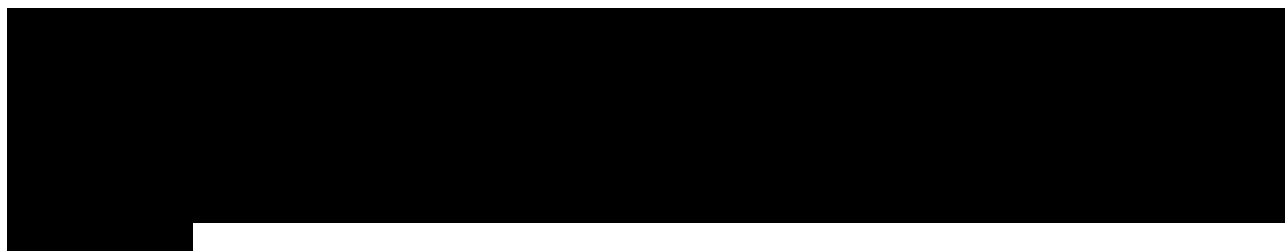
- zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa
- niedokrwistość
- pancytopenia
- krwotok przy trombocytopenii
- krwotok śródczaszkowy przy trombocytopenii
- reakcje śluzówkowo-skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona.

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.

### **Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Analizę ekonomiczną dla ibrytumomabu tiuksetanu stosowanego w leczeniu chorych na chłoniaki grudkowe zakwalifikowane do kodów ICD-10 C82, C82.0, C82.1, 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 bezpośrednie 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 ibrytumomabem 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.

### **Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia**

W przypadku wydania negatywnej decyzji odnośnie dalszego finansowania ibrytumomabu tiuksetanu w ramach chemioterapii niestandardowej obecnie ponoszone koszty mogą zostać zastąpione kosztami związanymi z jednym z wymienionych 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.

### **Rekomendacje kliniczne i finansowe**

Odnaleziono 12 rekomendacji klinicznych, w tym 7 pozytywnych (NCCN 2014, PTOK 2013, ESMO 2011, BCSH 2011, ISH 2010, CCO 2006 i CCA/ACN 2005) i 2 negatywne (Prescrire International 2006 i 2005).



W pozostałych dwóch rekomendacjach (NCI 2014 i AHS 2013) jedynie wymieniono oceniany lek bez sformułowania zalecenia. Ponadto odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych, w tym dwie negatywne 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.

### **Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach**

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.

Ibrytumomab tiuksetan jest w 100% refundowany w Czechach. Ponadto lek jest refundowany w dwóch prowincjach Kanady, Kolumbii Brytyjskiej i Quebecu, po spełnieniu kryteriów kwalifikacyjnych.

### **Inne uwagi**

Należy w tym miejscu podkreślić, że zgodnie z ChPL Zevalin, odnalezionymi badaniami **ibrytumomab tiuksetanu podawany jest łącznie z rytuksymabem** (rytuksymab podawany jest w dniu 1., a także w dniu 7. lub 8. lub 9.). 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" ponieważ 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)). Fakt, problemów z możliwością finansowania całej procedury RIT (ibrytumomabu tiuksetanu + rytuksymab) podkreślał jeden z ankietowanych przez AOTM ekspertów.

## 8. Piśmiennictwo

<b>AOTM-DS-430-07-2011</b>	Zastosowanie znakowanych radioizotopowo przeciwciał monoklonalnych w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze. Raport skrócony. AOTM-DS-430-07-2011
<b>AOTM-OT-389</b>	Zevalin® ( brytumomab tiuksetan) w leczeniu konsolidacyjnym chłoniaka grudkowego. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej Nr: AOTM-OT-389
<b>AOTM-OT-4351-2/2014</b>	Wnioski o objęcie refundacją leków MabThera (rytuksymab) [REDAKTED] Analiza weryfikacyjna. AOTM-OT-4351-2/2014
<b>AOTM-OT-4351-29/2012</b>	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Levact (bendamustyna) do stosowania w ramach programu lekowego „Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 85, C 88.0)”. Analiza weryfikacyjna. AOTM-OT-4351-29/2012
<b>AWMSG 2009</b>	All Wales Medicines Strategy Group. brytumomab tiuxetan (Zevalin®). Bayer Plc May 2009
<b>ChPL Zevalin</b>	Charakterystyka Produktu leczniczego Zevalin (EMA) <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000547/human_med_001178.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d124">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000547/human_med_001178.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d124</a>
<b>Eggington 2009</b>	Eggington S G et al. Cost Utility Analysis Of 90y-Ibritumomab Tiuxetan Following First-Line Chemotherapy Compared To No Follow-Up In Patients With Stage Iii Or Iv Follicular Lymphoma In Spain. Value in Health Volume 12, Issue 7 , Page A279, October 2009
<b>Emmanouilides 2006</b>	Emmanouilides C, Witzig TE, Gordon LI, et al. ; Treatment with yttrium 90 ibritumomab tiuxetan at early relapse is safe and effective in patients with previously treated B-cell non-Hodgkin's lymphoma. ; Leuk Lymphoma. 2006 Apr;47(4):629-36.
<b>HAS 2004</b>	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS DE LA COMMISSION 07 juillet 2004. ZEVALIN 1,6 mg/ml, trousse pour préparation radiopharmaceutique pour perfusion. Boîte de 1 trousse. SCHERING S.A.
<b>Helwick 2011</b>	Helwick C. Payers' Perspectives on Non-Hodgkin Lymphoma: Aligning Current Treatments with Value-Based Patient Care. AMERICAN HEALTH & DRUG BENEFITS. January/February 2011. Supplement
<b>Jurczak 2007</b>	Jurczak W et al. Radioimmunotherapy in follicular lymphomas, a retrospective analysis of the Polish Lymphoma Research Group's (PLRG) experience. Nuclear Medicine Review 2007. Vol. 10, No. 2, pp. 91–97
<b>Morschhauser 2013</b>	Morschhauser, F., Radford, J., Hoof, A., Botto, B., Rohatiner, A. Z., Salles, G., Soubeyran, P., Tilly, H., Bischof, D. A., Putten, W. L., Kylstra, J. W., and Hagenbeek, A. (2013): 90Yttrium-ibritumomab tiuxetan consolidation of first remission in advanced-stage follicular non-Hodgkin lymphoma: updated results after a median follow-up of 7.3 years from the International, Randomized, Phase III First-Line Indolent trial. Journal of Clinical Oncology, 31:1977-1983
<b>[REDAKTED]</b>	[REDAKTED], „Zastosowanie znakowanych radioizotopowo przeciwciał monoklonalnych (Zevalin®) w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze – raport skrócony z przeglądem systematycznym”, Wersja 1.00, Kraków, lipiec 2013
<b>PTOK 2013</b>	pod redakcją, M. Krzakowski, Krzysztof Warzocha, i wsp. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. „Chłoniak grudkowy”
<b>Rose 2012</b>	Rose, A. C. S. (2012): A systematic literature review and meta-analysis of radioimmunotherapy consolidation for patients with untreated follicular lymphoma. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia, 12:393-399.
<b>SMC 2005</b>	Scottish Medicines Consortium ibritumomab tiuxetan (Zevalin). No. (171/05)
<b>SMC 2007</b>	Scottish Medicines Consortium Re-Submission brytumomab tiuxetan (Zevalin®) No. (171/05)
<b>SMC 2008</b>	Scottish Medicines Consortium ibritumomab tiuxetan 1.6mg/ml (Zevalin) (No. 499/08)
<b>stanowisko eksperta [REDAKTED]</b>	stanowisko eksperta [REDAKTED]
<b>stanowisko eksperta Prof dr hab n med D. Wołowiec</b>	stanowisko eksperta Prof dr hab n med D. Wołowiec
<b>stanowisko eksperta [REDAKTED]</b>	stanowisko eksperta [REDAKTED]
<b>Storto 2010</b>	Storto G, De Renzo A, Pellegrino T, et al.; Assessment of metabolic response to radioimmunotherapy with 90Y-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. ; Radiology. 2010 Jan;254(1):245-52.
<b>Tobinai 2009</b>	Tobinai K, Watanabe T, Ogura M, et al.; Japanese phase II study of 90Y-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory indolent B-cell lymphoma. ; Cancer Sci. 2009 Jan;100(1):158-64.
<b>Tomas 2009</b>	Tomas J F et al. Cost comparison between 90Y ibritumomab tiuxetan consolidation and rituximab maintenance post chemotherapy in naïve patients with B-cell Non-hodgkin's lymphoma in Spain. Value in Health. Volume 12, Issue 7 , Page A264, October 2009
<b>Vidal 2011</b>	Vidal, L. G. -G. (2011): Immunotherapy for patients with follicular lymphoma: The contribution of systematic reviews. Acta Haematologica, 125:23-31.
<b>Witzig 2002a</b>	Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled brytumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2002 May 15;20(10):2453-63.
<b>Witzig 2002b</b>	Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2002 Aug 1;20(15):3262-9.

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 40. Strategia wyszukiwania – Medline przez PubMed (data wyszukiwania 16.06.2014 r.)

Wyszukiwanie	Kwerenda	Liczba wyników
#3	Search "ibritumomab tiuxetan" [Supplementary Concept]	365
#4	Search zevalin OR ibritumomab	536
#5	Search #3 OR #4	536
#8	Search "Lymphoma, Follicular"[Mesh]	4379
#9	Search "follicular lymphoma"	6106
#10	Search #8 OR #9	6106
#11	Search #4 OR #5	109
#13	Search #5 AND #10 Filters: Publication date from 2010/01/01	43

Tabela 41. Strategia wyszukiwania – Embase przez Ovid (data wyszukiwania 16.06.2014 r.)

Wyszukiwanie	Kwerenda	Liczba wyników
#1	ibritumomab tiuxetan/	2509
#2	(zevalin or ibritumomab).af.	2588
#3	#1 or #2	2588
#4	follicular lymphoma/	8724
#5	"follicular lymphoma".af.	9483
#6	#4 or #5	9483
#7	#3 and #6	653
#8	limit 7 to (human and embase and yr="2010 -Current")	292
#9	limit 8 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or phase 1 clinical trial or phase 2 clinical trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial)	79
#10	limit 8 to (evidence based medicine or consensus development or meta analysis or "systematic review")	8
#11	#9 or #10	86

Tabela 42. Strategia wyszukiwania – The Cochrane Library (data wyszukiwania 16.06.2014 r.)

Wyszukiwanie	Kwerenda	Liczba wyników
#1	MeSH descriptor: [Lymphoma, Follicular] explode all trees	153
#2	"follicular lymphoma"	291
#3	#1 or #2	334
#4	" ibritumomab tiuxetan"	40
#5	zevalin or ibritumomab	63
#6	#4 or #5	63
#7	#3 and #6	19

## 9.2. Schemat PRISMA – etapy selekcji badań

