



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

**Zevalin<sup>®</sup> (ibrytumomab tiuksetan)**  
**w leczeniu konsolidacyjnym**  
**chłoniaka grudkowego**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-389

Warszawa, maj 2011

---

W przygotowaniu oceny raportu ws. oceny leku lub wyrobu medycznego udział wzięli pracownicy Działu Raportów i Oceny Raportów Wydziału Oceny Technologii Medycznych AOTM: [redacted]

Osoby uczestniczące w pracach nad oceną raportu zadeklarowały brak konfliktu interesów.

W toku prac występowało o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Otrzymało opinie od ekspertów, których nazwiska są wyboldowane. Wszyscy eksperci zadeklarowali brak konfliktu interesów.

Zastosowane skróty:

**Ustawa** – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989)

**Rozporządzenie** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (DZ.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773)

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotne

**bd** – brak danych

**OR** (ang. *overall response*) – odpowiedź na leczenie

**OS** (ang. *overall survival*) – całkowity czas przeżycia

**PFS** (ang. *progression-free survival*) – czas wolny od progresji

**QL** (ang. *quality of life*) – jakość życia

**FL** – (ang. *follicular lymphoma*) – chłoniak grudkowy;

**CR** (ang. *complete remission*) – całkowita remisja

**MBq** – megabekerel

**PET** – (ang. *positron emission tomography*) pozytonowa tomografia emisyjna  
**<sup>90</sup>Y-IT** - <sup>90</sup>Y- ibrytumomab tiuksetan stosowany jako radioimmunoterapia (RIT);

**PR** – (ang. *partial response*) – odpowiedź częściowa

**CRu** – (ang. *unconfirmed complete remission*) – niepotwierdzona całkowita remisja

**SL** - (ang. *small lymphocytic lymphoma*) – przewlekła białaczka limfatyczna

**CNS** - (ang. *central nervous system*) – centralny układ nerwowy

**CVP** - Cyklofosfamid / winkrystyna / prednizon

**CHOP-R** – schemat leczenia I linii cyklofosfamidem, doxorubicyną, winkrystyna, prednisonem i rituksymabem

**ITT** – (ang. *intention-to-treat*) – zgodna z zaplanowanym leczeniem

**PP** – (ang. *per-protocol*) – leczeni zgodnie z protokołem

**CT** - tomografia komputerowa

**i.v.** – dożylnie

**p.o.** – doustnie

**MCL** – (ang. *mantle cell lymphoma*)- chłoniak z komórek płaszczka

**DLBC** – (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*)- chłoniak rozlany z dużych komórek B

**FLIPI** – (ang. *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*)

**MDS** – (ang. *myelodysplastic syndrome*) – zespół mielodysplastyczny

## Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku .....	6
2.	Problem decyzyjny .....	8
2.1.	Problem zdrowotny.....	8
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia.....	10
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej .....	11
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli .....	11
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych.....	11
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej .....	12
2.3.	Interwencje wnioskowane i komparatory .....	13
2.3.1.	Interwencje .....	13
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne .....	14
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane.....	14
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy wnioski.....	14
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie .....	14
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną.....	16
2.3.2.	Komparatory .....	16
2.3.2.1.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu .....	16
2.3.2.2.	Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję	16
2.3.2.3.	Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	17
2.3.2.4.	Najszybsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce.....	17
2.3.2.5.	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	17
2.3.2.6.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	18
3.	Opinie ekspertów .....	19
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.....	22
4.1.	Rekomendacje kliniczne .....	22
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	24
5.	Finansowanie ze środków publicznych .....	25
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	25
5.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach .....	25
6.	Wskazanie dowodów naukowych.....	26
6.1.	Analiza kliniczna .....	26
6.1.1.	Analiza kliniczna wykonana na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych.....	26
6.1.2.	Wyniki analizy klinicznej .....	29
6.1.2.1.	Skuteczność (efektywność) kliniczna .....	29
6.1.2.1.1.	Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej.....	30
6.1.2.1.2.	Inne odnalezione informacje.....	33

---

6.1.2.2.	Bezpieczeństwo .....	34
6.1.2.2.1.	Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej.....	34
6.1.2.2.2.	Inne odnalezione informacje.....	37
6.2.	Analiza ekonomiczna.....	38
6.2.1.	Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej.....	38
6.2.1.1.	Inne odnalezione informacje.....	38
6.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	39
6.3.1.	Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia .....	40
6.3.1.1.	Informacje z innych źródeł .....	40
6.3.2.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne .....	40
7.	Podsumowanie.....	41
7.1.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	41
7.2.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	42
8.	Piśmiennictwo .....	44
9.	Załączniki .....	46

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 10-04-20 MZ-PLE-460-8365-246/GB/10

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD) 11-05-31

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leczenie konsolidacyjne, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zevalin® (ibrytumomab tiuksetan)

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 będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
  - w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

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)*

-

---

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

-

---

*Data sporządzenia wniosku*

-

---

*Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku*

-

---

*Wnioskowana technologia medyczna:*

Ibrytumomab tiuksetan (Zevalin®)

---

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

Leczenie konsolidacyjne, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym

---

*Wnioskodawca (pierwotny):*

Ministerstwo Zdrowia (zlecenie z urzędu)

---

*Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:*

Bayer Schering Pharma AG

---

*Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:*

F. Hoffmann-La Roche Ltd. – MabThera® (rytuksymab)

## 2. Problem decyzyjny

Zlecenie Ministerstwa Zdrowia, dotyczące przygotowania „rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego (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® (ibrytumomab tiuksetan)** – na podstawie **art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h** ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych” (Dz.U. z 2009 r., nr 118, poz. 989), otrzymano pismem z dnia 19.04.10 r., znak: MZ-PLE-460-8365-246-GB/10.

Ministerstwo Zdrowia pismem z dnia 03.02.2011 r., znak: MZ-PLE-460-8365-376/GB/11 ustaliło termin wydania rekomendacji Prezesa AOTM na 21.03.2011 r. Następnie pismem z dnia 21.02.2011 r., znak: MZ-PLE-460-8365-389/GB/11 MZ ustaliło ostateczny termin wydania rekomendacji Prezesa AOTM na 30.04.2011 r.

5 maja 2010 r. Agencja wystąpiła do podmiotu odpowiedzialnego dla produktu leczniczego Zevalin tj. do firmy Bayer Polska Sp. z o. o. z prośbą o przekazanie analiz HTA. W piśmie z dnia 25 maja 2010 roku firma poinformowała, iż „ze względu na ograniczone zainteresowanie w/w produktem, a przy tym wysokim kosztem wykonania pełnego raportu HTA, nie jest w stanie dostarczyć przedmiotowej dokumentacji.”

15 grudnia 2010 r. Agencja ponownie wystąpiła do podmiotu odpowiedzialnego z prośbą o przekazanie analiz HTA, jednak nie otrzymano żadnej odpowiedzi w tej kwestii.

Źródło: załącznik AW-4

### 2.1. Problem zdrowotny

**Chłoniak grudkowy** (FL, *follicular lymphoma*) klasyfikowany wg ICD-10 jako C82 – chłoniak nieziarniczy guzkowaty (grudkowy) jest jednym z częstszych podtypów przewlekłych chłoniaków nieziarniczych (INHL, *indolent non-Hodgkin.s lymphoma*). Występuje najczęściej u osób dorosłych w średnim wieku – mediana wieku w momencie rozpoznania wynosi 59 lat. Zachorowanie wśród kobiet jest nieznacznie częstsze niż u mężczyzn (1,7 : 1).

**Tabela 1. Chłoniaki z dojrzałych obwodowych limfocytów B według klasyfikacji WHO.**

Akronim	Nazwa polska	Nazwa angielska
DLBCL	Chłoniak rozlany z dużych komórek B	<i>Diffuse large B-cell lymphoma</i>
Med.-DLBCL	DLBCL, chłoniak pierwotny śródpiersia	<i>Mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma</i>
IV-DLBCL	Chłoniak wewnątrznaczyniowy z dużych komórek B	<i>Intravascular large B-cell</i>
TCRBCL	Chłoniak z komórek B bogaty w limocyty T/histiocyty	<i>T cell rich/histiocyte rich</i>
PEL	Pierwotny chłoniak wysiękowy	<i>Primary effusion lymphoma</i>
BL/BLL	Chłoniak/białaczka Burkitta	<i>Burkitt's lymphoma/leukemia</i>
FL	Chłoniak grudkowy	<i>Follicular lymphoma</i>
MALT	Chłoniak strefy brzeżnej pozawęzłowy	<i>Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MZL) of MALT (mucosa associated lymphoid tissue) type</i>
NMZL	Chłoniak strefy brzeżnej węzłowy	<i>Nodal marginal zone lymphoma</i>
SMZL	Chłoniak strefy brzeżnej śledzionowy	<i>Splenic marginal zone lymphoma</i>
MCL	Chłoniak z komórek płaszczka	<i>Mantle cell lymphoma</i>



**Definicja patomorfologiczna** określa FL jako nowotwór składający się z dużych transformowanych komórek linii B (centrocytów i centroblastów), których naciek przypomina swym układem grudki chłonne. W zależności od proporcji pomiędzy liczbą centrocytów i centroblastów oraz od typu nacieku chłoniaka dzielimy na stopnie patomorfologiczne. (Tab. 2)

**Tabela 2. Stopniowanie patomorfologiczne chłoniaka grudkowego (FL)**

Architektura nacieku chłoniakowego	Stopień patomorfologiczny	Definicja
Grudkowy (Układ grudkowy stanowi > 75%) Grudkowy i rozlany (Układ grudkowy stanowi 25–75%) Grudkowy ogniskowo (Układ grudkowy stanowi < 25%) *Rozlany (Układ grudkowy stanowi 0%)	Stopień 1–2 (niski)	0–15 centroblastów w dużym polu widzenia
	Stopień 1	0–5 centroblastów w dużym polu widzenia
	Stopień 2	6–15 centroblastów w dużym polu widzenia
	Stopień 3 (wysoki)	> 15 centroblastów w dużym polu widzenia
	Stopień 3A	Centrocyty obecne
	Stopień 3B	Obecne wyłącznie centroblasty

\*Układ nacieku rozlany musi zawierać centrocyty, a komórki nowotworowe muszą wykazywać typowy immunofenotyp dla FL lub t(14;18); pola z naciekiem rozlanym zawierające > 15% centroblastów należy rozpoznać jako chłoniaka rozlanego z dużych komórek B z obecnością FL (FL w stopniu 1–2, 3A lub 3B)

Chłoniak nieziarniczny grudkowy jest chorobą związaną z wydłużonym przeżyciem komórek. W prawie wszystkich przypadkach FL (ok. 90%) występuje nadekspresja białka BCL-2 hamującego apoptozę w wyniku translokacji t(14;18)+.

Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2009:

„W patogenezie nowotworu istotną rolę odgrywają przewlekła stymulacja antygenowa i dalsze zmiany genetyczne w komórkach t(14;18)+. Dynamika choroby zależy w istotnym stopniu od proporcji subpopulacji komórek nienowotworowych towarzyszących komórkom FL (monocyty/makrofagi, limfocyty T regulatorowe). Najczęściej w momencie rozpoznania FL stwierdza się limfadenopatię, ale także splenomegalię, zajęcie szpiku kostnego (ok. 40% chorych) i krwi obwodowej czy pierścienia Waldeyera. Zajęcie struktur pozawęzłowych, takich jak przewód pokarmowy, tkanki miękkie, jądro, nie należy do rzadkości, ale najczęściej towarzyszy chorobie zaawansowanej, obejmującej liczne grupy węzłów chłonnych. Pewną odrębność stanowi wariant skórny FL, który w chwili rozpoznania zajmuje w większości przypadków jedynie skórę. Ocenia się, że FL ma bardzo długi przebieg bezobjawowy, co prawdopodobnie skutkuje tym, że w momencie postawienia diagnozy u jedynie 1/3 chorych stwierdza się I lub II stopień zaawansowania klinicznego według klasyfikacji Ann Arbor. Istnieje możliwość spontanicznych remisji FL. Mediana przeżycia od chwili rozpoznania wynosi około 8–10 lat, a często w późnym etapie choroby dochodzi do transformacji w chłoniaka rozlanego wielokomórkowego linii B (DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma).” (Tabela 1)

**Tabela 3. Stopień zaawansowania klinicznego chłoniaków nieziarnicznych wg skali Ann Arbor**

Stopień	Charakterystyka
I/IE	Zajęcie jednej grupy węzłów chłonnych lub narządu limfatycznego (I) lub jednego narządu pozalimfatycznego (IE)
II/IIIE	Zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych lub narządów limfatycznych po jednej stronie przepony (II), ewentualnie z dodatkowym zajęciem jednego narządu pozalimfatycznego po tej samej stronie przepony (IIIE)
III/IIIE	Zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych lub narządów limfatycznych po obu stronach przepony (III), któremu może towarzyszyć zajęcie jednego narządu pozalimfatycznego (IIIE)
IV	Rozsiane zajęcie narządów pozalimfatycznych, z lub bez zajęcia węzłów chłonnych i narządów limfatycznych
	Brak lub obecność objawów ogólnych choroby, tj. gorączki (>38oC) trwającej bez uchwytnej przyczyny dłużej niż 2 tygodnie i/lub potów nocnych i/lub chudnięcia, tj. utraty co najmniej 10% wagi ciała w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy oznacza się odpowiednio literą A lub B.

Rozpoznanie histopatologiczne polega na stwierdzeniu grudkowego nacieku centrocytów ze strefami o rozlanym typie wzrostu i obecnością niewielkiej liczby centroblastów. Liczba centroblastów w polu widzenia przy 40-krotnym powiększeniu warunkuje określenie podtypu FL (Tabela 2).

## Leczenie

Wskazaniem do rozpoczęcia leczenia jest wystąpienie objawów ogólnych chłoniaka, szybko postępująca progresja, cytopenie wtórne do wyparcia szpiku kostnego i miejscowo złośliwa lokalizacja chłoniaka. Celem leczenia jest zapewnienie choremu optymalnego komfortu życia poprzez zastosowanie metod pozwalających na skuteczne opanowanie dolegliwości/objawów lub zagrażających powikłań choroby przy zminimalizowaniu toksyczności co wymaga uzyskania częściowej remisji. U chorych rokujących wieloletnie przeżycie należy rozważyć możliwości uzyskania całkowitej remisji, a następnie leczenia konsolidującego i/lub podtrzymującego jako próby osiągnięcia długotrwałej remisji, a nawet hipotetycznego wyleczenia.

- Chemioterapia: chlorambucil, cyklofosfamid, fludarabina, kladrybina (2-CdA), schematy: CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon), CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) FC (fludarabina, cyklofosfamid), CC (2-CdA, cyklofosfamid), FMD (fludarabina, mitoksantron, deksametazon),
- Immunoterapia – anty-CD52, Anty-CD20, rituksymab

**Rituksymab** (kod ATC:L01X C02) jest chimerowym (mysio-ludzkim) przeciwciałem monoklonalnym wybiórczo wiążącym się z antygenem CD20 obecnym na komórkach preB i dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w 95% przypadków chłoniaków z linii B. Lek ten wiążąc się z antygenem CD20 na powierzchni komórki uruchamia mechanizmy lizy komórkowej na drodze reakcji cytotoxyczności zależnej od przeciwciał oraz aktywacji dopełniacza. Rituksymab stosowany jest w połączeniu z chemioterapią w leczeniu pierwszej linii FL a także w monoterapii w leczeniu podtrzymującym.

- Immunochemioterapia oparta o schemat R-CVP lub R-CHOP
- Interferon  $\alpha$  w schemacie R-CHVP (rituksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, etopozyd, prednizon) +IFN
- Radioterapia (IF-RT) radioterapia o rozszerzonym polu (EF-RT) – miejscowe naświetlanie
- Radioimmunoterapia - Anty-CD20+<sup>90</sup>Y (ibrytumomab tiuksetan)

**Ibrytumomab tiuksetan** (Grupa farmakoterapeutyczna: Różne terapeutyczne produkty radiofarmaceutyczne, kod ATC:V10XX02) to rekombinowane mysie przeciwciało monoklonalne IgG1 typu kappa swoiste dla antygenu CD20 komórek B skierowane przeciwko antygenowi CD20, który znajduje się na powierzchni prawidłowych oraz zmienionych nowotworowo limfocytów B. Ibrytumomab tiuksetan znakowany radioizotopem [<sup>90</sup>Y] wiąże się specyficznie z komórkami B z ekspresją antygenu CD20, w tym z komórkami nowotworowymi. Izotop itru-90 jest czystym emitorem cząstek beta (elektronów). Posiada on zdolność niszczenia zarówno komórek docelowych, jak i komórek z nimi sąsiadujących. Mechanizm wiązania jest bardzo specyficzny i ograniczony, bez reakcji krzyżowej z innymi leukocytami lub innymi typami tkanek ludzkich.

Źródło: Walewski 2009, Deptała 2010, Warzocha 2009, Wróbel 2008, Kalinka-Warzocha 2007

### 2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Zgodnie ze stanowiskami eksperckimi następstwem FL jest obniżenie jakości życia, przewlekłe cierpienie, niezdolność do pracy, niezdolność do samodzielnej egzystencji a w efekcie przedwczesny zgon.

Według ekspertów

„chłoniak grudkowy ma nawrotowy charakter, a konieczność leczenia podtrzymującego lub konsolidującego odpowiedź uzyskaną po immunochemioterapii udowodniono w randomizowanych badaniach klinicznych (wydłużenie OS, PFS). Po radioimmunoterapii komfort życia jest dobry, pozwalając w większości przypadków na pełny powrót do pracy zawodowej. U pacjentów z opornością na immunochemioterapię

można uzyskać długotrwałą odpowiedź po radioimmunoterapii, choć zwykle ma to efekt paliatywny, zwłaszcza u chorych z dużą masą guza.”

„Wszystkie ww. następstwa mogą wystąpić w przypadku nawrotu/progresji choroby, którym może zapobiec wnioskowana technologia”.

Źródło: załączniki AW-7, AW-8, AW-9

## 2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Preparat Zevalin® (ibrytumomab tiuksetan) jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego - Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Źródło: załącznik AW-4, AW-5

### 2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Zgodnie z opiniami

terapia preparatem Zevalin® nie prowadzi do pełnego wyzdrowienia, lecz zapobiega przedwczesnemu zgonowi i ratuje życie pacjentom chorym na chłoniaka grudekowego. Według ekspertów „radioimmunoterapię stosuje się jako konsolidację i metodę umożliwiającą u części chorych przełamanie oporności na immunochemioterapię”.

określił istotność wnioskowanej technologii medycznej jako: zapobiegającą przedwczesnemu zgonowi, poprawiającą jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość. Uzasadnienie: „Metoda umożliwiająca trwałe wyleczenie chłoniaka grudekowego nie jest znana. Wnioskowana technologia może znacząco wydłużyć czas trwania remisji i poprawić jakość życia”.

Źródło: załączniki AW-7, AW-8, AW-9

### 2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

**Rytuksymab** (kod ATC:L01X C02) jest chimerowym (mysio-ludzkim) przeciwciałem monoklonalnym wybiórczo wiążącym się z antygenem CD20 obecnym na komórkach preB i dojrzałych limocytach B. Antygen CD20 występuje w 95% przypadków chłoniaków z linii B. Lek ten wiążąc się z antygenem CD20 na powierzchni komórki uruchamia mechanizmy lizy komórkowej na drodze reakcji cytotoksyczności zależnej od przeciwciał oraz aktywacji dopełniacza. Rytuksymab stosowany jest w połączeniu z chemioterapią w leczeniu pierwszej linii FL a także w monoterapii w leczeniu podtrzymującym.

Źródło: Wróbel 2008

**Cytaty z analizy HTA dla preparatu Mabthera® (rytuksymab) – 2011** (podkreślenia pochodzą od analityków AOTM):

*Na podstawie aktualnej praktyki klinicznej opisanej przez ekspertów klinicznych (...) stwierdzono, że obecnie choroby po uzyskaniu odpowiedzi na I linię leczenia poddani są jedynie obserwacji. U pojedynczych chorych podaje się ibrytumomab jako leczenie konsolidujące. We wskazanej populacji nie wykonuje się autologicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych.*

*Należy również podkreślić fakt, że leczenie konsolidacyjne przyczynia się do poprawy jakości 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 (...).

(...)

Obecnie rytuksymab stosowany w leczeniu podtrzymującym po I linii terapii indukcyjnej u chorych na chłoniaki grudkowe nie jest finansowany w ramach Programu zdrowotnego leczenia chłoniaków złośliwych, ani w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.

(...)

W pozostałych wskazaniach dotyczących leczenia chorych na chłoniaki grudkowe finansowany jest w ramach Programu zdrowotnego leczenia chłoniaków złośliwych (Rozporządzenie MZ z dnia 11 stycznia 2010). Wycena punktowa 1 mg rytuksymabu (Katalog substancji czynnych stosowanych w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych, stanowiący załącznik do Zarządzenia Nr 4/2011/DGL) wynosi 1,0595 punktu. Jeden punkt ma wartość 10 PLN, zatem 1 mg rytuksymabu kosztuje 10,60 PLN.

Rytuksymab znajduje się również w Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów (Rozporządzenie MZ 15 lutego 2010). W ramach tego świadczenia nie jest finansowany w leczeniu chłoniaka grudkowego.

Źródło: AW-10

Według danych otrzymanych z NFZ dotyczących lat 2009-2010 rytuksymab był finansowany we wskazaniu ICD10: C82 – chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy) w ramach chemioterapii niestandardowej – [redacted] (patrz Rozdz. 6.3.1.1)

Źródło: załącznik AW-5

### 2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

#### Według stanowisk eksperckich:

[redacted]  
w Polsce chłoniak grudkowy występuje u **7% chorych na NHL** (w porównaniu z 20-30% w Europie Zachodniej i USA).

[redacted]  
Chłoniak grudkowy – **250 nowych przypadków rocznie, chorobowość ok. 1000-1500 przypadków** [oszacowanie własne w oparciu o dane Krajowego Rejestru Nowotworów za 2008 r. <http://epid.coi.waw.pl/krn/>]

Źródło: załączniki AW-7, AW-8, AW-9

#### Według innych źródeł:

##### Jurczak 2006

Na podstawie Małopolskiego Rejestru Chłoniaków (dane obejmujące okres 1.06.2004-30.06.2005) oszacowano, że w Polsce chłoniak grudkowy stanowi ok. **8% nowotworów NHL**, zachorowalność oszacowano na 0,67/ 100 000 (256 nowych przypadków na rok).

### Analizy HTA dla preparatu Mabthera (rytuksymab):

Chłoniaki grudkowe występują u około 4,5% chorych na NHL i są najczęściej występującą postacią indolentną (nieagresywną, o powolnym przebiegu) chłoniaków.

**Tabela 4. Liczba zachorowań i zgonów z powodu chłoniaka grudkowego w latach 1999 – 2008 w Polsce, wyniosła odpowiednio**

Rok	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Liczba zachorowań na FL	146	195	191	244	238	180	219	257	237	247
Liczba zgonów z powodu FL	143	120	142	113	107	110	146	122	137	170

Opracowanie na podstawie danych epidemiologicznych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN)  
<http://85.128.14.124/krn>

Źródło:

Rytuksymab w leczeniu podtrzymującym po I linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.0. marzec 2011

Rytuksymab w leczeniu podtrzymującym po I linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0. luty 2011

## 2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

### 2.3.1. Interwencje

Zevalin<sup>®</sup>

- Substancja chemiczna: ibrytumomab tiuksetan
- Postać farmaceutyczna: zestaw do sporządzania produktu radiofarmaceutycznego do infuzji
- Zarejestrowane dawki: roztwór o stężeniu 1,6 mg/ml (3,2 mg ibrytumomabu tiuksetan w 2 ml roztworu)
- Kod ATC: V10XX02 (Grupa farmakoterapeutyczna: Różne terapeutyczne produkty radiofarmaceutyczne)

Substancja czynna preparatu Zevalin<sup>®</sup> to przeciwciało monoklonalne IgG1 pochodzenia mysiego, wytwarzane techniką rekombinacji DNA. Schemat leczenia chorych z chłoniakiem grudkowym obejmuje dwa podania dożylnego rytuksymabu i jedno podanie roztworu produktu Zevalin<sup>®</sup> znakowanego radioizotopem [90Y] 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<sup>®</sup> znakowanego radioizotopem [90Y] jako 10-minutowej infuzji dożylniej. Zwykle stosowana dawka w leczeniu konsolidacyjnym chorych z FL to 15 MBq/kg masy ciała. Po leczeniu należy przeprowadzać regularne badania krwi w celu sprawdzenia liczby płytek i białych krwinek. Zazwyczaj ich liczba zmniejsza się około dwa miesiące po rozpoczęciu leczenia.

Radioizotop itru [90Y], którym znakowany jest ibrytumomab tiuksetan, dostępny jest w postaci oddzielnego produktu leczniczego o nazwie handlowej Ytracis<sup>®</sup> (podmiot odpowiedzialny CIS bio international).

Źródło: ChPL Zevalin – załącznik, ChPL Ytracis

### 2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

W dniu 16 stycznia 2004 r. Komisja Europejska przyznała firmie Bayer Schering Pharma AG pozwolenie na dopuszczenie preparatu Zevalin® do obrotu (EU/1/03/264/001) ważne w całej Unii Europejskiej we wskazaniu: *leczenie dorosłych pacjentów z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka niezziarniczego lub pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem.*

18 kwietnia 2008 r. Komisja Europejska rozszerzyła zarejestrowane wskazanie dodając do ChPL zapis: *Zevalin znakowany radioizotopem [90Y] jest wskazany w leczeniu konsolidacyjnym, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym. Korzyści stosowania produktu Zevalin po leczeniu rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią nie zostały ustalone.*

Preparat Zevalin® został pierwotnie zarejestrowany w „wyjątkowych okolicznościach”, ponieważ nie było możliwe zebranie kompletnych informacji na temat tego produktu. Jako że firma dostarczyła dodatkowe wymagane informacje, „wyjątkowe okoliczności” ustały z dniem 22 maja 2008 r.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu odnowiono w dniu 16 stycznia 2009 r.

Źródło:

[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR - Summary for the public/human/000547/WC500049464.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000547/WC500049464.pdf)

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR -](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000547/WC500049468.pdf)

[Procedural steps taken and scientific information after authorisation/human/000547/WC500049468.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000547/WC500049470.pdf)

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Assessment Report -](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000547/WC500049470.pdf)  
[Variation/human/000547/WC500049470.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000547/WC500049470.pdf)

### 2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

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

Źródło: ChPL Zevalin

### 2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wniospek

Leczenie konsolidacyjne, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym.

Źródło: załącznik AW-4

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

#### Stanowisko

„Chłoniak z komórek płaszczka (MCL). Radioimmunoterapia jako konsolidacja leczenia I rzutu pozwala na osiągnięcie u starszych chorych, 5-cio letnich przeżyć w 58% przypadków, co jest porównywalne z wynikami wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą przeszczepieniem autologicznych komórek macierzystych, uznawanej jako postępowanie z wyboru u młodszych pacjentów. MCL w Polsce stanowi 7% wszystkich chłoniaków (ok. 350 przypadków rocznie), z czego jedynie 25% może być poddana intensywnej chemioterapii zakończonej ASCT. Rokowanie chorych nie poddanych leczeniu poindukcyjnemu po zakończeniu leczenia I rzutu (ASCT, radioimmunoterapii lub leczeniu podtrzymującemu z zastosowaniem Rituximabu) jest niekorzystne (mniej niż 35% chorych przeżywa 5 lat), co potwierdzono w retrospektywnej analizie 279 chorych leczonych w ośrodkach współpracujących w ramach Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG).

Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL). Rola radioimmunoterapii ogranicza się do konsolidacji u chorych z częściową odpowiedzią na pierwsze 3-4 cykle chemioterapii R-CHOP, u których powikłania kardiologiczne, np. niestabilna dusznica bolesna czy zawał serca uniemożliwiły kontynuowanie dalszej chemioterapii. Pięcioletnie PFS u chorych poddanych radioimmunoterapii w tym wskazaniu w polskich ośrodkach (n=29) wynosiło 82%. DLBCL jest jednym z najczęstszych chłoniaków (ponad 30 % wszystkich przypadków), jednak sytuacje o których mowa nie są częste (20-30 chorych w Polsce/ rok, dane w oparciu o retrospektywną analizę 650 chorych leczonych wg schematu R-CHOP w ośrodkach współpracujących w Polskiej Grupie Badawczej Chłoniaków (PLRG).”

Jurczak W et al. High prevalence of non-Hodgkin's lymphomas in Polish population--1106 new cases diagnosed according to WHO classification in only one district. *Pol J Pathol* 2006, 57: 45-52.

Szpor J et al. Rejestr Chłoniaków, Sprawozdanie Grupy Hematopatologicznej Polskiego Towarzystwa Patologów. *Acta Haematologica Polonica* 2009, 40: 202-03.

Jurczak W et al. High Incidence of Cardiovascular Complications After CHOP-Like Chemotherapy In Lymphoma Patients From Poland - Retrospective Analysis of Polish Lymphoma Research Group (PLRG). *ASH Annual Meeting Abstracts* 2010, 116: 1764.

### Stanowisko

„Chłoniak z komórek płaszczka (MCL). Analiza retrospektywna blisko 300 przypadków leczonych w ostatnich latach w Polsce, wykazała konieczność leczenia poindukcyjnego u chorych z MCL (takie postępowanie zwiększa niemal dwukrotnie 5-cio letnie przeżycie). Intensywnej chemioterapii z ASCT jako konsolidacją można poddać nie więcej niż 25-30% chorych, dla pozostałych jako alternatywa pozostaje jedynie radioimmunoterapia lub 2-letnie leczenie podtrzymujące z zastosowaniem Rituximabu. MCL w Polsce stanowi 7% wszystkich chłoniaków (ok. 350 przypadków rocznie).

Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL). Radioimmunoterapię można stosować jako element kondycjonowania procedury przeszczepowej (np. Z-BEAM), choć nie wykazano jak dotąd w jednoznaczny większej ilości odpowiedzi na leczenie/ wydłużenia OS. Ciekawe są natomiast wyniki zastosowania radioimmunoterapii jako konsolidacji częściowej remisji u chorych, u których musiano przerwać immunochemioterapię R-CHOP ze względu na powikłania kardiologiczne (np. zawał serca/ objawy niewydolności lewokomorowej).”

Jurczak W et al. High prevalence of non-Hodgkin's lymphomas in Polish population--1106 new cases diagnosed according to WHO classification in only one district. *Pol J Pathol* 2006, 57: 45-52.

Jurczak W et al.. Overall Survival (OS) Benefit of Rituximab Based Immunochemotherapy Followed by Post-Induction Treatment in Mantle Cell Lymphoma (MCL): a Retrospective Analysis of 279 Patients Treated by Polish Lymphoma Research Group (PLRG) Centers. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2009, 114: 1702.

Szpor J et al. Rejestr Chłoniaków, Sprawozdanie Grupy Hematopatologicznej Polskiego Towarzystwa Patologów. *Acta Haematologica Polonica* 2009, 40: 202-03.

### Stanowisko

– Chłoniak grudkowy – 250 nowych przypadków rocznie, chorobowość ok. 1000-1500 przypadków [oszacowanie własne w oparciu o dane Krajowego Rejestru Nowotworów za 2008 r. <http://epid.coi.waw.pl/krn/> ]

– Chłoniak rozlany z dużych komórek B – 1400 nowych przypadków rocznie, chorobowość ok. 5 000 przypadków, z których większość to chorzy w obserwacji po skutecznym leczeniu pierwszej linii. Do zastosowania radioimmunoterapii mogliby się kwalifikować chorzy poddawani autotransplantacji komórek krwiotwórczych z powodu nawrotu choroby – ok. 100-200 chorych rocznie [oszacowanie własne, ibidem]

Źródło: załączniki AW-7, AW-8, AW-9

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

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące oceny technologii wnioskowanej otrzymano pismem z dnia 19.04.10 r., znak: MZ-PLE-460-8365-246-GB/10. Ibrtumomab tiuksetan nie był wcześniej oceniany przez AOTM.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/>

## 2.3.2. Komparatory

### 2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

#### Stanowisko

- Leczenie podtrzymujące z zastosowaniem Rituximabu (8-10 dawek w 2 kolejnych latach, we wznowie/oporności procesu, w ramach programu terapeutycznego „Leczenie Chłoniaków Złośliwych”)
- Konsolidacja z zastosowaniem wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej przeszczepieniem komórek hemopoetycznych (ASCT)
- Konsolidacja z zastosowaniem allo SCT.

#### Stanowisko

– Leczenie podtrzymujące – rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. co 2 m-ce przez 2 lata (ograniczona dostępność ze względu na brak standardowego mechanizmu refundacji)

Źródło: załączniki AW-7, AW-8, AW-9

### 2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

#### Stanowisko

- Leczenie podtrzymujące z zastosowaniem Rituximabu
- Radioterapia całego ciała (TBI) jako metoda kondycjonowania ASCT

#### Stanowisko

Nie ma takiej technologii. Wnioskowana technologia może stanowić opcję alternatywną do wymienionej w p. 4 [tj. Leczenie podtrzymujące – rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. co 2 m-ce przez 2 lata – *przyp. analityka*]

Źródło: załączniki AW-7, AW-8, AW-9



2.3.2.3. *Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce*

**Stanowisko** [REDACTED]

Koszt radioimmunoterapii jest porównywalny z kosztem leczenia 2-letniego leczenia podtrzymującego z zastosowaniem Rituximabu czy ASCT, blisko 2-krotnie tańszy od allo SC.

**Stanowisko** [REDACTED]

– Jedyna możliwa – jak w p. 4 [tj. Leczenie podtrzymujące – rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. co 2 m-ce przez 2 lata – przyp. analityka]

Źródło: załączniki AW-7, AW-8, AW-9

2.3.2.4. *Najsukuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce*

**Stanowisko** [REDACTED]

Immunochemioterapia (6-8 cykli wg. schematów R-CVP, R-CHOP, R-FC) z następowym leczeniem podtrzymującym z zastosowaniem Rituximabu przez kolejne 24 miesiące (dostępne w ramach programu terapeutycznego NFZ jedynie u chorych ze wznową procesu).

**Stanowisko** [REDACTED]

Jak w p. 4 [tj. Leczenie podtrzymujące – rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. co 2 m-ce przez 2 lata – przyp. analityka]

Źródło: załączniki AW-7, AW-8, AW-9

2.3.2.5. *Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce*

**Stanowisko** [REDACTED]

Immunochemioterapia (6-8 cykli wg. schematów R-CVP, R-CHOP, R-FC) z następowym leczeniem podtrzymującym z zastosowaniem Rituximabu przez kolejne 24 miesiące (dostępne w ramach programu terapeutycznego NFZ jedynie u chorych ze wznową procesu).

**Stanowisko** [REDACTED]

Zarówno wnioskowana technologia, jak i alternatywna (p. 4) są rekomendowane równolegle (kategoria dowodowa 1) przez NCCN w. 2.2011

Źródło: załączniki AW-7, AW-8, AW-9

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

Tabela 5. Uchwały RK związane merytorycznie z dokonywaną oceną

Uchwała Rady Konsultacyjnej	Treść
<p>Stanowisko RK nr 29/2011 z dnia 11 kwietnia 2011 r. w zakresie zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „<b>Leczenie chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab, przy wykorzystaniu produktu leczniczego Levact (bendamustyna)</b>”</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa <b>za zasadną zmianę sposobu finansowania</b> świadczenia gwarantowanego „Leczenie chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab, przy wykorzystaniu produktu leczniczego Levact (bendamustyna)”, <b>poprzez umieszczenie go w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.</b> <u>Uzasadnienie:</u> W opinii Rady Konsultacyjnej dowody naukowe w zakresie efektywności klinicznej bendamustyny u chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym w progresji po leczeniu rytuksymabem są słabej jakości. Jednocześnie jednak, z uwagi na niewielką liczebność i heterogeniczność populacji docelowej, jak również zindywidualizowane postępowanie, uzyskanie dowodów naukowych wysokiej jakości (tj. z dużych prób klinicznych z randomizacją) jest mało prawdopodobne, w związku z czym ocena musi opierać się na dostępnych danych niższej jakości i opinii ekspertów klinicznych. Ze względu na brak badań porównawczych nie jest możliwe dokonanie w pełni wiarygodnej oceny ekonomicznej, jednak zaprzestanie finansowania bendamustyny może doprowadzić do wzrostu wydatków z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, ponieważ alternatywna chemioterapia niestandardowa stosowana w rozpatrywanym wskazaniu jest droższa od bendamustyny. Bendamustyna powinna być dostępną opcją leczniczą; zgodnie ze wskazaniami lek ten jest stosowany po wyczerpaniu innych możliwości terapeutycznych i dlatego bendamustyna powinna zostać umieszczona w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.</p>
<p>Stanowisko RK nr 21/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009r. w sprawie zmiany warunków realizacji świadczeń gwarantowanych terapeutyczne programy zdrowotne: <b>1. Leczenie chłoniaków złośliwych;</b> 2. Leczenie nadpłytkowości samoistnej; 3. Leczenie dystonii ogniskowych i połowicznego kurczu twarzy; 4. Leczenie stwardnienia rozsianego; 5. Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek; 6. Leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu B lub C; 7. Leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu B w oporności na lamiwudynę; 8. Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą</p>	<p><b>Do wymienionych programów zdrowotnych odnosi się stanowisko Rady nr 54/16/2009 z dnia 6 sierpnia 2009 r. w sprawie wykazów świadczeń opieki zdrowotnej gwarantowanych do finansowania ze środków publicznych.</b> <u>Uzasadnienie:</u> Wnioskowane świadczenia były finansowane ze środków publicznych w dniu wydania przez Radę Konsultacyjną stanowiska nr 54/16/2009 z dnia 6 sierpnia 2009 r. w sprawie wykazów świadczeń opieki zdrowotnej gwarantowanych do finansowania ze środków publicznych, przy czym warunki realizacji programów przez świadczeniodawców określone były przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Zmiany zaproponowane w zleceniu Ministra Zdrowia związane są jedynie z dostosowaniem opisu świadczeń do nowelizacji ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz o cenach (Dz. U. z 2008 r. Nr 164 poz. 1027 z późn. zm.). W związku z powyższym Rada uznała, że do przedmiotowych świadczeń ma zastosowanie jej stanowisko nr 54/16/2009 z dnia 6 sierpnia 2009 r.</p>
<p>Stanowisko RK nr 54/16/2009 z dnia 6 sierpnia 2009 r. w sprawie wykazów świadczeń opieki zdrowotnej gwarantowanych do finansowania ze środków publicznych</p>	<p>Rada Konsultacyjna <b>rekomenduje finansowanie ze środków publicznych świadczeń</b> zawartych w wykazach świadczeń załączonych do projektów rozporządzeń w poszczególnych zakresach wymienionych w art. 15 ust. 2 pkt 1-13, pod warunkiem, że obejmują one wszystkie świadczenia obecnie finansowane w ochronie zdrowia ze środków publicznych. Świadczenia te należy uznać za gwarantowane. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Świadczenia finansowane obecnie ze środków publicznych są usankcjonowane doświadczeniem i praktyką kliniczną. Należy sądzić, że zostały one umieszczone na listach świadczeń po zasięgnięciu opinii specjalistów oraz danych o istniejącej praktyce. Ocena poszczególnych świadczeń zawartych w wykazach będzie możliwa po wykonaniu analiz zgodnie z zasadami określonymi w ustawie.</p>

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

### 3. Opinie ekspertów

#### Stanowisko

- **Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:**

Radioimmunoterapia jako jedyna metoda leczenia jest zarejestrowana u chorych z chłoniakiem grudkowym (FL) lub chłoniakiem grudkowym po transformacji do chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), we wznowie/ oporności na Rituximab.

W prawidłowo kwalifikowanych przypadkach udaje się osiągnąć wieloletnie przeżycia bez wznowy procesu, również u chorych we wznowie/ oporności na wcześniej stosowaną immunochemioterapię. Dobry komfort życia umożliwiający pełny powrót do aktywnego życia zawodowego po krótkiej procedurze przeprowadzonej w warunkach ambulatoryjnych lub jednodniowej hospitalizacji.

Porównywalna skuteczność i koszt do 2-letniego leczenia podtrzymującego z zastosowaniem Rituximabu, która jest obecnie standardem leczenia chorych z FL.

Wiseman A et al.. Ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma and mild thrombocytopenia: a phase II multicenter trial. *Blood* 2002, 99: 4336-42.

Wiseman A et al. Radiation dosimetry results for Zevalin radioimmunotherapy of rituximab-refractory non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2002, 94: 1349-57.

Witzig TE et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab 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, 20: 2453-63.

Witzig TE et al. Long-term responses in patients with recurring or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with yttrium 90 ibritumomab tiuxetan. *Cancer* 2007.

Morschhauser F et al.. Phase III Trial of Consolidation Therapy With Yttrium-90-Ibritumomab Tiuxetan Compared With No Additional Therapy After First Remission in Advanced Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol* 2008.

- **Wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:**

W porównaniu z leczeniem podtrzymującym z zastosowaniem Rituximabu większe niebezpieczeństwo powikłań u chorych nieoptymalnie kwalifikowanych

- **Stanowisko własne eksperta:**

Na procedurę radioimmunoterapii składają się 2 dawki Rituximabu (250 mg/m<sup>2</sup>) i sam ibrytumomab (przeciwciało znakowane <sup>90</sup>Y). **Obecne finansowanie radioimmunoterapii jest jak „Paragraf 22”**: NFZ może pozytywnie rozpatrzyć wnioski o radioimmunoterapię jedynie u chorych na chłoniaka grudkowego, co wyklucza – w myśl rozporządzeń Prezesa NFZ – możliwość finansowania Rituximabu (nie można składać wniosków o chemioterapię niestandardową na leki, które w danym rozpoznaniu są już ujęte w innym programie terapeutycznym, w tym przypadku – „Leczenie chłoniaków złośliwych Rituximabem”).

Od wprowadzenia w życie powyższych rozporządzeń liczba procedur radioimmunoterapii wykonywanych w Klinice Hematologii UJ CM w Krakowie spadła z blisko 30 rocznie do 2-3 (wykonuje się ją wyłącznie u chorych, u których możliwe jest finansowanie będącego częścią procedury Rituximabu z innych niż NFZ źródeł). W załączeniu – przykładowe odpowiedzi NFZ na wnioski z Kliniki Hematologii UJ CM.

Mając największe w Polsce doświadczenie (w naszym zespole przeprowadzono ponad 70% wszystkich procedur radioimmunoterapii wykonanych w całym kraju), uważamy radioimmunoterapię za cenne uzupełnienie istniejących metod leczenia chorych z chłoniakami z komórek B. **Radioimmunoterapia pozwala na przełamanie oporności lub konsolidację odpowiedzi na wcześniej stosowane leczenie.**

**Warunkiem bezpiecznego i skutecznego zastosowania radioimmunoterapii jest odpowiednia kwalifikacja chorych.** Metoda ta nie powinna być stosowana u chorych z nacieczeniem szpiku kostnego powyżej 15-20% (ze względu na znaczną w takich przypadkach toksyczność hematologiczną i wydłużone okresy cytopenii) oraz u pacjentów z dużą masą guza, za którą przyjmuje się węzły chłonne większe od 5-8 cm, czy masywną splenomegalię (ze względu na niewielką skuteczność, ograniczoną w praktyce do efektu pliatywnego). U pacjentów z chłoniakiem grudkowym w II – VI wznowie procesu, zakwalifikowanych do radioimmunoterapii w Klinice Hematologii UJ CM 5-cio letnie OS wynosi 85%.

**W Polsce mamy znacznie mniej przypadków chorych z chłoniakiem grudkowym (7%) niż Europie Zachodniej i USA (20-30%).** Dane epidemiologiczne, zebrane zostały na podstawie rozpoznań histopatologicznych, początkowo u 1106 chorych z Małopolski, następnie potwierdzone na podstawie ponad 17 000 przypadków zarejestrowanych w Rejestrze prowadzonym przez Polskie Towarzystwo Patologów.

Jurczak W et al. High prevalence of non-Hodgkin's lymphomas in Polish population--1106 new cases diagnosed according to WHO classification in only one district. *Pol J Pathol* 2006, 57: 45-52.

Szpor J et al. Rejestr Chłoniaków, Sprawozdanie Grupy Hematopatologicznej Polskiego Towarzystwa Patologów. *Acta Haematologica Polonica* 2009, 40: 202-03.

Jurczak W et al. High Incidence of Cardiovascular Complications After CHOP-Like Chemotherapy In Lymphoma Patients From Poland - Retrospective Analysis of Polish Lymphoma Research Group (PLRG). *ASH Annual Meeting Abstracts* 2010, 116: 1764

## Stanowisko

- **Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:**

Radioimmunoterapia umożliwia uzyskanie wieloletnich przeżyć bez wznowy procesu, również u części chorych na chłoniaka grudkowego (FL) we wznowie/ oporności na wcześniej stosowaną immunochemioterapię.

Radioimmunoterapia ma w Europie i USA wskazania rejestracyjne u chorych z chłoniakiem grudkowym (FL) lub chłoniakiem grudkowym po transformacji do chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), we wznowie/ oporności na Rituximab.

Radioimmunoterapia jest procedurą, którą można przeprowadzić ambulatoryjnie lub w warunkach jednodniowej hospitalizacji (2 wizyty w dniu wciągu jednego tygodnia). Pod względem kosztu procedury, jak i PFS/OS, jej wyniki są porównywalne z 2 letnim leczeniem podtrzymującym z zastosowaniem Rituximabu.

Wiseman A et al. Ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma and mild thrombocytopenia: a phase II multicenter trial. *Blood* 2002, 99: 4336-42.

Wiseman A et al. Radiation dosimetry results for Zevalin radioimmunotherapy of rituximab-refractory non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2002, 94: 1349-57.

Witzig TE et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab 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, 20: 2453-63.

Witzig TE et al. Long-term responses in patients with recurring or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with yttrium 90 ibritumomab tiuxetan. *Cancer* 2007.

Morschhauser F et al. Phase III Trial of Consolidation Therapy With Yttrium-90-Ibritumomab Tiuxetan Compared With No Additional Therapy After First Remission in Advanced Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol* 2008.

- **Wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:**

W razie suboptymalnej kwalifikacji do procedury (chorzy z zajęciem szpiku), długi okres pancytopenii może prowadzić do zagrażających życiu powikłań.

- **Stanowisko własne eksperta:**

Należy zmienić sposób finansowania radioimmunoterapii w taki sposób, by umożliwić również refundację niezbędnego do procedury Rituximabu.

Radioimmunoterapia jest potrzebna jako alternatywna metoda leczenia konsolidującego / przełamania oporności u chorych z FL

Ze względu na duży jednostkowy koszt procedury (porównywalny z 2-letnim leczeniem konsolidującym, jednak skumulowany w ciągu 1 tygodnia), należy dążyć do finansowania radioimmunoterapii w ramach odrębnego programu terapeutycznego.

- Ze względu na stosunkowo małą liczbę chorych z chłoniakiem grudekowym w Polsce (7%, w porównaniu z 20-30% w Europie Zachodniej i USA), dostępność radioimmunoterapii nie jest dla NFZ dużym obciążeniem

Jurczak W et al. High prevalence of non-Hodgkin's lymphomas in Polish population--1106 new cases diagnosed according to WHO classification in only one district. *Pol J Pathol* 2006, 57: 45-52.

**Stanowisko** [REDACTED]

- **Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:**

- znamienne wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby (mediana PFS 37 m-cy vs 13 m-cy w ramieniu kontrolnym bez konsolidacji w badaniu FIT, *J Clin Oncol* 2008; 26: 5156)

- konwersja częściowej remisji uzyskanej w wyniku indukcji w całkowitą u 77% chorych

- bardzo dobra tolerancja pozahematologiczna umożliwiająca zastosowanie metody u chorych z przeciwwskazaniami do długotrwałej immunoterapii podtrzymującej

- krótki cykl leczenia (8 dni)

- metoda zalecana przez gremia międzynarodowe (ESMO, NCCN - kategoria 1 mocy dowodowej)

- **Wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:**

- niepewna rola w przypadku zastosowania po indukcji przy pomocy programów leczenia zawierających rituximab, co jest obecnie powszechną praktyką

- obawa o zwiększone ryzyko MDS

- **Stanowisko własne eksperta:**

Dostępność metody powinna być zapewniona jako opcja terapeutyczna dla chorych, u których zastosowanie długotrwałego leczenia podtrzymującego rituximabem nie jest rozwiązaniem optymalnym lub występują przeciwwskazania lub u chorych o wysokim ryzyku progresji / nawrotu (punktacja FLIPI-1  $\geq 3$ )

Źródło: załączniki AW-7, AW-8, AW-9

#### 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

Tabela 6. Rekomendacje – ibrytumomab tiuksetan w leczeniu konsolidacyjnym chłoniaka grudkowego

Kraj / region	Organizacja	Rok wydania rekomendacji	Rekomendacja			Uwagi	
			pozytywna	pozytywna z ograniczeniami	negatywna		
<b>Rekomendacje kliniczne</b>							
Polska	PTHiT	2010	x				
	PUO	2009				Nie odniesiono się do wnioskowanego wskazania	
Europa	ESMO	2010		x			
Francja	Prescrire	2009			x		
Włochy	ISH	2009		x			
USA	NCCN	2011		x			
<b>Rekomendacje finansowe</b>							
UK	Anglia	Cumbria Lancashire	2010			x	
		LCNDG	2009			x	
		NECDAG	2009			x	
		NYRDTC	2009			x	Konieczność przeprowadzenia dalszych badań
	Walia	AWMSG	2009			x	Podmiot odpowiedzialny nie dostarczył materiałów umożliwiających ocenę.
	Szkocja	SMC	2008			x	
Kanada	CADTH	2009			x		

##### 4.1. Rekomendacje kliniczne

###### Polska

###### **Polskie Towarzystwo Hematologii i Transfuzjologii (PTHiT) – 2010**

PTHiT **rekomenduje stosowanie** ibrytumomabu tiuksetanu w leczeniu konsolidacyjnym chłoniaka grudkowego.

Obecne strategie leczenia chorych na chłoniaka grudkowego w okresie II/IV nie dają możliwości wyleczenia. Najczęściej stosuje się chemioterapię według schematu R-COP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizolon), ewentualnie R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon). Alternatywnie można rozważyć chemioterapię z użyciem analogów nukleotydów purynowych (ANP) – FC (fludarabina i cyklofosfamid), CC (kladrybina i cyklofosfamid), czy bendamustyna, chociaż wydaje się, że takie leczenie powinno być pozostawione w rezerwie jako terapia drugoliniowa. Konsolidacja z zastosowaniem radioimmunoterapii (yttrium-90-ibrytumomab tiuksetan) może podnieść efektywność leczenia I linii, szczególnie w połączeniu z autoSC. Stosowanie leczenia podtrzymującego rytuksymabem (do 2 lat) jest o tyle uzasadnione, że przedłuża ono czas wolny do progresji choroby (progression free survival, PFS).

###### **Polska Unia Onkologii (PUO) - 2009**

„Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych” PUO rekomendują leczenie konsolidacyjne chłoniaka grudkowego:

*U chorych w dobrym stanie biologicznym i rokujących wieloletnie przeżycie należy rozważyć możliwości uzyskania całkowitej remisji, a następnie leczenia konsolidującego i/lub podtrzymującego jako próby osiągnięcia długotrwałej remisji, a nawet hipotetycznego wyleczenia.*

Jednakże nie odnoszą się bezpośrednio do zastosowania ibrytumomabu tiuksetanu w leczeniu konsolidacyjnym chłoniaka grudkowego, co może wynikać z tego, że zostały opublikowane w stosunkowo krótkim czasie (styczeń 2009) od zarejestrowania tego wskazania (kwiecień 2008). Ibrityumomab tiuksetan jest rekomendowany w drugim wskazaniu rejestracyjnym:

*Dodatkową opcję w leczeniu nawrotów FL opornego na leczenie lub nawracającego po zastosowaniu rytuksymabu, stanowi radioimmunoterapia z wykorzystaniem tiuksetanu ibrytumomabu znakowanego itrem 90.*

## **Inne kraje**

### **Europa – European Society for Medical Oncology (ESMO) - 2010**

Monoterapia przeciwciałami (rituksymab, radioimmunoterapia) lub pojedynczymi związkami alkilującymi stanowi alternatywną metodę leczenia indukcyjnego FL zwłaszcza u pacjentów o niskim profilu ryzyka lub chorych, u których istnieją przeciwwskazania do bardziej intensywnej immunochemioterapii. **Leczenie konsolidacyjne metodą radioimmunoterapii po wcześniejszej chemioterapii wydłuża PFS jednakże korzyści z zastosowania uprzedniej terapii rytuksymabem nie zostały w pełni poznane.** W przypadku nawrotu choroby radioimmunoterapia stanowi skuteczne rozwiązanie kliniczne dla starszych pacjentów ze schorzeniami współistniejącymi, u których niewskazana jest chemioterapia. W innym wypadku należy zastosować ją w leczeniu konsolidacyjnym.

### **Francja – Prescrire - 2009**

**Nie rekomenduje się** stosowania ibrytumomabu tiuksetanu w leczeniu zaawansowanego chłoniaka grudkowego ze względu na toksyczność wobec szpiku. Obecnie terapią standardową jest połączenie rytuksymabu z chemioterapeutykami. Nie ma dowodów na skuteczność połączenia ibrytumomabu znakowanego radioizotopem (przeciwciało monoklonalne podobne do rytuksymabu) z dotychczasową terapią. Wiadomo natomiast, że powoduje on ostre uszkodzenie szpiku kostnego u większości pacjentów. Narazanie pacjentów na takie ryzyko poza szczególnymi przypadkami badań klinicznych jest nieuzasadnione.

### **Włochy, Italian Society of Hematology (ISH) – 2009**

ISH **rekomenduje** ibrytumomab tiuksetan po chemioterapii lub immunoterapii pierwszej linii jako środek efektywnie poprawiający jakość i długość klinicznej i molekularnej odpowiedzi na leczenie I linii. Stosowanie ibrytumomabu 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.

### **USA, National Comprehensive Cancer Network – NCCN Guidelines Version 2.2011**

NCCN rekomenduje w konsolidacji pierwszej linii radioimmunoterapię następującą po chemioterapii. Jest to rekomendacja pierwszej kategorii, co oznacza, że jest oparta na dowodach z wysokiego poziomu (np. RCT) i uchwalona na drodze konsensusu. Rekomendacji towarzyszą następujące uwagi:

Do terapii należy wyselekcjonować pacjentów z odpowiednim nacieczeniem komórek szpiku >15 % i < 25% oraz liczbą płytek krwi > 100 000. U pacjentów z wcześniejszym pobraniem autologicznych komórek macierzystych, rekomendowane jest odesłanie na radioimmunoterapię do ośrodków specjalistycznych

Zalecane jest oszacowanie przez patologa całkowitego odsetka elementów komórkowych i odsetka elementów komórkowych zajmujących szpik. Zalecane są badania cytogenetyczne i FISH na znane markery MDS, gdyż dane z 2010 roku sugerują trend w kierunku wzrostu ryzyka MDS związanego z leczeniem RIT.

Nie jest znany całkowity wpływ leczenia indukcyjnego zawierającego rytuksymab na konsolidację RIT.

*Źródło: załączniki AW-20-AW-25*

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

##### **Wielka Brytania**

###### **Anglia: Cumbria Lancashire PCTs Position on Funding of Pre/Non-NICE Cancer Medicines for 2010/11**

Cumbria Lancashire PCT **nie rekomenduje rutynowego finansowania** ibrytumomabu tiuksetanu w leczeniu konsolidacyjnym po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym, ponieważ ocena efektywności tej technologii ta nie stanowi priorytetu dla klinicystów, refundowane powinny być terapie o wyższym priorytecie.

###### **Anglia: London Cancer New Drugs Group (LCNDG) – 2009**

LCNDG **nie rekomenduje** stosowania tiuksetanu w leczeniu konsolidacyjnym po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL). Mimo iż wyniki badania FIT wykazały wydłużenie czasu wolnego od progresji (PFS), nie zaobserwowano istotnych zmian w całkowitym przeżyciu (OS) w ciągu 3,5 rocznego okresu obserwacji. Jednocześnie jest to preparat drogi a jego refundacja może mieć istotny wpływ na budżet świadczeniodawcy.

###### **Anglia: North of England Cancer Drug Approval Group (NECDAG) – 2009**

NECDAG nie rekomenduje finansowania ibrytumomabu tiuksetanu (Zevalin®) w leczeniu konsolidacyjnym, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym. Wydaje się, że w chwili obecnej nie ma wystarczających dowodów klinicznych popierających stosowanie preparatu w tym wskazaniu, tym bardziej, że pacjenci mogli otrzymywać rytuksymab jako część chemioterapii indukcyjnej.

###### **Anglia: Regional Drug and Therapeutics Centre (Newcastle) - (NYRDTC) 2009**

Zanim zostanie wydana pozytywna rekomendacja dotycząca stosowania tiuksetanu w leczeniu konsolidacyjnym u pacjentów z nieleczonym wcześniej chłoniakiem, należy przeprowadzić dalsze badania. W szczególności istotne jest ustalenie, czy pacjenci, którzy otrzymywali rytuksymab jako leczenie indukcyjne odniosą korzyści z leczenia tiuksetanem i czy nastąpi wydłużenie całkowitego czasu przeżycia w dłuższym okresie obserwacji.

###### **Walia: All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) – 2009**

AWMSG **nie rekomenduje** finansowania ibrytumomabu tiuksetanu (Zevalin®) w ramach NHS Walii w leczeniu konsolidacyjnym, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym. Podmiot odpowiedzialny nie złożył aplikacji umożliwiającej ocenę preparatu w tym wskazaniu.

###### **Szkocja: Scottish Medicines Consortium (SMC) – 2008**

SMC **nie rekomenduje** finansowania ibrytumomabu tiuksetanu (Zevalin®) w ramach NHS Szkocji w leczeniu konsolidacyjnym, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym. Podmiot odpowiedzialny nie dostarczył odpowiednich materiałów umożliwiających ocenę i wydanie rekomendacji przez SMC.

##### **Kanada**

###### **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) - 2009**

CADTH nie rekomenduje finansowania ibrytumomabu tiuksetanu (Zevalin®) w leczeniu konsolidacyjnym, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym. Wytyczne kliniczne nie rekomendują stosowania preparatu w tym wskazaniu, ponadto nie jest ono zarejestrowane w Kanadzie. Nie są dostępne oszacowania ekonomiczne dla warunków kanadyjskich.

Źródło: załączniki AW-26- AW-32



## 5. Finansowanie ze środków publicznych

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

Preparat Zevalin® (ibrytumomab tiuksetan) jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego - Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Źródło: załącznik AW-4, AW-5

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

Odnaleziono informację odnośnie finansowania preparatu Zevalin® ze środków publicznych w następujących krajach:

Refundacja:

Słowacja

[http://www.sukl.sk/sk/pomocne-stranky/detail-lieku?lie\\_id=40792](http://www.sukl.sk/sk/pomocne-stranky/detail-lieku?lie_id=40792)

Belgia

[http://www.inami.fgov.be/inami\\_prd/ssp/rem2/pages/RefundingGroupList.asp](http://www.inami.fgov.be/inami_prd/ssp/rem2/pages/RefundingGroupList.asp)

USA

<http://www.lymphomation.org/ALERT.htm>

Brak refundacji:

Finlandia

[http://asiointi.kela.fi/laakekys\\_app/LaakekysApplication?kieli=en](http://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en)

Francja,

[http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm\\_it/fiche/index\\_fic\\_medisoc.php?p\\_code\\_cip=3400956493203&p\\_site=](http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/fiche/index_fic_medisoc.php?p_code_cip=3400956493203&p_site=)

[http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm\\_it/fiche/index\\_fic\\_ucd.php?p\\_code\\_cip=9258504&p\\_site=&p\\_homol\\_retr\\_o=retro&p\\_homol\\_taa=taa](http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/fiche/index_fic_ucd.php?p_code_cip=9258504&p_site=&p_homol_retr_o=retro&p_homol_taa=taa)

Wielka Brytania

<http://www.elmmb.nhs.uk/cancer-medicines/>

<http://www.nwcancerdrugsfund.nhs.uk/documents/CDFFundings-Policy-April-2011-v4-2.pdf>

[http://www.cancernorth.nhs.uk/portal\\_repository/files/NECDAGAnnualReport2009-10v11.pdf](http://www.cancernorth.nhs.uk/portal_repository/files/NECDAGAnnualReport2009-10v11.pdf)

<http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Non%20engagement%20notice%20sent%20to%20company3.pdf>

[http://www.scottishmedicines.org.uk/files/ibritumomab\\_tiu\\_xetan\\_Zevalin\\_NON\\_SUBMISSION\\_FINAL\\_July\\_2008.doc\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/ibritumomab_tiu_xetan_Zevalin_NON_SUBMISSION_FINAL_July_2008.doc_for_website.pdf)

## 6. Wskazanie dowodów naukowych

### 6.1. Analiza kliniczna

Podmiot odpowiedzialny nie dostarczył analiz HTA.

#### 6.1.1. Analiza kliniczna wykonana na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych

**Tabela 7. Odnaleziona raporty HTA**

Kraj	Instytucja	Data publikacji	Włączone badania dla wskazania leczenia konsolidacyjne
Wielka Brytania	Regional Drug and therapeutisc centre Newcastle	Maj 2009	III fazy: Morschauser 2008 II fazy: Shipley 2005 ASH abstrakt, Zinzani 2008
Austria	Ludwig Boltzmann Institut	Październik 2009	III fazy: Morschauser 2008 II fazy: Jacobs 2008, Zinzani 2008, Hainsworth 2009
Wielka Brytania	London Cancer New Drugs Group	Listopad 2009	III fazy: Morschauser 2008 II fazy: Shipley 2005 ASH abstrakt, Jacobs 2008, Zinzani 2008,

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>

Tabela 8. 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	Niehematologiczn ADR						
1.	Hagenbeek 2007 ASH abstrakt	2,9 roku	<p>Wiek <math>\geq 18</math>r.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>Rituksymab 250 mg/m<sup>2</sup> (dwa pojedyncze wlewy – pierwszy pojedynczy drugi zaraz 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> nie otrzymywała leczenia</p>	<p>Grupa kontrolna: 50% Grupa badana: 48%</p>	<p>Grupa kontrolna: 5 Grupa badana: 55</p>	<p>CHOP, CVP/COP, chlorambucil, rytuksymab, fludarabina,</p>	bd	+	+	+		+		1					
2.	Gondek 2007 ASH abstrakt								Grupa badana: 208 Kontrola: 206	bd	bd	bd	bd	bd		+					1
3.	Morschhauser 2008	3,5 roku							Grupa badana: 208 Kontrola: 206	Grupa kontrolna: 50,2% Grupa badana: 47,5%	Grupa kontrolna: 5 3 (27-74) Grupa badana: 55 (29-78)	ITT	+				+	+			2
4.	Morschhauser 2008 ASH abstrakt	3,5 roku							Grupa badana: 207 Kontrola: 202	Grupa kontrolna: 50% Grupa badana: 48%	Grupa kontrolna: 5 3 Grupa badana: 55	bd		+	+						1
5.	Hagenbeek 2010 ASH abstrakt	5,5 roku							Grupa badana: 207 Kontrola: 202	bd	bd	ITT	+	+	+			+			1

Tabela 9. Charakterystyka badań II fazy

Badanie	Okres obserwacji	Populacja		Interwencje porównywane i liczba pacjentów	Odsetek mężczyzn [%]	Średni wiek [lata]	Chemioterapia indukcyjna	Analiza wyników	Punkty końcowe						Jakość badań
		Kryteria włączenia podane w publikacji	Kryteria wykluczenia podane w publikacji						Odpowiedź na leczenie	PFS	OS	Jakość życia	Toksyczność hematologiczna	Niehematologiczne ADR	
1. Jacobs 2008 (NCT00177554)	19,7 m-ca (90,26-35,9 m-cy)	Wiek $\geq$ 18r.ż, 1,2 lub 3 stopień wg skali WHO chłoniaka grudekowego, stopień II lub III-IV (90%) wg Ann Arbor*, ocena rokowania za pomocą indeksu prognostycznego FLIPI, średnica przekroju węzłów chłonnych $>$ 5cm, stan sprawności (ogólny) pacjenta 0-2**, dozwolona radioterapia pod warunkiem że ekspozycji poddano $<$ 25% aktywnego szpiku	Wcześniejsza chemioterapia lub terapia MoAb, HIV	N=60 Grupa badana: CHOP-R przez 3 cykle w 21 dniowych przerwach, (Rituksymab 375 mg/m <sup>2</sup> w postaci wlewu dożylnego w pierwszym dniu każdego cyklu i dodatkowo w ciągu 1-2 tyg. terapia RIT 1,8,15,22 dnia) 4 cykle RIT Grupa kontrolna: brak	53%	57 lat (27-78)	CHOP-R	ITT	+	+	+	+	+	Badanie II fazy, brak randomizacji, brak zaślepienia pkt. w skali Jadad: 1	
2. Hainsworth 2009	67 m-cy	Wiek $\geq$ 18r.ż, 1,2 lub 3 stopień wg skali WHO chłoniaka grudekowego, stopień II lub IV wg Ann Arbor*, lub I i II stopniem z nawrotem choroby po radioterapii, stan sprawności (ogólny) pacjenta 0-2**, bezwzględna liczba neutrofilów $\geq$ 1.5x10 <sup>9</sup> /L, liczba płytek $\geq$ 100 tys./ $\mu$ L, stężenie bilirubiny w surowicy $\leq$ 2,0 mg / dl, stężenie kreatyniny w surowicy $\leq$ 2,0 mg / dL, <sup>a</sup> zajęcie szpiku $<$ 25%	Inne podtypy NHL, SLL, inne nowotwory w ciągu ostatnich 5 lat, Przebyta radioterapia do $>$ 25% obszarów szpiku, wcześniejsza chemioterapia lub terapia MoAb, HIV, chłoniak CNS, ciąża	Grupa badana: N=41, Rytuksymab przez 4 tyg. następnie przez 3 tyg. CHOP-R (88%) lub CVP-R (12%), <sup>90</sup> Y-ibrytumomab tiuksetan przez 4-6 tyg. Grupa kontrolna: brak	46%	56 lat (32-82)	CHOP-R lub CVP	PP	+	+		+	+	Badanie II fazy, brak randomizacji, brak zaślepienia pkt. w skali Jadad: 1	
3. Zinzani 2008 (FLUMIZ)	30 m-cy (21-48)	Wiek $\geq$ 18r.ż, stopień III lub IV przewlekłego, nie leczonego wcześniej NHL zgodnie z wynikami biopsji stan sprawności (ogólny) pacjenta 0-2**, frakcja wyrzutowa serca $>$ 50%	bd	N=61, Grupa badana: 6-10 tyg. <sup>90</sup> Y-ibrytumomab tiuksetan, (powolny wlew dożylny 10min.) Rituksymab 250 mg/m <sup>2</sup> Grupa kontrolna: brak	41%	54 lata (30-27)	Fludarabina mitoksantron	PP	+	+	+	+	+	Prospektywne badanie II fazy, brak randomizacji, brak zaślepienia pkt. w skali Jadad: 1	
4. Zinzani 2011 abstrakt	21 m-cy	Liczba granulocytów i płytek krwi w granicach normy, zajęcie szpiku $<$ 25%	bd	N=55 Grupa badana: <sup>90</sup> Y-ibrytumomab tiuksetan 8-14 tyg. po chemioterapii indukcyjnej Grupa kontrolna: brak	bd	bd	Fludarabina mitoksantron		+	+	+	(+)		Prospektywne badanie II fazy, brak randomizacji, brak zaślepienia pkt. w skali Jadad: 1	

(+) – punkt końcowy oceniany w badaniu, ale brak dostępu do wyników

**FL** – (ang. *follicular lymphoma*) – chłoniak grudkowy; **CR** (ang. *complete remission*) – całkowita remisja; **CRu** – (ang. *unconfirmed complete remission*) – niepotwierdzona całkowita remisja; **<sup>90</sup>Y-IT** - <sup>90</sup>Y-ibrytumomab tiuksetan stosowany jako radioimmunoterapia (RIT); **PFS** – czas wolny od progresji; **PR** – (ang. *partial response*) – odpowiedź częściowa;

\***skala Ann Arbor** określa stopień zaawansowania klinicznego chłoniaków nieziarniczych (Tabel 3.);\*\* **skala ECOG (WHO)** – (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) – 5 stopniowa skala określająca stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową; **CHOP-R** – schemat leczenia I linii cyklofosfamidem, doxorubicyną, winkrystyną, prednisonem i rituksymabem; **PET** – (ang. *positron emission tomography*) pozytonowa tomografia emisyjna; **PET-CT** - połączenie pozytonowej tomografii emisyjnej z tomografią komputerową (CT); **MBq** – megabekerel, jednostka miary aktywności promieniotwórczej w układzie SI; **CNS** – (ang. *central nervous system*) – centralny układ nerwowy; **SL** - (ang. *small lymphocytic lymphoma*) – przewlekła białaczka limfatyczna; <sup>a</sup>pacjenci z zajęciem szpikiem kostnym zostali włączeni do badania, aczkolwiek do terapii <sup>90</sup>Y- ibrytumomabem tiuksetan włączono tylko chorych z zajęciem szpiku <25%; **CVP** - Cyklofosfamid / winkrystyna / prednizon; <sup>a</sup>niska ocena wyników badania opublikowane w formie posteru; **MoAb** – ang. *monoclonal antibody* – przeciwciała monoklonalne;

## 6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

### 6.1.2.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

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.

6.1.2.1.1. Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej

BADANIE III FAZY

Tabela 10. 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	
			FLIPI risk			niskie	Morschhauser 2008	3,5 roku	bd	24,1
	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	
	PFS 2-letnie – % pacjentów	ogólna		Morschhauser 2008 ASH abstrakt	3,5 roku	52	31	bd	bd	
	PFS 5-letnie - % pacjentów	ogólna		Hagenbeek 2010 ASH abstract	5,5 roku	47	29	<b>0,51</b> [0,39; 0,65]	<0,0001	
CR/CRu		57	43			<b>0,61</b> [0,42; 0,89]	bd			
PR		38	14			<b>0,38</b> [0,27; 0,53]	bd			
rytuksymab		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 abstract: 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 11. Wyniki próby klinicznej FIT – przeżycie całkowite (OS)**

Punkt końcowy	Populacja	Publikacja	Czas obserwacji	konsolidacja (ibrytumomab)	Kontrola	HR [95%CI]	p
OS - % pacjentów	ogólna	Hagenbeek 2007 ASH abstract	2,9 roku	97,1	97,6	bd	bd
		Morschhauser 2008 ASH abstract	3,5 roku	94,6	96,1	bd	0,593
OS 5-letnie - % pacjentów	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 12. Wyniki próby klinicznej FIT – odpowiedź na leczenie**

Punkt końcowy	Populacja	Publikacja	Czas obserwacji	konsolidacja (ibrytumomab)	Kontrola	HR [95%CI]	p
Czas do następnego leczenia	ogólna	Hagenbeek 2010 ASH abstract	5,5 roku	>99 miesięcy	35 miesięcy	bd	bd
OR na leczenie II linii	ogólna	Hagenbeek 2010 ASH abstract	5,5 roku	79%	78%	bd	bd
PR → CR/CRu	PR	Hagenbeek 2007 ASH abstract	2,9 roku	77%	bd	bd	bd
	PR	Morschhauser 2008	3,5 roku	77%	17,5%	bd	<0,001
CR(u)	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 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 13. 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:  $r=-0,4971$ ,  $p<0,0001$ .

#### BADANIA II FAZY

Tabela 14. Odpowiedź na leczenie po podaniu ibrytumomabu tiuksetanu w niekontrolowanych badaniach II fazy.

Punkt końcowy	Populacja	Publikacja	Odsetek pacjentów [%]		Uwagi
			Po leczeniu indukcyjnym	Po konsolidacji (ibrytumomab)	
CR/CR(u)	ogólna	Zinzani 2008	75,4	96,5	
	ogólna	Shiplely 2005 ASCO abstrakt	28	67	Doniesienie konferencyjne do badania Hainsworth 2009
	ogólna	Hainsworth 2009	30	72	
	ogólna	Jankowitz 2007 ASCO abstrakt	41	89	Jankowitz 2007 - doniesienie konferencyjne do badania Jacobs 2008. Radioimmunoterapii towarzyszyła rozszerzona terapia rytuksymabem; oszacowanie za pomocą tomografii komputerowej
	ogólna	Jacobs 2008	40	82	
	ogólna	Zinzani 2011	69	89	
PR → CR/CRu	PR	Zinzani 2008	nd	85,7	
	PR	Hainsworth 2009	nd	61,5	
	PR	Zinzani 2011 abstrakt	nd	61,5	

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



**Tabela 15. Przeżycie wolne od progresji (PFS), całkowite przeżycie (OS), progresja i nawrót choroby w niekontrolowanych badaniach II fazy.**

Punkt końcowy	Populacja	Publikacja	Czas obserwacji (mediana)	Odsetek pacjentów [%]	Uwagi
				po konsolidacji (ibrytumomab)	
<b>PFS 2-letnie</b>	ogólna	Shipley 2005 ASCO abstrakt	20 miesięcy	77	Doniesienie konferencyjne do badania Hainsworth 2009
	ogólna	Jacobs 2008	19 miesięcy (19,7-35,9)	73	Radioimmunoterapii towarzyszyła rozszerzona terapia rytuksymabem
<b>PFS 3-letnie</b>	ogólna	Zinzani 2008	30 miesięcy (21-48)	76 [72,3-82,4]	
	ogólna	Hainsworth 2009	67 miesięcy	75	
	ogólna	Zinzani 2011 abstrakt	21 miesięcy	81	
	CR/CR(u)	Hainsworth 2009	67 miesięcy	78	
<b>PFS 5-letnie</b>	ogólna	Hainsworth 2009	67 miesięcy	64	
	CR/CR(u)	Hainsworth 2009	67 miesięcy	59	
<b>OS 2-letnie</b>	ogólna	Jacobs 2008	19 miesięcy (19,7-35,9)	95	Radioimmunoterapii towarzyszyła rozszerzona terapia rytuksymabem
<b>OS 3-letnie</b>	ogólna	Zinzani 2008	30 miesięcy (21-48)	100	
	ogólna	Zinzani 2011 abstrakt	21 miesięcy	100	
<b>progresja</b>	ogólna	Zinzani 2008	30 miesięcy (21-48)	17,5	
<b>nawrót choroby</b>	CR	Zinzani 2008	33 miesięcy (23-51)	14	

W badaniach II fazy bez grupy kontrolnej w zależności od badania poszczególne punkty końcowe wystąpiły u następującego odsetka pacjentów: 2-letnie PFS: 73-77% pacjentów, 3-letnie PFS: 75-81%, 5-letnie PFS: 59-64%, 2-letnie OS: 95%, 3-letnie OS: 100%

#### 6.1.2.1.2. Inne odnalezione informacje

Bachy 2010

Wyniki retrospektywnego długoterminowego badania Bachy 2010 (mediana follow-up: 14,9 roku) wskazują, że u pacjentów z chłoniakiem grudkowym osiągnięcie całkowitej odpowiedzi na leczenie pierwszej linii jest skorelowane z dłuższym przeżyciem całkowitym (w porównaniu do pacjentów z PR). Według autorów badania jest to argument przemawiający za strategiami terapeutycznymi zaadaptowanymi do stopnia odpowiedzi na leczenie i linii. U pacjentów, którzy nie osiągnęli CR korzyści może przynieść zintensyfikowanie leczenia, włączając podtrzymującą immunoterapię, podanie radioimmunokoniugatów, czy nawet autologiczne STC – jako strategie będące w stanie przeprowadzić więcej pacjentów w CR.

### 6.1.2.2. Bezpieczeństwo

#### 6.1.2.2.1. Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej

##### Informacje z ChPL

**Dawka promieniowania** związana z ekspozycją terapeutyczną może prowadzić do pojawienia się **wtórnych nowotworów złośliwych** oraz **rozwoju wad dziedzicznych**. Należy upewnić się, że ryzyko związane z napromienieniem jest mniejsze niż ryzyko związane z samą chorobą.

Ponieważ produkt Zevalin® jest stosowany po premedykacji rytuksymabem (...), należy zapoznać się również z informacjami dotyczącymi rytuksymabu.

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 nieziarniczym 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, eakcje śluzówkowo-skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona.

Częstość występowania działań niepożądanych leku, które są uznawane za przynajmniej możliwie związane z produktem Zevalin® po premedykacji rytuksymabem, są przedstawione poniżej. Te działania niepożądane są oparte na 5 badaniach klinicznych z udziałem 349 pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem nieziarniczym o niskim stopniu złośliwości, grudkowym lub transformującym z komórek B. Ponadto **działania niepożądane oznaczone \*\* zaobserwowano w badaniu z udziałem 204 pacjentów otrzymujących produkt Zevalin® jako leczenie konsolidacyjne po remisji indukowanej leczeniem pierwszego rzutu** w przypadku wskazania. Działania niepożądane, które były zgłaszane wyłącznie podczas nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu i dla których nie mogła być określona częstość, są wymienione pod „częstość nieznana”.

##### **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:**

Bardzo często: Zakażenie \*

Często: Posocznica \*, Zapalenie płuc \*, Infekcja dróg moczowych, Kandydoza jamy ustnej,

##### **Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy):**

Często: Ból nowotworowy, Zespół mielodysplastyczny /Ostra białaczka szpikowa \*

Rzadko: Oponiak

##### **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:**

Bardzo często: Trombocytopenia, Leukocytopenia, Neutropenia, Niedokrwistość \*

Często: Gorączka neutropeniczna, Pancytopenia \*, Limfocytopenia

##### **Zaburzenia układu immunologicznego:**

Często: reakcja nadwrażliwości

##### **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:**

Często: brak łaknienia

---

**Zaburzenia psychiczne:**

Często: lęk, bezsenność

**Zaburzenia układu nerwowego:**

Często: zawroty głowy, bóle głowy

**Zaburzenia serca:**

Niezbyt często: tachykardia

**Zaburzenia naczyńniowe:**

Bardzo często: wybroczyny\*\*

Często: krwotok przy trombocytopenii\*, nadciśnienie tętnicze krwi\*\*, niedociśnienie tętnicze krwi\*\*

Rzadko: krwotok śródczaszkowy przy trombocytopenii \*

**Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:**

Często: kaszel, nieżyt nosa

**Zaburzenia żołądka i jelit:**

Bardzo często: nudności

Często: wymioty, ból brzucha, biegunka, niestrawność, podrażnienie gardła, zaparcie

**Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:**

Często: brak miesiączki\*\*

**Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:**

Często: wysypka, świąd

Częstość nieznana: reakcja śluzówkowo-skórna (w tym zespół Stevensa-Johnsona)\*

**Zaburzenia mięśniowoskieletowe i tkanki łącznej:**

Często: ból stawów, ból mięśni, ból pleców, ból karku

**Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:**

Bardzo często: astenia, gorączka, dreszcze zmęczenie\*\*

Często: ból, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, obrzęk obwodowy, zwiększona potliwość

Częstość nieznana: Wynaczynienie z reakcjami w miejscu infuzji, uszkodzenie tkanek otaczających chłoniaka i powikłania spowodowane obrzękiem chłoniaka

\* obserwowano przypadek śmiertelny

\*\* obserwowane w badaniu z udziałem 204 pacjentów otrzymujących Zevalin jako leczenie konsolidacyjne po remisji indukowanej leczeniem pierwszego rzutu

**Zaburzenia krwi i układu chłonnego**

W badaniach klinicznych obserwowano bardzo często toksyczność hematologiczną, ograniczającą wielkość stosowanej dawki.

Średni czas do wystąpienia najmniejszej liczby płytek krwi i granulocytów wynosił około 60 dni od rozpoczęcia leczenia. (...) Po podaniu produktu Zevalin® w leczeniu konsolidacyjnym po remisji indukowanej leczeniem pierwszego rzutu, mediana czasu odnowy liczby płytek przy trombocytopenii 3. lub 4. stopnia wynosiła odpowiednio 20 dni i 35 dni, a liczby neutrofilów przy neutropenii 3. lub 4. stopnia wynosiła 20 i 28 dni.

**Zakażenia i zarażenia pasożytnicze**

(...) Dane uzyskane od 204 pacjentów otrzymujących produkt Zevalin® jako leczenie konsolidacyjne po remisji indukowanej leczeniem pierwszego rzutu:

Infekcje obserwowano bardzo często. Infekcje mogą być bakteryjne, grzybicze, wirusowe, w tym reaktywacja utajonych wirusów.

**Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

Zgłaszano przypadki wynaczynienia wraz z reakcjami miejscowymi w miejscu infuzji takimi jak: miejscowe zapalenie skóry, miejscowe złuszczenie i miejscowe owrzodzenie.

Promieniowanie związane z produktem Zevalin® może powodować uszkodzenie tkanek otaczających chłoniaka i powikłania spowodowane obrzękiem chłoniaka.

### Zaburzenia układu immunologicznego

Dane uzyskane w pięciu badaniach klinicznych od 349 pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem nieziarniczym o niskim stopniu złośliwości, grudekowym lub transformującym:

Po podaniu produktu Zevalin® często obserwowane są reakcje nadwrażliwości. U mniej niż 1% pacjentów występują ciężkie (stopnia 3.-4.) reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja.

### Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

- Wtórne nowotwory

U pięciu spośród 211 pacjentów poddanych leczeniu produktem Zevalin® odnotowano wystąpienie zespołu mielodysplastycznego (MDS)/ostrej białaczki szpikowej (AML). Ryzyko wystąpienia wtórnego zespołu mielodysplastycznego lub białaczki po leczeniu środkami alkilującymi jest dobrze znane. Ponieważ wszystkich tych pacjentów poddano wcześniej schematom leczenia obejmującym środki alkilujące, dostępne wyniki nie dostarczają dostatecznych danych pozwalających jednoznacznie stwierdzić, że produkt Zevalin® przyczynia się do zwiększenia ryzyka MDS/AML, ani określić wielkość tego ryzyka.

## Informacje z badań klinicznych

Tabela 16. 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 abstract	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

#### 6.1.2.2.2. 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® 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 ( $\geq 65$  lat), pacjentów otyłych ( $> 80$ kg). 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® – 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.

## 6.2. Analiza ekonomiczna

Podmiot odpowiedzialny nie dostarczył analiz HTA.

### 6.2.1. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

#### 6.2.1.1. Inne odnalezione informacje

Według publikacji Jurczak 2007 terapia ibrytumomabem tiuksetanem wiąże się jedynie z kosztami leków (ibrytumomab, Ytracis i rytuksymab), przekraczającym 18 700 Euro, co jest porównywalne z obecnym standardową terapią: 2 latami terapii podtrzymującej rytuksymabem.

Podobna opinia została przedstawiona również w stanowisku eksperckim [REDAKTOWANE] „Porównywalna skuteczność i koszt do 2-letniego leczenia podtrzymującego z zastosowaniem Rituximabu, która jest obecnie standardem leczenia chorych z FL”

Helwick 2011

U pacjentów z chłoniakiem grudkowym progresja choroby wiąże się ze znacząco wyższymi kosztami i stopniem korzystania z opieki zdrowotnej w porównaniu do pacjentów ze stabilizacją choroby. Leczenie, które zapobiega lub opóźnia progresję daje nie tylko kliniczne, ale również ekonomiczne korzyści przez obniżanie kosztów opieki zdrowotnej, jak to wykazano w analizie przeprowadzonej przez Genentech and US Oncology. Na podstawie danych pochodzących od 1002 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, 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

**Tabela 17. Odnalezione publikacje dotyczące efektywności ekonomicznej ibritumomabu tiuksetanu w leczeniu konsolidacyjnym chłoniaka grudkowego**

Publikacja	Tomas 2009 ISPOR abstrakt	Eggington 2009 ISPOR abstrakt
<b>Kraj</b>	Hiszpania	Hiszpania
<b>Źródło danych</b>	ChPL, opinie ekspertów, badanie PRIMA (rytuksymab)	Badanie 304820 (Morschhauser 2008)
<b>Porównywanie interwencji</b>	ibytumomab tiuksetan w leczeniu konsolidacyjnym po I linii chemioterapii indukcyjnej vs terapia podtrzymująca rytuksymabem	ibytumomab tiuksetan w leczeniu konsolidacyjnym po I linii chemioterapii indukcyjnej vs brak dalszego leczenia
<b>Metodyka</b>	Analiza mikrokosztów – Microsoft Excel; uwzględniono koszty: leków, premedykacji, przygotowania leków, administracyjne; brak dyskontowania	Model Markowa; 4 stany: PFS+CR, PFS+PR, progresja, śmierć; dyskontowanie kosztów i korzyści 3,5%/rok
<b>Wyniki</b>	Całkowity koszt: Konsolidacja (ibitumomab): 15 675 € Podtrzymująca (rytuksymab): 22 934 € Koszt leków: Konsolidacja (ibitumomab): 15 203 € Podtrzymująca (rytuksymab): 21 044 €	Koszt inkrementalny za dodatkowe QALY: Populacja PR: 18 263 € Populacja ogólna: 29 322 € Największy wpływ na wynik miała wartość użyteczności dla PFS
<b>Wnioski</b>	Koszty ibytumomab tiuksetan 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

### 6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Podmiot odpowiedzialny nie dostarczył analiz HTA.

### 6.3.1. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

#### 6.3.1.1. Informacje z innych źródeł

**Tabela 18. Koszty chemioterapii niestandardowej - ICD-10: C82 Chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy) – według danych otrzymanych z NFZ**

Nazwa substancji czynnej	Nazwa handlowa preparatu	Rok	Liczba wniosków	Liczba wydanych zgód	Wartości leku dla terapii – zgody [PLN]	
					Koszt na pacjenta (min-max)	Koszt całkowity
IBRYTUMOMAB TIUKSETAN	Zevalin	2009				
		2010				
RITUXIMABUM	Mabthera	2009				
		2010				
YTTRIUM CHLORIDE (90 Y)	Ytracis	2009				
		2010				
BENDAMUSTINE HYDROCHLORIDE	Ribomustin	2009				
		2010				
DOXORUBICINUM	Myocet	2009				
		2010				

<sup>a</sup> - w tym dla 2 pacjentów po 2 wnioski; <sup>b</sup> - w tym dla 1 pacjenta 2 zgody

Według danych otrzymanych z NFZ w latach 2009 i 2010 wydano odpowiednio [redacted] zgód na chemioterapię niestandardową chłoniaka nieziarniczego guzkowego (grudkowego) z zastosowaniem preparatu ibrytumomab tiuksetan oraz odpowiednio [redacted] zgody odnośnie radioizotopu itru (<sup>90</sup>Y),

Koszt ibrytumomab tiuksetanu dla jednego pacjenta wahał się w roku 2009 od [redacted], w roku 2010: [redacted], Koszt radioizotopu itru był stały i wynosił [redacted] dla jednego pacjenta.

### 6.3.2. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne

Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - styczeń 2009:

*Celem leczenia chłoniaka grudkowego (FL) jest „zapewnienie choremu optymalnego komfortu życia poprzez zastosowanie metod pozwalających na skuteczne opanowanie dolegliwości/objawów lub zagrażających powikłań choroby przy możliwie minimalnej toksyczności. Osiągnięcie tego celu wymaga uzyskania częściowej remisji, ale niekoniecznie całkowitej. U chorych w dobrym stanie biologicznym i rokujących wieloletnie przeżycie należy rozważyć możliwości uzyskania całkowitej remisji, a następnie leczenia konsolidującego i/lub podtrzymującego jako próby osiągnięcia długotrwałej remisji, a nawet hipotetycznego wyleczenia.*

Deptała 2010

*Po uzyskaniu odpowiedzi klinicznej, w tym CR lub częściowej remisji (PR, partial remission), za pomocą terapii I linii hematolog lub onkolog opiekujący się chorym na FL powinien dołożyć starań, aby jak najdłużej utrzymać remisję chłoniaka, gdyż takie postępowanie zapewnia lepszy komfort życia pacjenta. Istnieją naukowe przesłanki, że takie postępowanie z chorym na FL powoduje, że żyje on dłużej niż pacjent leczony od progresji do progresji.*

Jurczak 2006

*Wobec względnie niewielkiej zachorowalności na FL w Polsce (...) wysokie koszty nowoczesnego leczenia nie powinny stanowić bariery dostępu.*



## 7. Podsumowanie

### 7.1. Przestanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Według stanowiska [REDAKTOWANE] wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych ponieważ „jako jedyna metoda leczenia jest ona zarejestrowana u chorych z chłoniakiem grudkowym (FL) lub chłoniakiem grudkowym po transformacji do chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), we wznowie/ oporności na Rituximab. W prawidłowo kwalifikowanych przypadkach udaje się osiągnąć wieloletnie przeżycia bez wznowy procesu, również u chorych we wznowie/ oporności na wcześniej stosowaną immunochemioterapię.” Terapia gwarantuje „dobry komfort życia umożliwiający pełny powrót do aktywnego życia zawodowego po krótkiej procedurze przeprowadzonej w warunkach ambulatoryjnych lub jednodniowej hospitalizacji.” Według opinii Pana Doktora skuteczność i koszt leczenia ibrytumomabem tiuksetan jest porównywalny do 2-letniego leczenia podtrzymującego z zastosowaniem Rituximabu (obecnie standard leczenia chorych z FL) jednak niebezpieczeństwo powikłań u chorych nieoptymalnie kwalifikowanych jest większe w przypadku wnioskowanej technologii. W stanowisku własnym określił radioimmunoterapię jako „cenne uzupełnienie istniejących metod leczenia chorych z chłoniakami z komórek B” i stwierdził, że pozwala ona na przełamanie oporności lub konsolidację odpowiedzi na wcześniej stosowane leczenie. Podkreślił jednocześnie, iż warunkiem bezpiecznego i skutecznego zastosowania radioimmunoterapii jest odpowiednia kwalifikacja chorych.

Według stanowiska [REDAKTOWANE] „radioimmunoterapia umożliwia uzyskanie wieloletnich przeżyć bez wznowy procesu, również u części chorych na chłoniaka grudkowego (FL) we wznowie/ oporności na wcześniej stosowaną immunochemioterapię.” Jest to procedura, „którą można przeprowadzić ambulatoryjnie lub w warunkach jednodniowej hospitalizacji (2 wizyty w dniu wciągu jednego tygodnia). Pod względem kosztu, jak i PFS/OS, jej wyniki są porównywalne z 2 letnim leczeniem podtrzymującym z zastosowaniem Rituximabu.” Potwierdzeniem zasadności finansowania niniejszej technologii w opinii Pana Profesora jest fakt, iż została ona zarejestrowana u chorych z chłoniakiem grudkowym (FL) lub chłoniakiem grudkowym po transformacji do chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), we wznowie/ oporności na Rituximab w Europie i USA .

Jako argument przeciwko finansowaniu Pan Profesor wskazał długi okres pancytopenii w przypadku suboptymalnej kwalifikacji do procedury (chorzy z zajęciem szpiku), który może prowadzić do zagrażających życiu powikłań. W stanowisku własnym podkreślił rolę radioimmunoterapii w leczeniu konsolidującym chorych z FL oraz potrzebę finansowania w ramach odrębnego programu terapeutycznego, co ze względu na małą liczbę chorych nie stanowiłoby dużego obciążenia dla NFZ. Zwrócił także uwagę na potrzebę refundowania Rituximabu stanowiącego niezbędny element procedury leczenia.

Według stanowiska [REDAKTOWANE], rozważana technologia znamienne wydłuża czas wolny od progresji choroby i powoduje konwersję częściowej remisji uzyskanej w wyniku indukcji, w całkowitą u 77% chorych. Leczenie konsolidacyjne ibrytumomabem charakteryzuje się bardzo dobrą tolerancją pozahematologiczną, umożliwiającą zastosowanie metody u chorych z przeciwwskazaniami do długotrwałej immunoterapii podtrzymującej oraz krótkim cyklem leczenia (8 dni). Metoda ta jest zalecana przez gremia międzynarodowe (ESMO, NCCN - kategoria 1 mocy dowodowej). Jako argument przeciwko finansowaniu Pan Profesor wskazał „niepewną rolę w przypadku zastosowania po indukcji przy pomocy programów leczenia zawierających rituximab, co jest obecnie powszechną praktyką” jak również zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu mielodysplastycznego (MDS). W stanowisku własnym podkreślił potrzebę finansowania rozważanej technologii jako opcji terapeutycznej „dla chorych, u których zastosowanie długotrwałego leczenia podtrzymującego rituximabem nie jest rozwiązaniem optymalnym lub występują przeciwwskazania, lub u chorych o wysokim ryzyku progresji / nawrotu (punktacja FLIPI-1,3).”

## 7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Zlecenie Ministerstwa Zdrowia dotyczy przygotowania „rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego (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® (ibrytumomab tiuksetan).**

### **Podmiot odpowiedzialny nie dostarczył analiz HTA.**

W dniu 16 stycznia 2004 r. Komisja Europejska przyznała firmie Bayer Schering Pharma AG pozwolenie na dopuszczenie preparatu Zevalin® do obrotu: *Zevalin znakowany radioizotopem [90Y] jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka nieziarnicznego lub pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem.*

18 kwietnia 2008 r. Komisja Europejska rozszerzyła zarejestrowane wskazanie dodając do ChPL zapis: *Zevalin znakowany radioizotopem [90Y] jest wskazany w leczeniu konsolidacyjnym, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym. Korzyści stosowania produktu Zevalin po leczeniu rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią nie zostały ustalone.*

Według ChPL:

*Schemat leczenia chorych z chłoniakiem grudkowym obejmuje dwa podania dożylnie rytuksymabu i jedno podanie roztworu produktu Zevalin® znakowanego radioizotopem [90Y] 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 [90Y] jako 10-minutowej infuzji dożylnej.*

### **Rekomendacje kliniczne i finansowe**

Odnaleziono pięć rekomendacji klinicznych odnoszących się do zastosowania ibrytumomabu tiuksetanu w leczeniu konsolidacyjnym chłoniaka grudkowego. Negatywna jest jedynie francuska rekomendacja Prescrire 2009, według której nie ma dowodów na skuteczność połączenia ibrytumomabu znakowanego radioizotopem z dotychczasową terapią, wiadomo natomiast, że powoduje on ostre uszkodzenie szpiku kostnego u większości pacjentów. Według Prescrire narażanie pacjentów na takie ryzyko poza szczególnymi przypadkami badań klinicznych jest nieuzasadnione. Pozytywne rekomendacje - europejska ESMO 2010 i amerykańska NCCN 2011 zwracają uwagę na to, że nie jest znany całkowity wpływ leczenia indukcyjnego zawierającego rytuksymab na konsolidację RIT. Pozytywna rekomendacja włoska ISH 2009 kładzie nacisk na konieczność monitorowania pacjentów pod względem odpowiedzi na leczenie i działań niepożądanych.

Według polskiej rekomendacji PTiHT 2010 „Konsolidacja z zastosowaniem radioimmunoterapii (yttrium-90-ibrytumomab tiuksetan) może podnieść efektywność leczenia I linii, szczególnie w połączeniu z autoSC”. „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych” PUO 2009 rekomendują leczenie konsolidacyjne chłoniaka grudkowego, jednakże nie odnoszą się bezpośrednio do zastosowania ibrytumomabu tiuksetanu w tym wskazaniu.

### **Efektywność kliniczna**

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.

### **Bezpieczeństwo**

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).

### **Analiza ekonomiczna**

Według publikacji Jurczak 2007 terapia ibrytumomabem tiuksetanem wiąże się jedynie z kosztami leków (ibrytumomab, Ytracis i rytuksymab), przekraczającym 18 700 Euro, co jest porównywalne z obecną standardową terapią: 2 latami terapii podtrzymującej rytuksymabem.

Podobna opinia została przedstawiona również w stanowisku eksperckim [REDAKTOWANE], „Porównywalna skuteczność i koszt do 2-letniego leczenia podtrzymującego z zastosowaniem Rituximabu, która jest obecnie standardem leczenia chorych z FL”

### **Analiza wpływu na budżet**

Według danych otrzymanych z NFZ w latach 2009 i 2010 wydano odpowiednio [REDAKTOWANE] zgód na chemioterapię niestandardową chłoniaka nieziarniczego guzkowego (grudkowego) z zastosowaniem preparatu ibrytumomab tiuksetan oraz odpowiednio [REDAKTOWANE] zgody odnośnie radioizotopu itru (<sup>90</sup>Y),

Koszt ibrytumomabu tiuksetanu dla jednego pacjenta wahał się w roku 2009 od [REDAKTOWANE], w roku 2010: od [REDAKTOWANE], Koszt radioizotopu itru był stały i wynosił [REDAKTOWANE] dla jednego pacjenta.

## 8. Piśmiennictwo

1. All Wales Medicines Strategy Group. (AWMSG) Ibritumomab tiuxetan Zevalin Bayer PLC. Appraisal notice to NHS. Wales May 2009.  
<http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Non%20engagement%20notice%20sent%20to%20company3.pdf>
2. Bachy E. et al. Long-Term Follow-Up of Patients With Newly Diagnosed Follicular Lymphoma in the Prerituximab Era: Effect of Response Quality on Survival—A Study From the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*, 2010 Vol. 28 NR 5, 28:822-829
3. ██████████ Rytuksymab w leczeniu podtrzymującym po I linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.0. ██████████ marzec 2011
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Mabthera®
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ytracis®
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zevalin®
7. Cumbria Lancashire PCTs Position on Funding of Pre/Non-NICE Cancer Medicines for 2010/11.  
<http://www.elmmb.nhs.uk/cancer-medicines/>
8. Cumbria Lancashire PCTs Position on Funding of Pre/Non-NICE Cancer Medicines for 2010/11. Hematology. Ibritumomab (Zevalin). Relapsed follicular lymphoma. [www.elmmb.nhs.uk](http://www.elmmb.nhs.uk)
9. Czuczman M. Management options, survivorship, and emerging treatment strategies for follicular and Hodgkin lymphomas. *Leukemia & Lymphoma*. 2010, 51(S1):41-49
10. Czuczman MS. A Debate on Follicular Lymphoma: Radioimmunotherapy Consolidation versus Rituximab Maintenance? *INDY Hematology Review* March 12, 2011 Indianapolis, IN
11. Delaloye AB. et al. Summary *The Oncologist*, 2009;14(suppl 2):52–54
12. Deptała A. Jak leczyć chorego z rozpoznaniem de novo chłoniakiem grudkowym? *Hematologia* 2010, 1(4): 320–329
13. Deptała A., Pałynyczko G., Leczenie podtrzymujące w przewlekłych chłoniakach niehodgkinowskich. *Acta Haematologica Polonica* 2009, 40, Nr 2, str. 159–167
14. Eggington SG 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* 2009. 12(7):A279 ISPOR Twelfth Annual European Congress Research Abstracts
15. ██████████ Rytuksymab w leczeniu podtrzymującym po I linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0. ██████████ luty 2011
16. Gondek K et al., Health-Related Quality of Life in Patients with Advanced-Stage Follicular Lymphoma Receiving 90Y-Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin) of First Remission: Results from the Randomized Phase 3 First-Line Indolent Trial (FIT). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2007. 110(Abstract 3319).
17. Hagemester FB. Maintenance and consolidation strategies in non-Hodgkin's lymphoma: A review of the data. *Current Oncology Reports* 2010; 12 (6):395-401
18. Hainsworth JD et al. Rituximab plus short-duration chemotherapy followed by Yttrium-90 Ibritumomab tiuxetan as first-line treatment for patients with follicular non-Hodgkin lymphoma: a phase II trial of the Sarah Cannon Oncology Research Consortium. *Clin Lymphoma Myeloma*, 2009. 9(3): p. 223-8.
19. Helwick C. Payers' Perspectives on Non-Hodgkin Lymphoma: Aligning Current Treatments with Value-Based Patient Care. *American Health and Drugs Benefits*. 2011; 4(1):S2  
<http://www.ahdbonline.com/sites/default/files/COEAH111.pdf>
20. Horizon Scanning in Oncology. Ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) as consolidation therapy after first remission in patients with follicular lymphoma. Wiedeń 2009. [http://eprints.hta.lbg.ac.at/861/2/DSD\\_HSO\\_Nr.05.pdf](http://eprints.hta.lbg.ac.at/861/2/DSD_HSO_Nr.05.pdf)
21. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00662948?intr=%22Ibritumomab+tiuxetan%22&rank=24>
22. <http://www.cancernorth.nhs.uk/hpSite/groups/AdvisoryGroups/NECDAG/Decisions/2009>
23. <http://www.cancernorth.nhs.uk/hpSite/groups/AdvisoryGroups/NECDAG/NorthEastCancerDrugFund/DrugFundingPolicyDocuments>
24. <http://www.ema.europa.eu/>
25. <http://www.mhra.gov.uk/index.htm>
26. Jacobs SA et al. Phase II trial of short-course CHOP-R followed by 90Y-ibritumomab tiuxetan and extended rituximab in previously untreated follicular lymphoma. *Clin Cancer Res*, 2008. 14(21): p. 7088-94.
27. Jankovitz RC et al. Phase II study of short course CHOP-rituximab (R) followed by ibritumomab tiuxetan (IT) as first-line treatment for follicular lymphoma (FL). *American Society of Clinical Oncology* 2007. [www.asco.org](http://www.asco.org)
28. Jurczak W et al. Radioimmunotherapy in follicular lymphomas, a retrospective analysis of the Polish Lymphoma Research Group's (PLRG) experience. *Nuclear Medicine Review* 2007, 10(2):91-97
29. Jurczak W et al. Rola rituksymabu w leczeniu chorych na chłoniaki grudkowe. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2006. 2(3):117-126
30. Kalinka-Warzocha E., Optymalizacja leczenia chłoniaków B-komórkowych o niskim stopniu złośliwości. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2007, Tom 3, nr 3, 140–149

31. London Cancer New Drugs Group (LCNDG).APC/DTC Briefing. Review of radiolabelled immunotherapy (90Y ibritumomab tiuxetan – Zevalin® or 131I tositumomab - Bexxar®) as either consolidation therapy after remission induction in previously untreated patients or in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma. Nov 2009. [www.nelm.nhs.uk](http://www.nelm.nhs.uk)
32. Morschhauser F et al. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2008. 26(32): p. 5156-5164.
33. Morschhauser F et al.. Rationale for consolidation to improve progression-free survival in patients with non-Hodgkin's lymphoma: A review of the evidence. *Oncologist* 2009; 14 (supl. 2): 17–29.
34. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non Hodgkin's Lymphomas. Version 2,2011 [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
35. North of England Cancer Drug Approval Group (NECDAG) Annual Report (APRIL 09 to MARCH 2010) [http://www.cancernorth.nhs.uk/portal\\_repository/files/NECDAGAnnualReport2009-10v11.pdf](http://www.cancernorth.nhs.uk/portal_repository/files/NECDAGAnnualReport2009-10v11.pdf)
36. North West Cancer Drugs Fund. North West Cancer Drugs Fund Panel's Funding Policy <http://www.nwcancerdrugsfund.nhs.uk/documents/CDFFunding-Policy-April-2011-v4-2.pdf>
37. Otte A. 90Y-Ibritumomab tiuxetan: New drug, interesting concept, and encouraging in practice. *Nuclear Medicine Communications* 2006; 27:(7):595-596.
38. Pohar R, Clark M, Nkansah E. *Radioimmunotherapies for Non-Hodgkin Lymphoma: Systematic Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines*. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009. [http://www.cadth.ca/media/pdf/M0013\\_Radiopharmaceuticals\\_NHL\\_L3\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/M0013_Radiopharmaceuticals_NHL_L3_e.pdf)
39. Prescrire. From Prescrire's 2009 drug review. A recap of which new drugs to avoid. *Rev Prescrire* January 2010;30 (315):30-61
40. Press OW. Evidence mounts for the efficacy of radioimmunotherapy for B-cell lymphomas. *J Clin Oncol*, 2008. 26(32): p. 5147-50.
41. Regional Drug and Therapeutics Centre (NYRDTC) Ibritumomab for follicular non-Hodgkin's lymphoma. [http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/eva/RDTC\\_Ibritumomab\\_01.pdf](http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/eva/RDTC_Ibritumomab_01.pdf)
42. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 lutego 2010 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego. *Dz.U.* 2010 nr 30 poz. 157. <http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20100300157>
43. Scottish Medicines Consortium (SMC). SMC Drug ID: 499/08; Manufacturer: Bayer plc/Bayer Schering Pharma; Indication: for the treatment of follicular lymphoma. Date Advice Published: 11/08/2008 [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/ibritumomab\\_tiu\\_xetan\\_Zevalin\\_NON\\_SUBMISSION\\_FINAL\\_July\\_2008.doc\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/ibritumomab_tiu_xetan_Zevalin_NON_SUBMISSION_FINAL_July_2008.doc_for_website.pdf)
44. Shipley DL et al. ASCO abstract (No. 6577): Rituximab with short duration chemotherapy followed by 90Y ibritumomab tiuxetan as first line treatment for patients with FL: Update of Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *JCO*, 2005 ASCO annual Meeting Proceedings, Vol 23(16S), Part I of II
45. Tomas JF 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* 2009. 12(7):A264 ISPOR Twelfth Annual European Congress Research Abstracts
46. Vidal L, Gafter-Gvili A, Shpilberg O. Immunotherapy for Patients with Follicular Lymphoma: The Contribution of Systematic Reviews. *Acta Haematol* 2011;125:23-31
47. Vitolo U., et al. Consensus Conference. Consensus Conference on the use of 90-yttrium-ibritumomab tiuxetan therapy in clinical practice. A project of the Italian Society of Hematology. *American Journal of Hematology* 2009. <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/jhome/35105>
48. Walewski J. Pozostałe chłoniaki z dojrzałych obwodowych limfocytów B. [w: *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2009* pod red. M. Krzakowskiego]. <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
49. Warzocha K., Chłoniaki indolentne. *Acta Haematologica Polonica* 2009, 40, Nr 2, str. 145–158
50. Wróbel T. Postępy w leczeniu agresywnych chłoniaków niezziarniczych. *Acta Haematologica Polonica* 2008, 39, Nr 2, str. 207–217
51. Zarządzenie Nr 16/2010/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 marca 2010 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4041>
52. Zinzani PL et al. A phase II trial of short course fludarabine, mitoxantrone, rituximab followed by 90Y-ibritumomab tiuxetan in untreated intermediate/high-risk follicular lymphoma. *Ann Oncol* 2011 May 2.
53. Zinzani PL et al. Fludarabine and mitoxantrone followed by yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in previously untreated patients with follicular non-Hodgkin lymphoma trial: a phase II non-randomised trial (FLUMIZ). *Lancet Oncol*, 2008. 9(4): p. 352-8.

## 9. Załączniki

- AW-1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zevalin®
- AW-2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ytracis®
- AW-3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Mabthera®
- AW-4. Korespondencja z MZ
- AW-5. dane NFZ 19.04.2011
- AW-6. protokół przekazania strategii wyszukiwania dowodów naukowych
- AW-7. stanowisko eksperckie [REDACTED]
- AW-8. stanowisko eksperckie [REDACTED]
- AW-9. stanowisko eksperckie [REDACTED]
- AW-10. analiza problemu decyzyjnego Mabthera (rytuksymab) - 2011
- AW-11. Hagenbeek 2007 ASH abstrakt
- AW-12. Gondek 2007 ASH abstrakt
- AW-13. Morschhauser 2008
- AW-14. Morschhauser 2008 ASH abstrakt
- AW-15. Hagenbeek 2010 ASH abstrakt
- AW-16. Zinzani 2008
- AW-17. Jacobs 2008
- AW-18. Hainsworth 2009
- AW-19. Zinzani 2011 abstrakt
- AW-20. rekomendacja kliniczna Polska PTHiT 2010
- AW-21. rekomendacja kliniczna Polska PUO 2009
- AW-22. rekomendacja kliniczna Europa ESMO 2010
- AW-23. rekomendacja kliniczna Francja Prescrire 2009
- AW-24. rekomendacja kliniczna Włochy ISH 2009
- AW-25. rekomendacja kliniczna USA NCCN 2011
- AW-26. rekomendacja finansowa UK Cumbria Lancashire 2010
- AW-27. rekomendacja finansowa/raport HTA UK LCNDG 2009
- AW-28. rekomendacja finansowa UK NECDAG 2009
- AW-29. rekomendacja finansowa/raport HTA UK NYRDTC 2009
- AW-30. rekomendacja finansowa UK AWMSG 2009
- AW-31. rekomendacja finansowa UK SMC 2008
- AW-32. rekomendacja finansowa Kanada CADTH 2009
- AW-33. raport HTA Austria LBI 2009
- AW-34. bezpieczeństwo Prescrire 2005
- AW-35. bezpieczeństwo MHRA 2011
- AW-36. bezpieczeństwo Czuczman 2011