

## **Rekomendacja nr 30/2011**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 23 maja 2011 r.**

#### **w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie konsolidacyjne, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zevalin (ibritumomab tiuksetan)”, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej**

**Prezes Agencji rekomenduje** usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie konsolidacyjne, po indukcji remisji, wcześniej nie leczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zevalin (ibritumomab tiuksetan)”, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Nie jest znana metoda umożliwiająca trwałe wyleczenie chłoniaka grudkowego. Leczenie konsolidacyjne przyczynia się do poprawy jakości życia w uzyskanej remisji po I rzucie terapii indukcyjnej oraz stanowi szansę na eradykację wykrywalnej lub niewykrywalnej choroby resztkowej. Natomiast leczenie podtrzymujące rytuksymabem ma na celu utrzymanie remisji oraz opóźnienie progresji choroby.

W jedynym opublikowanym badaniu z randomizacją, dotyczącym przedmiotowej technologii, nie wykazano korzystnego wpływu terapii na przeżycie całkowite i jakość życia pacjentów.

Podnoszone w szeregu doniesień znaczne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz liczne negatywne rekomendacje dotyczące finansowania ibrytumomabu tiuksetanu w innych krajach, uzasadniają potrzebę zachowania daleko idącej ostrożności odnośnie finansowania przedmiotowej technologii ze środków publicznych.

#### **Problem zdrowotny**

Chłoniaki to grupa nowotworów wywodząca się z układu limfatycznego. W podstawowym podziale chłoniaków wyróżniamy 2 główne grupy: chłoniaki nieziarnicze (NHL, ang. Non-Hodgkin Lymphoma), oraz chłoniaki ziarnicze (choroba Hodgkina, HL, ang. Hodgkin Lymphoma).

Chłoniaki nieziarnicze klasyfikowane są, jako nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych (wg klasyfikacji ICD-10 kody C81-85). Cechą charakterystyczną chłoniaków nieziarniczych jest rozrost klonalny komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK).

Istnieje kilka podziałów indolentnych chłoniaków nieziarnicznych. Jeden z nich, to podział wg zaleceń Polskiej Unii Onkologii (PUO), przedstawia się następująco:

- makroglobulinemia Waldenström'a (WM),
- chłoniak grudkowy (FL, follicular lymphoma),
- chłoniak B komórkowy strefy brzeżnej (MZL, marginal zone lymphoma).

Chłoniak grudkowy (FL, *follicular lymphoma*) klasyfikowany wg ICD-10, jako C82 – chłoniak nieziarniczny guzkowaty (grudkowy), jest jednym z częstszych podtypów przewlekłych chłoniaków nieziarnicznych (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 częstsze niż u mężczyzn (1,7 : 1).<sup>2</sup>

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 chłoniaki dzielimy na stopnie patomorfologiczne.

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)+*.

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.<sup>2</sup>

Zgodnie ze stanowiskami eksperckimi<sup>2</sup>, następstwem FL jest obniżenie jakości życia, przewlekłe cierpienie, niezdolność do pracy, niezdolność do samodzielnej egzystencji, a w efekcie przedwczesny zgon.<sup>2</sup>

Według stanowisk eksperckich: w Polsce chłoniak grudkowy występuje u 7% chorych na NHL (w porównaniu z 20-30% w Europie Zachodniej i USA). Odnotowuje się 250 nowych przypadków rocznie, a chorobowość ocenia się na ok. 1000-1500 przypadków (oszacowanie własne w oparciu o dane Krajowego Rejestru Nowotworów za 2008 r).<sup>2</sup>

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).<sup>2</sup>

### **Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna**

Według zaleceń Polskiej Unii Onkologii, w przypadku leczenia chłoniaków grudkowych, celem leczenia jest zapewnienie choremu optymalnego komfortu życia, poprzez zastosowanie metod pozwalających na skuteczne opanowanie dolegliwości/objawów lub zagrażających powikłań choroby przy możliwie minimalnej toksyczności.<sup>2</sup>

Wskazaniem do rozpoczęcia leczenia jest wystąpienie objawów ogólnych chłoniaka, szybko postępująca progresja, cytopenie wtórne do wyparcia szpiku kostnego i miejscowo złośliwa lokalizacja chłoniaka. 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.<sup>2</sup>

W przypadkach zaawansowanych, standardem leczenia jest immunochemioterapia (rytuksymab + chemioterapia). Brak jest bezpośrednich dowodów klinicznych wskazujących, który program chemioterapii wielolekowej jest optymalny w kategoriach całkowitego przeżycia. Chemioterapia wielolekowa w porównaniu z monoterapią lekiem alkilującym daje podobne wyniki odległe. W leczeniu choroby nawrotowej wybór metody leczenia jest indywidualny, w zależności od aktualnej sytuacji klinicznej: leczenie reindukcyjne, autotransplantacja lub allotransplantacja komórek krwiotwórczych, leczenie podtrzymujące rytuksymabem, radioimmunoterapia z zastosowaniem ibrytomomabu tiuksetanu znakowanego itrem 90 (wskazanie: FL oporny na leczenie lub nawrotowy po leczeniu rytuksymabem).<sup>2</sup>

Polskie Towarzystwo Hematologii i Transfuzjologii (PTHiT, 2010), 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, cyklofosamid, winkrystyna, prednizolon), ewentualnie R-CHOP (rytuksymab, cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon). Alternatywnie można rozważyć chemioterapię z użyciem analogów nukleotydów purynowych (ANP) – FC (fludarabina i cyklofosamid), CC (kladrybina i cyklofosamid), czy bendamustyna, chociaż wydaje się, że takie leczenie powinno być pozostawione w rezerwie, jako terapia drugoliniowa. Konsolidacja z zastosowaniem radioimmunoterapii (ytrium-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).<sup>2</sup>

„Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych” Polskiej Unii Onkologii (PUO, 2009), rekomendują leczenie konsolidacyjne chłoniaka grudkowego. 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). Ibrytumomab 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 ibrytumomabu tiuksetanu znakowanego itrem 90.*<sup>2</sup>

### Opis wnioskowanego świadczenia

Ibrytumomab tiuksetan to rekombinowane mysie przeciwciało monoklonalne IgG1 typu kappa swoiste dla antygeny CD20 komórek B skierowane przeciwko antygenowi CD20, który znajduje się na powierzchni prawidłowych oraz zmienionych nowotworowo limfocytów B. Ibrytumomab tiuksetan znakowany radioizotopem [90Y] wiąże się specyficznie z komórkami B z ekspresją antygeny CD20, w tym z komórkami nowotworowymi. Izotop itru-90 jest czystym emiterym 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.<sup>3</sup>

Ibrytumomab tiuksetan znakowany radioizotopem [90Y] powinien podawać wyłącznie wykwalifikowany personel, a jego przygotowanie musi odbywać się zgodnie z wymogami w zakresie bezpieczeństwa radiologicznego i jakości farmaceutycznej. Ibrytumomab tiuksetan należy stosować po wcześniejszym podaniu rytuksymabu, jako powolną infuzję dożylną podawaną przez 10 minut. Premedykacja produktem rytuksymab jest konieczna w celu usunięcia krążących komórek B, co pozwala na bardziej precyzyjne napromienienie komórek B chłoniakowych przez ibrytumomab tiuksetan znakowany radioizotopem [90Y]. Rytuksymab jest podawany w mniejszej dawce w porównaniu z dopuszczoną w monoterapii.<sup>3</sup>

Ibrytumomab tiuksetan znakowany radioizotopem [90Y] jest wskazany:

- w leczeniu konsolidacyjnym, po indukcji remisji, wcześniej nie leczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym. Korzyści stosowania ibrytumomabu tiuksetanu po leczeniu rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią nie zostały ustalone.<sup>3</sup>
- w leczeniu dorosłych pacjentów z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka nieziarnicznego lub pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem.<sup>3</sup>

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy 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 wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) – ibrytumomab tiuksetan we wskazaniu leczenie konsolidacyjne, po indukcji remisji u wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym.<sup>2</sup>

Preparat Zevalin® (ibrytumomab tiuksetan), jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego - Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.<sup>2</sup>

### **Efektywność kliniczna**

Na podstawie odnalezionych przez analityków Agencji raportów 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 oraz cztery badania II fazy bez grupy kontrolnej.

Odnalezione badanie otwarte II fazy porównujące zastosowanie ibrytumomabu tiuksetanu w leczeniu konsolidacyjnym z leczeniem podtrzymującym rytuksymabem - NCT00662948: ZAR2007 jest na etapie włączania pacjentów. Planowany termin jego zakończenia to grudzień 2016.<sup>2</sup>

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).

Wyniki badań II fazy bez grupy kontrolnej przedstawiono w publikacjach: - Jacobs 2008, Jankowitz 2007 ASCO abstrakt, Hainsworth 2009, Shipley 2005 ASCO abstrakt, Zinzani 2008 - Zinzani 2011 (dostęp jedynie do abstraktu).<sup>2</sup>

Zidentyfikowano ograniczenia badania FIT (Ludwig Boltzmann Institut 2009): 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. Ponadto nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a grupą kontrolną w przeżyciu całkowitym (OS) - prawdopodobnie ze względu na zbyt krótki czas obserwacji (ang. follow-up).<sup>2</sup>

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 (HR[95%CI]=0,51). Jednak różnica w PFS nie osiągnęła istotności statystycznej w następujących subpopulacjach pacjentów: przyjmujących w chemioterapii I linii schemat CHOP-like, fludarabinę, rytuksymab, u pacjentów z niskim i wysokim ryzykiem FLIPI (FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index: wysokie ryzyko – 3 lub więcej czynników ryzyka, średnie – 2 czynniki ryzyka, niskie – brak lub jeden czynnik ryzyka).<sup>2</sup>

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. 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 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. W badaniu FIT nie zaobserwowano wpływu leczenia konsolidacyjnego z ibrytumomabem tiuksetanu na jakość życia pacjentów.<sup>2</sup>

Spośród 70 pacjentów, którzy otrzymali ibrytumomab tiuksetan w badaniu FIT (Delaloye 2009), 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 całkowitą odpowiedzią ( $n=35$ ), na terapię indukcyjną istotna statystycznie była jedynie korelacja między PFS a dawką napromieniowania całego ciała, u pacjentów z częściową odpowiedzią ( $n=22$ ) – korelacja między przeżyciem wolnym od progresji a dawką napromieniowania szpiku kostnego. Ponadto

zaobserwowano statystycznie istotną negatywną korelację między wagą pacjentów a dawką napromieniowania całego ciała:  $r=-0,4971$ ,  $p<0,0001$ .<sup>2</sup>

W badaniach II fazy bez grupy kontrolnej zaobserwowano wzrost odsetka pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie po zastosowaniu terapii ibrytumomabem tiuksetanem. 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 (przeżycie całkowite): 95%, 3-letnie OS: 100%.<sup>2</sup>

Zidentyfikowano również retrospektywne długoterminowe badanie Bachy 2010 (mediana follow-up: 14,9 roku), którego wyniki wskazują, że u pacjentów z chłoniakiem grudkowym osiągnięcie całkowitej odpowiedzi na leczenie pierwszej linii skorelowane jest 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 całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR), korzyści może przynieść zintensyfikowanie leczenia, włączając podtrzymującą immunoterapię, podanie radioimmunokoniugatów, czy nawet autologiczne przeszczepy komórek hemopoetycznych (STC) – jako strategie będące w stanie przeprowadzić więcej pacjentów w CR.<sup>2</sup>

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Zgodnie z informacją z Charakterystyki Produktu Leczniczego 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.<sup>3</sup>

Ogólny profil bezpieczeństwa ibrytumomabu tiuksetanu 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 ibrytumomab, jako leczenie konsolidacyjne po remisji indukowanej leczeniem pierwszego rzutu oraz podczas nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu.<sup>3</sup>

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

Najpoważniejsze działania niepożądane leku występujące u pacjentów otrzymujących ibrytumomab tiuksetan po premedykacji rytuksymabem to: ciężka i przedłużona cytopenia, zakażenia, krwotok przy trombocytopenii, ciężkie reakcje śluzówkowo-skinne, zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa.<sup>3</sup>

Zgony zgłaszano dla wszystkich następujących poważnych działań niepożądanych leku (zgłoszenia te pochodziły z badań klinicznych lub z nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu): zakażenie, sepsa, zapalenie płuc, zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa, niedokrwistość, pancytopenia, krwotok przy trombocytopenii, krwotok śródczaszkowy przy trombocytopenii, reakcje śluzówkowo-skinne, w tym zespół Stevensa-Johnsona.<sup>3</sup>

Informacje z badań klinicznych:

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.<sup>2</sup>

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%,  $p=0,063$ ).<sup>2</sup>

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%, bóle stawów/mięśni: 2,5%, duszności 2,5%, zaparcia 2,5%.

Delaloye 2009: nie zaobserwowano korelacji między dawką napromieniowania całego ciała lub dawką napromieniowania szpiku kostnego a toksycznością hematologiczną.<sup>2</sup>

Informacje ogólne – bez wyodrębniania wskazania:

Francuski Prescrire, przytacza opublikowane w 2005 roku przez FDA ostrzeżenia o ciężkich, czasami śmiertelnych, działaniach niepożądanych związanych z błonami śluzowymi i skórą (rumień wielopostaciowy, zespoły Stevensa-Johnsona i Lyella). Ibrytumomab może także powodować działania niepożądane: hematologiczne, krwotoczne (związane z trombocytopenią), alergiczne (włączając skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy), oddechowe, a ze strony układu pokarmowego może zwiększać ryzyko infekcji. Według Prescrire te poważne działania niepożądane są kolejnym powodem do niestosowania ibrytumomabu.<sup>2</sup>

W Wielkiej Brytanii w okresie 30.11.2004-26.01.2011 zgłoszono do Medicines and Healthcare products Regulatory Agency 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, zespół Stevensa-Johnsona.<sup>2</sup>

Według Otte 2008, ekspozycja zdrowych organów na promieniowanie radioaktywne w czasie terapii ibrytumomabem tiuksetanu mieści się w bezpiecznych limitach, nie wykazano korelacji między toksycznością hematologiczną a stopniem napromieniowania szpiku kostnego.<sup>2</sup>

W badaniu Jurczak 2007, 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 czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów, 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.<sup>2</sup>

W prospektywnym badaniu obserwacyjnym NCT01164696, badającym jakość życia i koszty w rzeczywistej praktyce u pacjentów leczonych ibrytumomabem tiuksetanem z 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).<sup>2</sup>

U pacjentów z chłoniakiem grudkowym, którym podano ibrytumomab tiuksetan jako I linię leczenia (Scholz 2010, ASCO, abstrakt), 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.<sup>2</sup>

## **Efektywność kosztowa**

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

W badaniu 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. 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 ( $P < 0,001$ ).<sup>2</sup>

## **Wpływ na budżet płatnika**

Według danych otrzymanych z Narodowego Funduszu Zdrowia, w latach 2009 i 2010 wydano odpowiednio 9 i 13 zgód na chemioterapię niestandardową chłoniaka nieziarniczego guzkowego (grudkowego) z zastosowaniem preparatu ibrytumomab tiuksetan oraz odpowiednio 1 i 4 zgody odnośnie radioizotopu itru (<sup>90</sup>Y).<sup>2</sup>

Koszt ibrytumomabu tiuksetanu dla jednego pacjenta wahał się w roku 2009 od ■■■ do ■■■, w roku 2010: od ■■■ do ■■■. Koszt radioizotopu itru był stały i wynosił ■■■ dla jednego pacjenta.<sup>2</sup>

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

European Society for Medical Oncology (ESMO, 2010), wskazuje monoterapię przeciwciałami (rytuksymab, radioimmunoterapia), lub pojedynczymi związkami alkilującymi, jako 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.<sup>2</sup>

We Francji (Prescrire, 2009), według stosowanie ibrytumomabu tiuksetanu nie jest rekomendowane 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 z dotychczasową terapią. Wiadomo natomiast, że powoduje on ostre uszkodzenie szpiku kostnego u większości pacjentów. Narażanie pacjentów na takie ryzyko poza szczególnymi przypadkami badań klinicznych jest nieuzasadnione.<sup>2</sup>

Italian Society of Hematology (ISH, 2009), 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.<sup>2</sup>

National Comprehensive Cancer Network (NCCN Guidelines Version 2.2011, USA), rekomenduje w konsolidacji pierwszej linii radioimmunoterapię następującą po chemioterapii. Jest to rekomendacja pierwszej kategorii (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 (fluorescencyjna hybrydyzacja in situ), na znane markery zespołu mielodysplastycznego (MDS), gdyż dane z 2010 roku sugerują trend w kierunku wzrostu ryzyka MDS związanego z leczeniem rytuksymabem (RIT). Nie jest znany całkowity wpływ leczenia indukcyjnego zawierającego rytuksymab na konsolidację RIT.<sup>2</sup>

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych:

Wielka Brytania, Anglia: Cumbria Lancashire PCTs Position on Funding of Pre/Non-NICE Cancer Medicines for 2010/11 nie rekomenduje rutynowego finansowania ibrytumomabu tiuksetanu w leczeniu konsolidacyjnym po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym. Zdaniem CL PCT refundowane powinny być terapie o wyższym priorytecie.

Anglia: London Cancer New Drugs Group (LCNDG, 2009), nie rekomenduje stosowania tiuksetanu w leczeniu konsolidacyjnym po indukcji remisji, wcześniej nie leczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym. Mimo, iż wyniki badania FIT (Fracture Intervention Trial), wykazały wydłużenie czasu wolnego od progresji (PFS), nie zaobserwowano istotnych zmian w całkowitym przeżyciu (OS), w ciągu 3,5 rocznego okresu obserwacji. Jest to preparat drogi, a jego refundacja może mieć istotny wpływ na budżet świadczeniodawcy.

Anglia: North of England Cancer Drug Approval Group (NECDAG, 2009), nie rekomenduje finansowania ibrytumomabu tiuksetanu 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), uważa, że 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), nie rekomenduje finansowania ibrytumomabu tiuksetanu w ramach NHS Walii w leczeniu konsolidacyjnym, po indukcji remisji, wcześniej nie leczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym. Podmiot odpowiedzialny nie złożył aplikacji umożliwiającej ocenę preparatu w tym wskazaniu.

Szkocja: Scottish Medicines Consortium (SMC, 2008), nie rekomenduje finansowania ibrytumomabu tiuksetanu 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.<sup>2</sup>

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH, 2009), nie rekomenduje finansowania ibrytumomabu tiuksetanu w leczeniu konsolidacyjnym, po indukcji remisji, wcześniej nie leczonych 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.<sup>2</sup>

Ponadto odnaleziono informacje o finansowaniu ibrytumomabu tiuksetanu w Belgii, USA i na Słowacji oraz o braku refundacji w Finlandii i Francji.<sup>2</sup>

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19 kwietnia 2010 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-460-8365-246/GB/09), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego „leczenie pacjentów z chłoniakiem grudkowym przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zevalin (ibritumomab tiuksetan)” rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, po otrzymaniu pisma MZ-PL-460-8365-

229/GB/10 z dnia 2 sierpnia 2010 r. i doprecyzowaniu ww. zlecenia pismem z dnia 3 lutego 2011 r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-379/GB/11), precyzując wskazanie, w jakim powinien podlegać ocenie wskazany lek na „leczenie konsolidacyjne, po indukcji remisji, wcześniej nie leczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym”. Podstawą podjęcia działania w wyżej wymienionym zakresie jest art. 31 e ust. 1, art. 31 f ust. 5 oraz art. 31h ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), oraz uzyskanie stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 40/2011 z dnia 23 maja 2011 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie konsolidacyjne, po indukcji remisji wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zevalin (ibritumomab tiuksetan)”.

## **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 40/2011 z dnia 23 maja 2011 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie konsolidacyjne, po indukcji remisji wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zevalin (ibritumomab tiuksetan)”.
2. Raport AOTM-OT-389, Zevalin® (ibrytumomab tiuksetan) w leczeniu konsolidacyjnym chłoniaka grudkowego. Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej, 2011.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.