

Rekomendacja nr 158/2013

z dnia 4 listopada 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

**w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej
„zastosowanie znakowanych radioizotopowo przeciwciał
monoklonalnych w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze”,
jako świadczenia gwarantowanego do realizacji w zakresie
ambulatoryjnej opieki specjalistycznej**

Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „zastosowanie znakowanych radioizotopowo przeciwciał monoklonalnych w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze”, jako świadczenia gwarantowanego do realizacji w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie wnioskowanego świadczenia opieki zdrowotnej do finansowania w leczeniu chorych na chłoniaki grudkowe odporne na dotychczasowe leczenie lub nawrotowe, w leczeniu szpitalnym (w ramach trybu ambulatoryjnego).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie przedmiotowej technologii w leczeniu chorych na chłoniaki grudkowe odporne na dotychczasowe leczenie lub nawrotowe, wyłącznie w leczeniu szpitalnym, w ramach trybu ambulatoryjnego.

Powyższe związane jest z faktem, że warunki realizacji świadczenia wymagają specjalistycznego zaplecza, co nie jest możliwe do spełnienia w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Wnioskowana technologia pozwala na precyzyjne lokowanie radioizotopu, skutecznie niszczącego komórki B, z których zbudowany jest chłoniak. Na podstawie wyników jedyne badania RCT Witzig 2002 wykazano, iż zastosowanie terapii ibrytomabem tiuksetanem po premedykacji rytuksymabem w porównaniu do monoterapii rytuksymabem u pacjentów nieleczonych wcześniej rytuksymabem, z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem nieziarniczym grudkowym, zwiększa istotnie statystycznie prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie ogółem (RB=1,55 [1,22; 2,05]). Badania bez grupy kontrolnej wskazują, że terapia ibrytomabem tiuksetanem pozwala na uzyskanie odpowiedzi u 70% do 85%, zaś odpowiedzi całkowitej u 15% do 70% pacjentów z chłoniakiem grudkowym, leczonych wcześniej rytuksymabem. Zastosowanie ibrytomabu tiuksetanu pozwala

ponadto na istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów, a leczenie może mieć charakter ambulatoryjny.

Należy mieć jednocześnie na uwadze możliwe poważne działania niepożądane związane z ekspozycją na 90Y, takie jak podwyższonee ryzyko ciężkiej długotrwałej cytopenii oraz zespołu mielodysplastycznego lub innych złośliwych zespołów nowotworowych szpiku (informacja Agencji ds. Żywności i Leków w USA - 2013).

Wnioskowana technologia jest rekomendowana jest przez ekspertów klinicznych oraz międzynarodowe i polskie towarzystwa naukowe.

Problem zdrowotny

Chłoniak grudkowy jest klasyfikowany według ICD-10 jako C82 – chłoniak nieziarniczny guzkowaty (grudkowy) i jest jednym z częstszych podtypów przewlekłych chłoniaków nieziarnicznych (INHL, Indolent Non-Hodgkin Lymphoma).

Chłoniak grudkowy będący jednym z typów chłoniaka nieziarnicznego występuje najczęściej u osób dorosłych w średnim wieku – mediana wieku wynosi 60 lat. Proporcja płci wynosi 1:1. 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 około 250 nowych przypadków rocznie, a chorobowość ocenia się na około 1 000 1 500 przypadków. Na podstawie Małopolskiego Rejestru Chłoniaków (dane obejmujące okres 1.06.2004-30.06.2005) oszacowano, że w Polsce chłoniak grudkowy stanowi około 8% nowotworów NHL, zachorowalność oszacowano natomiast na 0,67/100 000 (256 nowych przypadków na rok).

Na podstawie danych Centrum Onkologii w 2010 roku w Polsce na nieziarnicznego chłoniaka grudkowego zachorowały 343 osoby, w tym 181 kobiet i 162 mężczyzn (współczynnik standaryzowany dla zachorowań wynosił odpowiednio 0,5 i 0,6 / 100 000), co stanowiło 0,26% i 0,23% zachorowań na wszystkie choroby nowotworowe odpowiednio u kobiet i mężczyzn oraz 13,71% i 11,43% zachorowań na chłoniaki nieziarniczne (kody C82-C85 według ICD-10) odpowiednio u kobiet i mężczyzn. W tym samym roku z powodu nieziarnicznego chłoniaka grudkowego zmarło w Polsce 141 osób, w tym 70 kobiet i 71 mężczyzn (współczynnik standaryzowany dla zgonów wynosił odpowiednio 0,2 i 0,3 / 100 000).

W okresie 1999-2010 obserwuje się w Polsce ponad dwukrotny wzrost liczby zachorowań na nieziarnicznego chłoniaka grudkowego, zarówno w grupie kobiet, jak również mężczyzn. Liczba zgonów z powodu nieziarnicznego chłoniaka grudkowego w badanym okresie nie wzrasta (współczynniki standaryzowane dla zgonów utrzymują się na stałym poziomie), najprawdopodobniej dzięki wcześniejszemu wykryciu choroby oraz wprowadzeniu odpowiedniego leczenia. Ryzyko zachorowania na chłoniaka grudkowego wzrasta wraz z wiekiem. Duży wzrost ryzyka zachorowania przypada na 5. i 6. dekadę życia.

Opis wnioskowanego świadczenia

Ocenianą interwencją jest znakowane radioizotopowo przeciwciało monoklonalne Zevalin stosowane w leczeniu dorosłych pacjentów z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka nieziarnicznego lub pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem. Świadczenie (zastosowanie znakowanych radioizotopowo przeciwciał monoklonalnych) można zidentyfikować poprzez ICD-9 PL jako procedurę 92.512 Radioimmunoterapia (kategoria główna – 92.51 Leczenie z zastosowaniem peptydów znakowanych radioizotopowo) albo procedurę 99.294 Podanie znakowanych przeciwciał (kategoria główna – 99.29 Wstrzyknięcie/infuzja innej substancji terapeutycznej lub profilaktycznej).

Ibrytomomab tiuksetan (Zevalin) jest rekombinowanym mysim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 wytwarzanym techniką rekombinacji DNA, skoniugowanym z czynnikiem chelatującym MX-DTPA. Przeciwciało to skierowane jest przeciwko antygenowi CD20, który znajduje się na powierzchni prawidłowych oraz zmienionych nowotworowo limfocytów B. Mechanizm wiązania przeciwciała

z epitopem jest bardzo specyficzny i ograniczony, bez reakcji krzyżowej z innymi leukocytami lub innymi typami tkanek ludzkich.

Wskazania rejestracyjne dla Zevalinu obejmują leczenie konsolidacyjne, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym; leczenie dorosłych pacjentów z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka nieziarniczego lub pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem.

Produkt Zevalin jest dostarczany w postaci zestawu do sporządzenia ibrytumomabu tiuksetanu znakowanego radioizotopem ⁹⁰Y. Gotowy produkt po znakowaniu radioizotopem zawiera 2,08 mg ⁹⁰Y- ibrytumomabu tiuksetanu w całkowitej objętości 10 ml. Terapia Zevalinem wymaga premedykacji rytuksymabem (MabThera) w celu usunięcia krążących na obwodzie limfocytów B, co pozwala na bardziej precyzyjne oddziaływanie ibrytumomabu skonigowanego z ⁹⁰Y na komórki chłoniaka ekspresujące antygen CD 20. Rytuksymab jest podawany w mniejszej dawce w porównaniu z dopuszczoną w monoterapii.

Produkt leczniczy Zevalin nie znajduje się na wykazach leków refundowanych.

Alternatywna technologia medyczna

Aktualnie w Polsce w analizowanym wskazaniu finansowany ze środków publicznych jest rytuksymab. Lek ten jest refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych”. Dodatkowo od 1 lipca 2013 r. zaczął obowiązywać nowy wykaz leków refundowanych i zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 24 czerwca 2013 r. wprowadzono nowy program lekowy („Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarnicznych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab”), w ramach którego pacjenci mogą uzyskać leczenie bendamustyną w ocenianym wskazaniu (do tej pory bendamustyna była finansowana wyłącznie w ramach chemioterapii niestandardowej).

W leczeniu grudkowego chłoniaka nieziarniczego stosuje się także różne schematy chemioterapii (katalog chemioterapii) w schemacie z rytuksymabem albo bez rytuksymabu.

Skuteczność kliniczna

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

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

Na podstawie wyników badania Witzig 2002a wykazano, iż zastosowanie terapii ibrytumomabem tiuksetanem po premedykacji rytuksymabem w porównaniu do monoterapii rytuksymabem u pacjentów nieleczonych wcześniej rytuksymabem, z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem nieziarnicznym grudkowym zwiększa istotnie statystycznie prawdopodobieństwo

uzyskania odpowiedzi na leczenie ogółem (RB=1,55 [1,22; 2,05]). NNT wynosi 3,30 [2,20; 7,27], co oznacza, że stosując u 4 pacjentów ibrytumomab tiuksetan zamiast rytuksymabu, dodatkowo u jednej z nich można uzyskać odpowiedź na leczenie. Rozpoznanie chłoniaka grudkowego potwierdzone w badaniu histologicznym jest istotnym czynnikiem prognostycznym zwiększającym prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem ibrytumomabu tiuksetanu.

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

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

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

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

Bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie odnalezionych badań pierwotnych, można stwierdzić, iż terapia ibrytumomabem tiuksetanem charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należą hematologiczne działania niepożądane, w tym również o znacznym nasileniu objawów (3 lub 4 stopień), najczęściej o charakterze przejściowym. Terapia ibrytumomabem tiuksetanem po premedykacji rytuksymabem w porównaniu do monoterapii rytuksymabem zwiększa ryzyko trombocytopenii i neutropenii w 4 stopniu nasilenia objawów. Toksyczność niehematologiczna jest również dość powszechna, aczkolwiek w większości o umiarkowanym lub łagodnym nasileniu. Ciężkie działania niepożądane, jak zespół mielodysplastyczny i ostra białaczka szpikowa, występują stosunkowo rzadko i u pacjentów wcześniej intensywnie leczonych, w tym środkami alkilującymi. U około 12% chorych wymagana była hospitalizacja z powodu działań niepożądanych o charakterze hematologicznym lub infekcji.

Odnaleziono dwa ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa odnośnie produktu leczniczego Zevalin na stronie FDA. Ostrzeżenie z 2005 roku dotyczyło obserwowanych, podczas nadzoru po wprowadzeniu

produktu Zevalin do obrotu, ciężkich reakcji skórnych i śluzówkowo-skórnych, które w niektórych przypadkach zakończyły się zgonem. Według ostrzeżenia z 2013, terapia Zevalinem może być związana z: poważnymi i bardzo poważnymi reakcjami związanymi z dożylnym podaniem leku, występowaniem ciężkiej długotrwałej cytopenii, krwawień, ciężkich infekcji, podwyższonym ryzykiem wystąpienia wtórnych nowotworów, w tym zespołu mielodysplastycznego lub innych złośliwych zespołów nowotworowych szpiku, w wyniku ekspozycji na 90Y.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Z analizy klinicznej wynika, że u pacjentów wcześniej leczonych rytuksymabem (najprawdopodobniej ta populacja będzie otrzymywała radioimmunoterapię w Polsce ze względu na obecny standard postępowania w I linii leczenia indukcyjnego, gdzie zaleca się podanie schematu zawierającego rytuksymab) terapia ibrytumomabem tiuksetanem pozwala na uzyskanie odpowiedzi na leczenie u od 70% do 85% pacjentów, zaś odpowiedzi całkowitej u od 15% do 70% pacjentów. Koszt leczenia w ramach radioimmunoterapii oszacowano natomiast na poziomie blisko 39 tys. zł na pacjenta. Koszty te są zbliżone do kosztów ponoszonych na produkty lecznicze stosowane w ramach obecnie obowiązujących programów lekowych w ocenianym wskazaniu (rytuksymab oraz bendamustyna).

W ramach przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania źródeł informacji medycznej nie odnaleziono żadnych odrębnych analiz ekonomicznych lub analiz ekonomicznych będących jednym z elementów raportu HTA, spełniających kryteria włączenia w odniesieniu do ocenianej interwencji, które byłyby opublikowane w postaci pełnego tekstu. Odnaleziono wyłącznie dwa abstrakty konferencyjne.

W pracy Thompson 2005, opisano przeprowadzoną analizę ekonomiczną dla produktu Zevalin względem rytuksymabu u pacjentów z opornym na leczenie chłoniakiem nieziarniczym. Analiza dotyczy tylko terapii dorosłych pacjentów z opornym na leczenie grudkowym chłoniakiem nieziarniczym i nie ocenia kosztów stosowania ibrytumomabu tiuksetanu u pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem. W pracy wykazano, iż zastosowanie jednej dawki ibrytumomabu tiuksetanu zamiast standardowej terapii rytuksymabem w 4 dawkach jest interwencją efektywniejszą klinicznie, jednak droższą. Średni dodatkowy koszt leczenia chorych ibrytumomabem tiuksetanem zamiast terapii 4 dawkami rytuksymabu wynosił 6 835 euro, a pacjenci uzyskiwali średnio dodatkowo 8,2 miesiące życia bez choroby.

W pracy Lachaine 2013 porównano bendamustynę i ibrytumomab tiuksetanu w leczeniu chorych na indolentne chłoniaki nieziarnicze, odporne na rytuksymab. Analizę przeprowadzono z perspektywy ministra zdrowia oraz społecznej w Kanadzie, w dożywotnim horyzoncie czasowym. ICUR dla bendamustyny względem ibrytumomabu tiuksetanu wyniósł \$35 490 z perspektywy płatnika publicznego i \$42 130 z perspektywy społecznej.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W Karcie Problemu Zdrowotnego średnie koszty radioimmunoterapii oszacowano na około 70 tys. zł na pacjenta (głównie koszty radiofarmaceutyku). Przy założeniu, że 150 chorych będzie wymagać zastosowania procedury, roczne koszty dla płatnika oszacowano na poziomie 10 mln zł rocznie.

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie przyszłych wydatków związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Zevalin w leczeniu dorosłych pacjentów z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka nieziarniczego lub pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego.

W ramach analizy oszacowano wielkość populacji docelowej (50-300 osób w 2014 roku i 53-320 w 2014) oraz koszty leczenia produktami leczniczymi w ramach radioimmunoterapii oraz rytuksymabem i bendamustyną w ramach istniejących programów lekowych. W ocenie analizowano wyniki dla scenariuszy różniących się poziomem wielkości populacji docelowej (średni, minimalny oraz maksymalny) oraz założeniami dotyczącymi stosowanego leczenia przed i po podjęciu decyzji o refundacji radioimmunoterapii ze środków publicznych. Przedstawiono wyniki analizy we wszystkich

analizowanych scenariuszach oraz dodatkowo wskazano wyniki w 3 wariantach: najbardziej prawdopodobnym, minimalnym – zakładającym najniższy wzrost wydatków płatnika publicznego po podjęciu decyzji o finansowaniu produktu Zevalin oraz maksymalnym – zakładającym najwyższy wzrost wydatków płatnika publicznego po podjęciu decyzji o finansowaniu produktu Zevalin.

Średni koszt radioimmunoterapii oszacowano na poziomie niespełna 39 tys. zł (koszt produktów Zevalin, Ytracis oraz MabThera stosowanych w ramach procedury radioimmunoterapii). Założono, iż najprawdopodobniej 150 osób rocznie będzie kwalifikować się do przeprowadzenia leczenia, dlatego wzrost kosztów płatnika publicznego związany z refundacją radioimmunoterapii w tym scenariuszu oszacowano na poziomie około 6 mln zł.

W zależności od przyjętego scenariusza analizy po podjęciu decyzji o finansowaniu radioimmunoterapii ze środków publicznych wydatki płatnika publicznego na leczenie przedmiotowej populacji chorych wzrosną najprawdopodobniej o około 215 tys. zł (od 93 tys. zł do 11,5 mln zł) w pierwszym roku oraz o 225 tys. zł (od 95 tys. zł do 12,3 mln zł) w drugim roku.

Duże różnice w odniesieniu do prognozowanego wzrostu wydatków pomiędzy poszczególnymi scenariuszami analizy wynikają z przyjętego zakresu zmienności parametru, jakim jest wielkość populacji. Przyjęty zakres zmienności w granicach 50-300 pacjentów powoduje stosunkowo duży rozrzut wyników analizy. Wyniki poddano tak szerokiej analizie wrażliwości, ponieważ oszacowania odnośnie do populacji docelowej nie są pewne. Dodatkowo na uzyskiwane wyniki wpływają przyjęte założenia odnośnie obecnej terapii stosowanej u osób z nieziarniczym chłoniakiem grudkowym z opornością lub nawrotem po wcześniejszym leczeniu. Na podstawie opinii jednego z ekspertów przyjęto jeden ze scenariuszy, w którym obecnie brak w Polsce alternatywnej opcji terapeutycznej w grupie pacjentów kwalifikujących się do radioimmunoterapii. Ze względu na to, iż obowiązują obecnie w Polsce dwa programy lekowe, w ramach których mogą być leczeni chorzy należący do populacji docelowej (jeden z tych programów funkcjonuje dopiero od 1 lipca 2013 roku), przyjęto również inny, skrajny scenariusz, w którym wszyscy pacjenci, którzy nie mogą być obecnie leczeni radioimmunoterapią, dostają świadczenia w ramach tych programów lekowych.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono osiem rekomendacji i wytycznych klinicznych dotyczących stosowania ibrytumomabu tiuksetanu - znakowanego radioizotopowo przeciwciała monoklonalnego Zevalin w leczeniu pacjentów z grudkowym chłoniakiem nieziarniczym we wskazaniu - leczenie dorosłych pacjentów z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka nieziarniczego lub pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem, które zostały wydane przez następujące instytucje i organizacje: PUO – Polska Unia Onkologii, ESMO - European Society for Medical Oncology, BCSH - British Committee for Standards in Haematology, ISH - Italian Society of Hematology, CCO – Cancer Care Ontario (Kanada), NCCN -National Comprehensive Cancer Network (Stany Zjednoczone), CCA – Cancer Council Australia oraz ACN – Australian Cancer Network.

Negatywna jest jedynie francuska rekomendacja Prescrire, według której nie ma dowodów na skuteczność połączenia ibrytumomabu znakowanego radioizotopem z dotychczasową terapią, wiadomo natomiast, że powoduje on poważne działania niepożądane. Według Prescrire narażanie pacjentów na takie ryzyko poza szczególnymi przypadkami badań klinicznych jest nieuzasadnione.

Pozostałe rekomendacje są pozytywne, jednak ograniczają stosowanie ibrytumomabu tiuksetanu do wybranej grupy chorych, najczęściej uwzględniając kryteria włączenia i wykluczenia stosowane w badaniach klinicznych dla ocenianej interwencji oraz zawężają populację zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Zevalin. Rekomendacja włoska Italian Society of Hematology z 2010 r. kładzie nacisk na konieczność monitorowania pacjentów pod względem odpowiedzi na leczenie i działań niepożądanych, rekomendując terapię w ramach badań klinicznych. Wskazuje ona również, iż radioimmunoterapia jest skuteczniejsza i lepiej tolerowana u pacjentów, którzy przeszli mniejszą liczbę wcześniejszych terapii. W niektórych rekomendacjach (ESMO, BCSH) wskazuje się,

iż radioimmunoterapia powinna być rozważana jako jedna z opcji terapeutycznych raczej u pacjentów w starszym wieku niż tych młodszych.

Według polskiej rekomendacji PUO 2011 („Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych”) radioimmunoterapia może być dodatkową opcją w leczeniu chłoniaka grudkowego opornego na leczenie lub nawrotowego po leczeniu rytuksymabem, którą można rozważyć w każdej fazie leczenia drugiej lub kolejnej linii, zwłaszcza jeżeli nie planuje się autotransplantacji komórek krwiotwórczych.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji i decyzji finansowych dla produktu leczniczego Zevalin w ocenianym wskazaniu, odnaleziono dokumenty: SMC, CADTH i HAS. W 2005 r. SMC nie rekomendował finansowania ibrytumomabu tiuksetanu (Zevalin) w ramach NHS Szkocji w leczeniu dorosłych pacjentów z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B komórkowego chłoniaka nieziarniczego lub pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem. Podmiot odpowiedzialny nie dostarczył odpowiednich danych ekonomicznych, umożliwiających przeprowadzenie analizy kosztów-efektywności i wydanie rekomendacji. Rekomendację podobnej treści wydano również w roku 2007. W 2009 roku CADTH opracowała raport HTA dla radioimmunoterapii w leczeniu chłoniaków nieziarniczych. CADTH rekomendował finansowanie ibrytumomabu tiuksetanu (Zevalin) jako jedną z opcji w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie NHL. Wytyczne kliniczne rekomendują stosowanie preparatu u chorych opornych na wcześniejszą chemioterapię. Nie są dostępne oszacowania ekonomiczne dla warunków kanadyjskich. La Commission de la Transparence Haute Autorite de Sante dnia 7 lipca 2004 roku wydała pozytywną rekomendację odnośnie produktu leczniczego Zevalin.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 1.03.2011r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-OZG-73-23901-1/JC/11), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Zastosowanie znakowanych radioizotopowo przeciwciał monoklonalnych w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze”, jako świadczenia gwarantowanego do realizacji w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, na podstawie art. 31 c 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.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 235/2013 z dnia 4 listopada 2013 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „zastosowanie znakowanych radioizotopowo przeciwciał monoklonalnych w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze” jako świadczenia gwarantowanego.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 235/2013 z dnia 4 listopada 2013 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „zastosowanie znakowanych radioizotopowo przeciwciał monoklonalnych w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze” jako świadczenia gwarantowanego.
2. Raport skrócony. Nr: AOTM–DS–430-07-2011 Zastosowanie znakowanych radioizotopowo przeciwciał monoklonalnych w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze.