

Rekomendacja nr 90/2011

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
z dnia 19 grudnia 2011 r.

**w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych
albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki
zdrowotnej zawartego w katalogu substancji czynnych stosowanych
w chemioterapii nowotworów „podanie rytuksymabu
we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej
u chorych wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych
na leczenie lub z nawrotem choroby”**

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej zawartego w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów „podanie rytuksymabu we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby”.

Nie jest również rekomendowana zmiana poziomu lub sposobu finansowania wyżej wymienionego świadczenia.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem¹ Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „podanie rytuksymabu we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby”, tj. pozostawienie rytuksymabu w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.

Rytuksymab jest produktem leczniczym o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa oraz udowodnionej skuteczności w I i II linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej.

Rekomendacje i wytyczne międzynarodowe zalecają rytuksymab w większości schematów terapeutycznych w leczeniu pacjentów wcześniej nieleczonych oraz pacjentów z nawrotem choroby lub opornych na leczenie.

Zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, zastosowanie rytuksymabu w skojarzeniu z fludarabiną oraz cyklofosfamidem w leczeniu pierwszej linii u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową stanowi opcję terapeutyczną, która w porównaniu do terapii fludarabiną z cyklofosfamidem istotnie wpływa na poprawę skuteczności terapii (wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, czasu przeżycia całkowitego pacjentów oraz wzrost prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie i całkowitej remisji choroby).

W leczeniu drugiej linii u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową rytuksymab w skojarzeniu z fludarabiną oraz cyklofosfamidem w stanowi skuteczną opcję terapeutyczną, która w porównaniu do terapii fludarabiną z cyklofosfamidem również istotnie wpływa na poprawę skuteczności terapii przeciwnowotworowej (m.in. wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz wzrost prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie).

Problem zdrowotny

Przewlekłe białaczki limfocytowe (ang. CCL, *chronic lymphocytic leukaemia*) stanowią grupę klonalnych chorób, w których dochodzi do proliferacji, a przede wszystkim akumulacji dojrzałych, obwodowych limfocytów we krwi i szpiku, a czasem również w węzłach chłonnych, śledzionie i wątrobie. Limfocyty białaczkowe najczęściej mają na swojej powierzchni antygeny charakterystyczne dla linii B-komórkowej. Znacznie rzadziej przewlekłe białaczki limfocytowe wywodzą się z limfocytów T lub komórek NK.²

Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia CLL to postać białaczkowa chłoniaka limfocytowego, a jedyną różnicę stanowi pierwotne zajęcie szpiku kostnego z obecnością krążących we krwi małych limfocytów.²

Decyzja o leczeniu stanowi wypadkową stopnia zaawansowania CLL, obecności objawów choroby utrudniających funkcjonowanie chorego oraz jej aktywności, ocenianej w pewnym okresie, wynoszącym minimum 2 miesiące.

Ocenia się, że około 1/3 chorych na CLL wymaga leczenia w chwili rozpoznania, 1/3 po dłuższym okresie obserwacji, natomiast pozostali pacjenci, w stopniu zaawansowania według klasyfikacji Rai: 0–II lub Bineta: A lub B, nie wymagają terapii.

Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęściej występującą białaczką u ludzi dorosłych w Europie i Ameryce Północnej (25–30% białacek, 2,5/100 000/rok). Średnia wieku chorego w momencie rozpoznania wynosi 65 lat, przy czym mężczyźni chorują dwukrotnie częściej niż kobiety.²

Według *National Cancer Institute* współczynniki standaryzowane dla zachorowalności na przewlekłą białaczkę limfocytową w krajach europejskich wynoszą 2,2-3,36/100 000 w populacji mężczyzn oraz 0,9-1,52/100 000 w populacji kobiet.²

Natomiast według danych *European Society for Medical Oncology* (ESMO), wskaźniki te są znacznie wyższe, tj. zachorowalność na przewlekłą białaczkę limfocytową w Europie i Ameryce Północnej szacuje się na 4 na 100 000 osób na rok. Wartość ta wzrasta do ponad 30 osób na 100 000/rok w populacji osób w wieku powyżej 80 roku życia.²

Zgodnie z danymi Centrum Onkologii - zachorowalność na białaczkę limfocytową (dane z roku 2008) osiągnęła poziom 4,1/100 000 u mężczyzn i 2,6/100 000 u kobiet, natomiast poziom zgonów z powodu białacek limfatycznych w roku 2009 wyniósł 2,5/100 000 u mężczyzn i 1,2/100 000 u kobiet.²

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Polska Unia Onkologii (2009), w dokumencie „Nowotwory z dojrzałych komórek B. Przewlekła białaczka limfocytowa; Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych” wskazuje, że decyzja o leczeniu stanowi wypadkową stopnia zaawansowania CLL, obecności objawów choroby utrudniających funkcjonowanie chorego oraz jej aktywności, ocenianej w okresie minimum 2 miesiące.

Wskazaniami do rozpoczęcia leczenia CLL są: objawy ogólne; naciekanie szpiku kostnego (postępująca niedokrwistość i/lub małopłytkowość); masywna splenomegalia (> 6 cm); masywna limfadenopatia (> 10 cm w największym wymiarze); ponad 50-procentowy wzrost limfocytozy w okresie krótszym niż 2 miesiące (lub czas podwojenia limfocytozy < 6 miesięcy); powikłania autoimmunizacyjne: niedokrwistość hemolityczna i/lub małopłytkowość immunizacyjna.

Zgodnie z wytycznymi Polskiej Unii Onkologii aktualnie dostępne metody leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej są następujące:

- leki alkilujące (chlorambucyl, cyklofosfamid) +/- prednizon;
- analogi puryn (kladrybina, fludarabina, pentostatyna);
- leczenie skojarzone z uwzględnieniem analogów puryn (fludarabina, cyklofosfamid, kladrybina, mitoksantron);
 - chemioterapia skojarzona zawierająca leki alkilujące plus antracykliny (schematy COP i CHOP zawierające cyklofosfamid, winkrystynę, adriamycyna, prednizon);
 - przeciwciała monoklonalne (alemtuzumab, rytuksymab);
 - immunochemioterapia (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab, alemtuzumab),
 - przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych.

Zastosowanie przeciwciał monoklonalnych spowodowało istotny postęp w terapii CLL. Obecnie wykorzystuje się dwa z nich: alemtuzumab (anty CD52) i rytuksymab (anty CD20). Alemtuzumab wykazuje wyraźną przewagę w eliminacji komórek nowotworowych we krwi i szpiku kostnym, natomiast jest mniej aktywny w obrębie znacznie powiększonych węzłów chłonnych i innych lokalizacjach narządowych. Jest on lekiem z wyboru u pierwotnie opornych na chemioterapię chorych z mutacją p53. Skuteczność rytuksymabu w monoterapii jest niezadowalająca, dlatego obecnie stosuje się go w połączeniu z cyklofosfamidem i kladrybiną lub fludarabiną. W takich schematach przeciwciało to jest szczególnie aktywne u chorych z dużą masą węzłów chłonnych.²

Rytuksymab we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1) finansowany jest ze środków publicznych w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.

Leki (fludarabina i cyklofosfamid) stosowane w skojarzeniu z rytuksymabem w immunochemioterapii chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową są również finansowane w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów. Terapia RFC (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid) pozostaje bezpłatna dla pacjentów.

Opis wnioskowanego świadczenia

Rytuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym ludzko-mysim, wytwarzanym dzięki zastosowaniu metod inżynierii genetycznej, które jest glikozylowaną immunoglobuliną, zawierającą ludzkie sekwencje stałe IgG1.³

Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w > 95 % przypadków wszystkich chłoniaków niezrębnych (NHL) z komórek B.³

Rytuksymab jest zarejestrowany do stosowania w:

- chłoniakach niezrębnych (NHL);
- reumatoidalnym zapaleniu stawów;
- przewlekłej białaczce limfocytowej.

U chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową rytuksymab jest wskazany w skojarzeniu z chemioterapią w terapii wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby. Dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów uprzednio leczonych przeciwciałami monoklonalnymi, w tym produktem MabThera, lub u pacjentów wcześniej opornych na leczenie produktem MabThera w skojarzeniu z chemioterapią.³

Wniosek Ministra Zdrowia dotyczy wskazania: leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby.

Efektywność kliniczna

I linia leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

Celem przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny analizy była ocena efektywności klinicznej rytuksymabu (MabThera®) stosowanego w skojarzeniu z fludarabiną i cyklofosfamidem (RFC)

w porównaniu do chemioterapii fludarabiną z cyklofosfamidem (FC) lub monoterapii lekiem chlorambucyl.

Nie odnaleziono żadnych badań klinicznych, w których bezpośrednio porównywano efekty kliniczne rytuksymabu w skojarzeniu z fludarabiną i cyklofosfamidem w odniesieniu do monoterapii chlorambucylem w analizowanym wskazaniu. Ze względu na brak dowodów naukowych uniemożliwiających bezpośrednie i pośrednie porównanie wyżej wymienionych opcji terapeutycznych nie jest możliwe określenie efektów klinicznych analizowanej immunochemioterapii w odniesieniu do chlorambucylu.

Wnioskowanie odnośnie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa immunochemioterapii w porównaniu z chemioterapią fludarabiną w skojarzeniu z cyklofosfamidem oparto na jednym odnalezionym wieloośrodkowym randomizowanym badaniu klinicznym, w którym bezpośrednio porównywano efekty kliniczne rytuksymabu podawanego w skojarzeniu z fludarabiną oraz cyklofosfamidem (RFC) z chemioterapią opartą na fludarabinie i cyklofosfamidzie (FC) w leczeniu pierwszej linii u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową.²

Podsumowanie wyników analizy:

- W okresie obserwacji wynoszącym 3 lata wykazano, że podawanie schematu RFC wiąże się ze statystycznie znaczącym wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji w porównaniu do grupy pacjentów leczonych schematem FC (mediana dla schematu RFC wynosiła 51,8 miesiąca, a dla schematu FC 32,8 miesiąca).
- Zastosowanie schematu RFC wiązało się z redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby o 44% w porównaniu z leczeniem według schematu FC (HR=0,56; 95%CI: 0,46; 0,69; p<0,0001).
- Terapia RFC wiązała się z istotnym statystycznie prawdopodobieństwem uzyskania remisji całkowitej w porównaniu do chemioterapii FC (RB=2,05; 95%CI: 1,66; 2,56; p<0,0001).
- Terapia RFC wiązała się ze statystycznie znaczącym wyższym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie w porównaniu z zastosowaniem FC (90% vs 80%; RB=1,13; 95%CI: 1,07; 1,20; p<0,0001).
- Terapia RFC wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z FC (62,5 m v 46,8 m; HR=0,67; 95% CI: 0,48; 0,92; p=0,012). Między analizowanymi opcjami terapeutycznymi nie wykazano statystycznie istotnych różnic odnośnie ryzyka wystąpienia zgonu z jakichkolwiek przyczyn, z powodu braku progresji choroby oraz z powodu rozwoju drugiego, pierwotnego nowotworu złośliwego, a także zgonu z przyczyn niewiązanych bezpośrednio z chorobą podstawową.²

Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby (druga linia).

Celem przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny analizy była ocena efektywności klinicznej rytuksymabu (MabThera®) stosowanego w skojarzeniu z fludarabiną i cyklofosfamidem (RFC) w porównaniu do chemioterapii fludarabiną z cyklofosfamidem (FC) lub terapii lekiem bendamustyna.

Nie odnaleziono badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania immunochemioterapii RFC w porównaniu z bendamustyną w analizowanym wskazaniu. Nie odnaleziono również badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z bendamustyną. Wnioskowanie odnośnie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa immunochemioterapii RFC w porównaniu z chemioterapią fludarabiną w skojarzeniu z cyklofosfamidem (FC), oparto na jednym odnalezionym randomizowanym badaniu klinicznym.

Podsumowanie wyników analizy:

- Zastosowanie schematu RFC wiązało się ze znaczącym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby o 35% w porównaniu z leczeniem FC (30,6 m-ca v 20,6 m-ca; HR =0,65; 95%CI; 0,51; 0,82; p<0,001).
- Oszacowana korzyść względna w zakresie uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie wskazała na statystycznie istotną różnicę między analizowanymi opcjami terapeutycznymi

na korzyść immunochemioterapii RFC w porównaniu z chemioterapią FC (69,9% vs 58,0%; RB=1,21; 95% CI: 1,06; 1,37; p=0,0034), w tym także uzyskania całkowitej odpowiedzi na immunochemioterapię (24,3% vs 13,0%; RB=1,86; 95%CI: 1,29; 2,69; p<0,001).

- Czas trwania odpowiedzi na leczenie był znamienne dłuższy w grupie RFC w porównaniu do grupy FC (39,6 miesiąca vs 27,7 miesiąca; HR=0,69; 0,50; 0,96; p=0,0252).
- Brak jest statystycznie istotnych różnic między porównywanymi grupami w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia stabilnej choroby lub choroby progresywnej. W okresie obserwacji wynoszącym 25 miesięcy nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między analizowanymi opcjami terapeutycznymi w zakresie czasu przeżycia całkowitego, jak i prawdopodobieństwa nie wykrycia tzw. minimalnej choroby resztkowej we krwi i/lub szpiku kostnym.

Bezpieczeństwo stosowania

I linia leczenia

Analizę bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu w skojarzeniu z fludarabiną oraz cyklofosfamidem w leczeniu pierwszej linii u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową przeprowadzono na podstawie wyników randomizowanego badania -Hallek M. et al., 2010.

- Wykazano, że zastosowanie immunochemioterapii wiąże się ze znamienne większym ryzykiem wystąpienia co najmniej jednego działania niepożądanego o nasileniu 3. lub 4. stopnia według klasyfikacji *Common Toxicity Criteria* w porównaniu z grupą kontrolną (RR=1,22; 95%CI: 1,11; 1,34; p<0,0001), a także z wyższym ryzykiem wystąpienia toksyczności hematologicznej o 3. lub 4. stopniu nasilenia (RR=1,40; 95%CI: 1,21; 1,63; p<0,0001), w tym neutropenii (RR=1,61; 95%CI: 1,27; 2,03; p<0,0001) oraz leukocytopenii (RR=1,98; 95%CI: 1,45; 2,72; p<0,0001).
- Zastosowanie rytuksymabu nie wpłynęło na wzrost ryzyka wystąpienia innych działań niepożądanych o charakterze hematologicznym.
- Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie ryzyka zgonu z powodu wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, w tym także zgonu z powodu rozwoju poważnych infekcji.

II linia leczenia

Analizę bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu w skojarzeniu z fludarabiną oraz cyklofosfamidem w leczeniu drugiej linii u chorych z nawrotem przewlekłej białaczki limfocytowej przeprowadzono na podstawie wyników randomizowanego badania REACH.

- Analiza profilu bezpieczeństwa immunochemioterapii rytuksymabem podawanym w skojarzeniu z fludarabiną oraz cyklofosfamidem w porównaniu z chemioterapią FC wskazała na brak znamienych statystycznie różnic w zakresie: ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych o nasileniu 3. lub 4. stopnia (80% vs 74%; RR=1,09; 95%CI: 0,99; 1,19; p>0,05), w tym także hematologicznych działań niepożądanych o nasileniu 3. lub 4. stopnia, takich jak: neutropenia, gorączka neutropeniczna, trombocytopenia, granulocytopenia oraz niedokrwistość.
- Obserwowano, że dołączenie rytuksymabu do terapii fludarabiną i cyklofosfamidem nie wpływa na istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (50% vs 48%; RR=1,05; 95%CI: 0,88; 1,24; p>0,05).
- Nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych będących przyczyną zgonu (14% vs 10%; RR=1,37; 95%CI: 0,86; 2,20; p>0,05) lub wycofania chorych z dalszego udziału w badaniu (26% vs 25%; RR=1,03; 95%CI: 0,78; 1,38; p>0,05).
- Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w przypadku oceny ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn lub przyczyn bezpośrednio związanych z zastosowanym leczeniem.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa rytuksymabu I i II linia leczenia wykonana w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa rytuksymabu

European Medicines Agency (EMA) w Charakterystyce Produktu Leczniczego do najczęściej zgłaszanych lub obserwowanych poważnych działań niepożądanych leku zalicza: działania niepożądane związane z wlewem (łącznie z zespołem uwolnienia cytokin, zespołem lizy guza), infekcje, zdarzenia sercowo-naczyniowe. Do innych odnotowanych, poważnych działań niepożądanych leku zalicza reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz postępującą leukoencefalopatię wieloogniskową.

Food and Drug Administration (FDA); *The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program*. Agencja FDA otrzymała w 2006 roku zgłoszenia dotyczące zgonu dwóch pacjentów z układowym toczniem rumieniowatym leczonych rytuksymabem, u których wystąpiła infekcja wirusowa w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, określana jako wieloogniskowa leukoencefalopatia wywołana poliomawirusem JC.²

W 2004 roku agencja *Health Canada* opublikowała ostrzeżenie dotyczące stosowania rytuksymabu, w którym wskazuje na możliwość wystąpienia reaktywacji zapalenia wirusowego wątroby typu B w trakcie leczenia omawianym przeciwciałem. W 2006 roku wydano ostrzeżenie dotyczące możliwości wystąpienia obstrukcji oraz perforacji w obrębie jelita cienkiego lub grubego w trakcie terapii rytuksymabem u chorych na chłoniaki nieziarnicze.²

Efektywność kosztowa

I linia leczenia

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) w 15 letnim horyzoncie czasowym. Porównano stosowanie rytuksymabu w skojarzeniu z fludarabiną oraz cyklofosfamidem (schemat RFC) do stosowania fludarabiny w skojarzeniu z cyklofosfamidem (schemat FC) oraz w porównaniu do monoterapii chlorambucylem (obok RFC, dwa najczęściej stosowane schematy terapeutyczne), w terapii wcześniej nieleczonych chorych na PBL.

Ocenę opłacalności przeprowadzono w oparciu o analizę kosztów-użyteczności oraz analizę kosztów-efektywności przy założeniu finansowania rytuksymabu, fludarabiny, cyklofosfamidu oraz chlorambucylu według aktualnie obowiązujących regulacji prawnych (Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów).

W horyzoncie 15 lat, w przeliczeniu na 1 pacjenta zastosowanie poszczególnych terapii w leczeniu I rzutu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wiąże się z całkowitymi kosztami (w tym koszt m.in.: substancji czynnych i ich podania, leków dodatkowych, oceny skuteczności leczenia, monitorowania, przetoczenia krwi, allogenicznego przeszczepienia szpiku kostnego oraz leczenia działań niepożądanych) z perspektywy płatnika publicznego: immunochemioterapia RFC - ■■■ PLN, chemioterapia FC - ■■■ PLN, monoterapia chlorambucylem - ■■■ PLN.

Zastosowanie immunochemioterapii RFC zamiast chemioterapii FC lub monoterapii chlorambucylem w leczeniu I rzutu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową, wiąże się z dodatkowymi kosztami z punktu widzenia płatnika w wysokości odpowiednio ■■■ PLN lub ■■■ PLN w horyzoncie 15 lat, w przeliczeniu na 1 pacjenta.

Wartość inkrementalną średnich zyskanych lat życia (LYG) oszacowano na 0,921 (RFC v FC) oraz 1,826 (RFC vs chlorambucyl). Wartość inkrementalna średnich zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) oszacowano na 0,893 (RFC v FC) oraz 1,779 (RFC vs chlorambucyl).

Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER) oraz współczynnik kosztów użyteczności (ICUR) u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w przypadku zastąpienia chemioterapii FC immunochemioterapią RFC wnioskodawca oszacował odpowiednio na ■■■ PLN/LYG oraz ■■■ PLN/QALY.

W przypadku zastąpienia monoterapii chlorambucylem immunochemioterapią RFC inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER) oraz współczynnik kosztów użyteczności (ICUR) wynosi odpowiednio ■■■ PLN/LYG oraz ■■■ PLN/QALY.

II linia leczenia

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) w horyzoncie czasowym -15 lat.

Porównano zastosowania rytuksymabu (produkt leczniczy MabThera®) w skojarzeniu z fludarabiną oraz cyklofosfamidem (schemat RFC) do stosowania fludarabiny w skojarzeniu z cyklofosfamidem (schemat FC) w terapii uprzednio leczonych chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową.

Założono finansowanie rytuksymabu fludarabiny oraz cyklofosfamidu według aktualnie obowiązujących regulacji prawnych.

W ramach obliczeń wykonanych z wykorzystaniem modelu Markowa wykazano, że średnia liczba zyskanych lat życia u uprzednio leczonych chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową poddanych terapii schematem RFC wynosi 5,13 roku, podczas gdy dla schematu FC średnia liczba zyskanych lat życia wynosi 4,51 roku.²

Po zastosowaniu schematu RFC również uzyskano wyższą liczbę zyskanych lat życia skorygowanych o jakość, tj. 3,91 QALY, w porównaniu do schematu FC, gdzie wynosi ona 3,30 QALY.²

Średni całkowity koszt z perspektywy płatnika wynosi ■■■ PLN przy zastosowaniu schematu RFC oraz ■■■ PLN przy zastosowaniu schematu FC w terapii uprzednio leczonych chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową, w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Inkrementalny koszt zyskanego roku życia w przypadku zastosowania immunochemioterapii RFC zamiast chemioterapii FC wynosi ■■■ PLN/LYG. Natomiast koszt zyskanego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) w przypadku zastosowania immunochemioterapii RFC zamiast chemioterapii FC wynosi ■■■ PLN/QALY.

Wpływ na system ochrony zdrowia

I linia leczenia

Celem przeprowadzenia analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny była ocena konsekwencji finansowych dla płatnika za świadczenia zdrowotne w przypadku dalszego finansowania ze środków publicznych rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią FC (fludarabina oraz cyklofosfamid) w leczeniu pierwszej linii chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową.

Całkowite koszty generowane w związku z realizacją scenariusza istniejącego (finansowanie rytuksymabu w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów) oszacowano na poziomie: ■■■ PLN, ■■■ PLN oraz ■■■ PLN w 3 kolejnych latach analizy.

Koszty całkowite z tytułu realizacji scenariusza nowego (zakładającego finansowanie rytuksymabu w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych) wyniosły z perspektywy płatnika: ■■■ PLN, ■■■ PLN oraz ■■■ PLN odpowiednio w trzech kolejnych latach analizy.

Oszczędności z perspektywy płatnika z tytułu realizacji scenariusza nowego zamiast scenariusza istniejącego, dla trzech kolejnych lat trwania programu, wyniosły odpowiednio: ■■■ PLN, ■■■ PLN oraz ■■■ PLN. Wykazane oszczędności wynikają z mniejszych (w stosunku do założeń scenariusza istniejącego) udziałów schematu RFC w terapii pacjentów z analizowanej grupy i zmiany sposobu leczenia niewielkiego odsetka chorych.

II linia leczenia

Celem analizy ekonomicznej była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (Narodowy Funduszu Zdrowia i pacjent) stosowania rytuksymabu w skojarzeniu z fludarabiną oraz cyklofosfamidem (schemat RFC) w porównaniu do stosowania fludarabiny w skojarzeniu z cyklofosfamidem (schemat FC) w terapii uprzednio leczonych chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL, ang. *chronic lymphocytic leukaemia*).

Całkowite koszty generowane w związku z realizacją scenariusza istniejącego (finansowanie rytuksymabu w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów) oszacowano na poziomie: ■■■ PLN, ■■■ PLN oraz ■■■ PLN w kolejnych latach analizy.

Koszty całkowite z tytułu realizacji scenariusza nowego (zakładającego finansowanie rytuksymabu w ramach terapeutycznych programach zdrowotnych) wyniosły z perspektywy płatnika: ■ PLN, ■ PLN oraz ■ PLN, odpowiednio w trzech kolejnych latach analizy.

Zmiany inkrementalne scenariusza nowego dla trzech kolejnych lat trwania programu terapeutycznego wyniosły odpowiednio: ■ PLN, ■ PLN oraz ■ PLN. Zmiana inkrementalna wyniku z mniejszej liczby chorych leczonych w II lub kolejnej linii wg schematu RFC (założono, że chorzy ci otrzymają inne mniej skuteczne schematy leczenia, finansowane w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

British Committee for Standards in Haematology (BCSH, 2004) "Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia".

W I rzucie leczenia: rytuksymab w monoterapii nie jest rekomendowany dla pacjentów wcześniej nieleczonych. Rytuksymab w połączeniu w fludarabiną (z lub bez cyklofosamidu) wymaga dalszej oceny u osób z nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową.

Leczenie II rzutu: rytuksymab w monoterapii nie jest rekomendowany dla pacjentów uprzednio leczonych. Rytuksymab w połączeniu w fludarabiną (z lub bez cyklofosamidu) może być skuteczny w leczeniu pacjentów opornych na leczenie w przewlekłej białaczce limfocytowej.²

Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology, the Italian Group for Bone Marrow Transplantation, (2006) "*Management of chronic lymphocytic leukemia: practice Guidelines*". Stosowanie monoterapii rytuksymabem, jako terapii pierwszego rzutu nie jest zalecane ze względu na brak wyraźnych korzyści w skuteczności. Z powodu braku wartościowych dowodów naukowych, dodanie rytuksymabu do chemioterapii nie może być jeszcze rekomendowane. W oparciu o dostępne aktualnie dowody naukowe, stosowanie alemtuzumabu lub rytuksymabu, jako terapii podtrzymującej jest niewskazane. Leczenie rytuksymabem, jako monoterapia w drugiej linii leczenia, ze względu na brak wyraźnych korzyści w skuteczności, również nie jest zalecane.²

International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia updating the National Cancer Institute-Working Group (1996) guidelines "*Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukaemia.*"(USA,2008). Pacjenci z umiarkowaną postacią choroby (stadium I i II) oraz z wysokim ryzykiem (stadium III i IV) w oparciu o klasyfikację Rai bądź w stadium B lub C według klasyfikacji stopnia zaawansowania Binet, czerpią przeważanie korzyści z rozpoczętego leczenia. Dobre odpowiedzi na leczenie niedokrwiistości autoimmunohemolitycznej, jako powikłania CLL, zostały uzyskane po zastosowaniu rytuksymabu w drugim rzucie terapii.²

Cancer Care Ontario w dokumencie "Rituximab in Chronic Lymphocytic Leukaemia" (Kanada, 2009) u pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wcześniej nieleczonych, u których rozważane jest zastosowanie chemioterapii opartej na fludarabinie, zaleca stosowanie tego leczenia w skojarzeniu z rytuksymabem. U pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową opornych na leczenie lub z nawrotem choroby, u których rozważane jest zastosowanie chemioterapii opartej na fludarabinie, zaleca się stosować to leczenie w skojarzeniu z rytuksymabem.²

Prescira w dokumencie "*Rituximab. Chronic lymphoid leukaemia-no decisive advantage*" (2010), dla chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w leczeniu pierwszej linii zaleca stosowanie chlorambucylu lub fludarabiny zamiast stosowania rytuksymabu z chemioterapią.

W leczeniu drugiej linii rytuksymab w połączeniu z chemioterapią może podnieść skuteczność leczenia, jednakże może również zwiększać ilość działań niepożądanych.²

National Comprehensive Cancer Network (Stany Zjednoczone, NCCN Guidelines Version 1.2011; 2010) "Clinical Practice Guidelines in Oncology" w sugerowanych schematach leczenia (w kolejności preferowanej) wymienia u pacjentów bez mutacji del(17p), del(11q) monoterapię rytuksymabem na trzecim miejscu.

Schemat I rzutu leczenia pacjentów ≥ 70 lat lub młodszych z chorobami towarzyszącymi plasuje rytuksymab po chlorambucylu±prednizolonem obok bendamustyny lub w terapii skojarzonej

z prednizolonem obok cyklofosfamidu. Monoterapię alemtuzumabem sugeruje się podejmować przed monoterapią rytuksymabem. Jako ostatni w kolejności schemat terapii, proponuje się fludarabinę skojarzoną z rytuksymabem.

Schemat I rzutu leczenia pacjentów < 70 lat lub starszych, bez znaczących chorób towarzyszących w chemioimmunoterapii wymienia rytuksymab we wszystkich proponowanych schematach terapii: FCR (fludarabina, cyklofosamid, rytuksymab); FR (fludarabina, rytuksymab); PCR (pentostatin, cyklofosamid, rytuksymab); BR (bendamustyna+rytuksymab).

Leczenie II rzutu, gdy nawrót choroby wystąpi do 2 lat od I linii terapii u pacjentów ≥ 70 lat lub pacjentów < 70 lat lub starszych bez znaczących chorób towarzyszących przewiduje stosowanie chemioimmunoterapii: niskimi dawkami FCR, PCR, bendamustyną±rytuksymabem lub HDMP (wysokie dawki metyloprednizolon)+rytuksymab, oraz alemtuzumab±rytuksymab. .

Zarówno I, jak i II rzut leczenia pacjentów z mutacją del (17p) przewiduje stosowanie rytuksymabu w każdym z proponowanych schematów.

European Society for Medical Oncology (ESMO, 2011) "*Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*" w leczeniu I rzutu pacjentów aktywnych fizycznie przewiduje schemat FCR (fludarabina, cyklofosamid, rytuksymab); pacjentów z chorobami towarzyszącymi - alternatywnie - niskie dawki PCR (pentostatyna, cyklofosamid, rytuksymab) dopiero po chlorambucylu.

Leczenie II rzutu, gdy nawrót choroby wystąpił w ≤ 1 roku od zastosowania monoterapii lub ≤ 2 lata od chemioimmunoterapii, bądź w przypadku braku odpowiedzi na leczenie I rzutu (monoterapia), lub u pacjentów z nawrotem choroby bądź nieodpowiadających na terapię I rzutu lekami alkilującymi, zaleca schemat FCR (fludarabina, cyklofosamid, rytuksymab). U pacjentów nieaktywnych fizycznie bez del (17p) sugerowany jest alemtuzumab lub bendamustyną, ewentualnie wysokie dawki ofatumumabu lub rytuksymab z wysokimi dawkami steroidów.

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Scottish Medicines Consortium (SMC; 2009) rekomenduje rytuksymab w połączeniu z fludarabiną i cyklofosfamidem do stosowania w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej, jako terapię pierwszego i drugiego rzutu. Rytuksymab w połączeniu z fludarabiną i cyklofosfamidem znacząco wydłuża czas wolny od progresji choroby w porównaniu z leczeniem samą fludarabiną z cyklofosfamidem. Zastosowanie rytuksymabu jest ograniczone tylko do stosowania przez lekarzy hematologów i hematooonkologów.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2010) w dokumencie "*Rituximab for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia*" rekomenduje rytuksymab w połączeniu z fludarabiną i cyklofosamidem, jako opcję w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów, u których leczenie fludarabiną i cyklofosamidem jest uznane za właściwe.

Rytuksymab w połączeniu z chemioterapią inną, niż połączenie fludaraminy z cyklofosamidem, nie jest zalecane jako terapia pierwszego rzutu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2010) w dokumencie "*Rituximab for the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia*" rekomenduje:

1. Rytuksymab w połączeniu z fludarabiną i cyklofosamidem, jako opcję leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby za wyjątkiem sytuacji gdy: pacjenci są oporni na fludarabinę (tzn. pacjent nie odpowiedział na fludarabinę lub miał nawrót choroby w przeciągu 6 miesięcy) lub uprzednio byli leczeni rytuksymabem za wyjątkiem gdy: -byli leczeni w ramach badania klinicznego dawką mniejszą niż zarejestrowana w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej; -byli leczeni w ramach badania klinicznego chemioterapią inną niż fludarabina z cyklofosamidem.
2. Rytuksymab w połączeniu z fludarabiną i cyklofosamidem jest rekomendowany tylko w zakresie badań u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby leczonych wcześniej rytuksymabem, chyba że lek był podawany jak określono w powyższym punkcie.
3. Rytuksymab w połączeniu z chemioterapią inną niż fludarabina z cyklofosamidem rekomendowany jest tylko w zakresie badań u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową opornych na leczenie lub z nawrotem choroby.

4. Pacjenci z przewlekłą białaczką limfatyczną oporni na fludarabinę (jak określono w pkt 1), którzy obecnie otrzymują rytuksymab w połączeniu z fludarabiną i cyklofosfamidem powinni mieć możliwość kontynuowania leczenia, dopóki oni sami i ich lekarz uznają za stosowne przerwanie terapii.

5. Pacjenci, którzy byli wcześniej leczeni rytuksymabem inni niż określone w punkcie 1, będący obecnie leczeni rytuksymabem w połączeniu z fludarabiną i cyklofosfamidem oraz pacjenci leczeni obecnie rytuksymabem w połączeniu z inną chemioterapią, który nie jest podawany w zakresie badań, powinny mieć możliwość kontynuowania leczenia, dopóki pacjenci i ich lekarz uznają za stosowne przerwanie terapii.²

Haute Autorite de Sante (HAS; 2010). Komisja Przejrzystości Agencji HAS rekomenduje umieszczenie rytuksymabu w wykazie leków zatwierdzonych do użytku przez szpitale, jako terapię pierwszego rzutu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej.²

Australijska *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), w marcu 2010 roku zarekomendowała finansowanie ze środków publicznych terapii rytuksymabem u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową i włączenie terapii rytuksymabem podawanym w skojarzeniu z chemioterapią do programu *Chemotherapy Pharmaceutical Access Program* (CPAP).

W listopadzie 2010 roku, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* wydało rekomendację, w której stwierdzono, że podawanie rytuksymabu w skojarzeniu z fludarabiną oraz cyklofosfamidem stanowi najbardziej skuteczną opcję terapeutyczną w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (terapia I i II linii) i zarekomendowało finansowanie ze środków publicznych tej immunochemioterapii w ramach wykazu Leków Wysokospecjalistycznych (*Highly Specialised Drugs; Section 100*) oraz programu terapeutycznego *Chemotherapy Pharmaceuticals Access Program*. Rytuksymab nie jest finansowany w ramach PBS (*Pharmaceutical Benefits Scheme*) jako monoterapia, natomiast może być finansowany w połączeniu z chemioterapią inną, niż fludarabina z cyklofosfamidem, jeżeli wartości ICER będą porównywalne do leczenia schematem FCR.²

Nowozelandzki *Pharmacology & Therapeutics Advisory Committee* rekomenduje finansowanie rytuksymabu pod specjalnym nadzorem jego stosowania i po spełnieniu szeregu szczegółowych warunków (obejmujących m.in. stadium choroby, stan pacjenta).

Dane zidentyfikowane przez AOTM wskazują, że wnioskowana technologia ze środków publicznych jest finansowana w następujących krajach: Australii, Słowacji, Czechach, Wielkiej Brytanii, Szkocji, Francji i Kanadzie. Nie jest finansowana w Finlandii.²

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 3 marca 2011 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-460-8365-393/GB/11) uzupełnionego pismami z dnia 16 czerwca 2011 r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-433/GB/11), z dnia 25 sierpnia 2011 r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-455/GB/11), oraz z dnia 12 września 2011 r. (MZ-PLA-460-12508-5/GB/11) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie rytuksymabu we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby”, na podstawie art. 31 e ust. 1, art. 31 f ust. 5 oraz art. 31 h 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 po uzyskaniu Stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 110/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie zmiany poziomu/sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Podanie rytuksymabu we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby” z wykazu świadczeń gwarantowanych.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 110/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie zmiany poziomu/sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Podanie rytuksymabu we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki

limfocytowej u chorych wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby” z wykazu świadczeń gwarantowanych.

2. Raport Nr: AOTM-OT-431-12. Rytuksymab w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.

3. Charakterystyka produktu leczniczego.