



**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”**

Odnosząc się do zlecenia oceny świadczenia gwarantowanego „Podanie rytuksymabu we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby” Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utrzymanie sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.

Uzasadnienie

Zastosowanie rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu przewlekłej białaczki limfoblastycznej wiąże się ze znamienym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. Rytuksymab jest zalecany w wielu wytycznych i rekomendacjach klinicznych jako składnik terapii I oraz II linii przewlekłej białaczki limfocytowej. Jego stosowanie wiąże się z ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych i z tego powodu powinien być podawany jedynie pod nadzorem specjalistów w placówkach, gdzie dostępne są pełne środki niezbędne do prowadzenia resuscytacji. Jednak jest lekiem o udowodnionej skuteczności i dlatego powinien być finansowany w leczeniu I i II linii przewlekłej białaczki limfocytowej.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 9 marca 2010 r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-393/GB/10) i raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Rytuksymab w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby” nr AOTM-OT-431-12.

Produkt leczniczy Mabthera (Rytuksymab) był wcześniej przedmiotem obrad Rady Konsultacyjnej jedynie we wskazaniu leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów.

Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL; *chronic lymphocytic leukemia* [CLL]) jest najczęściej występującą białaczką u ludzi dorosłych w Europie i Ameryce Północnej (25–30% białaczek, 2,5/100 000/rok). Średnia wieku w momencie rozpoznania wynosi 65 lat, mężczyźni chorują dwukrotnie częściej. Naturalna historia CLL charakteryzuje się dużą heterogennością. Choroba daje 10–20-letnie przeżycie u około 30% chorych. U pozostałych chorych białaczka wykazuje od początku agresywny przebieg lub wczesną progresję po zastosowanej terapii.¹

Przewlekłe białaczki limfocytowe 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.^{1,2}

Obecna standardowa terapia

Aktualne dostępne metody leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową:^{1,3}

- Leki alkilujące ± prednison (chlorambucil, cyklofosfamid).
- Złożona chemioterapia zawierająca leki alkilujące ± antracykliny (cyklofosfamid, winkrystyna, prednison [COP]; cyklofosfamid, adriamycyna, winkrystyna, prednison [CHOP]).
- Analogi puryn (kladrybina, fludarabina, pentostatyna).
- Leczenie skojarzone z uwzględnieniem analogów puryny (fludarabina, cyklofosfamid [FC]; kladrybina, cyklofosfamid [CC]; fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron [FCM]; kladrybina, mitoksantron, cyklofosfamid [CMC]).
- Przeciwciała monoklonalne (alemtuzumab, rytuksymab).
- Chemioimmunoterapia (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab [FCR]; kladrybina, cyklofosfamid, rytuksymab [RCC]; fludarabina, alemtuzumab [FluCam]).
- Procedury przeszczepowe (przeszczep autogeniczny; przeszczep allogeniczny; przeszczep ze zredukowanym kondycjonowaniem [RIC]).

Zastosowanie przeciwciał monoklonalnych spowodowało istotny postęp w terapii CLL. Obecnie wykorzystuje się dwa z nich: alemtuzumab (anty CD52) i rytuksymab (anty CD20). 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. Przeszczepianie allogenicznych komórek krwiotwórczych jest standardowym postępowaniem w CLL odpornej na analogi puryn lub z delecją p53 u młodszych chorych. W fazie badań klinicznych znajduje się wiele nowych leków, które wykazują znaczną skuteczność w terapii CLL.^{1,4}

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

Opis świadczenia

Substancja czynna rytuksymab (MabThera®) w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazana u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby.^{1,5}

Produkt leczniczy rytuksymab (ATC: L01X C02) jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym ludzko-mysim, wytwarzanym dzięki zastosowaniu metod inżynierii genetycznej. Ma postać farmaceutyczną 100 mg koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Wlew produktu MabThera powinien być prowadzony pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym dostępne są pełne środki niezbędne do prowadzenia resuscytacji. U pacjentów z CLL zalecana jest profilaktyka polegająca na odpowiednim nawodnieniu i podawaniu leków zapobiegających wydalaniu wody z organizmu na 48 godzin przed rozpoczęciem terapii, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza. Pacjenci z CLL, u których liczba limfocytów wynosi $> 25 \times 10^9/l$, powinni otrzymać dożylnie 100 mg prednizonu/prednizolonu tuż przed wykonaniem infuzji produktu MabThera, aby obniżyć szybkość rozwoju i ciężkość ostrych reakcji związanych z infuzją i (lub) zespołu uwalniania kinin.^{1,5}

Zalecana dawka produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią u chorych wcześniej nieleczonych lub u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wynosi 375 mg/m^2 powierzchni ciała w 0. dniu pierwszego cyklu terapii, a następnie 500 mg/m^2 powierzchni ciała, podawana w 1. dniu każdego cyklu, przez w sumie 6 cykli. Chemioterapia powinna być podawana po infuzji produktu MabThera.^{1,5}

Produkt leczniczy Mabthera® został dopuszczony do obrotu w procedurze centralnej w dniu 2 czerwca 1998 r. (pozwolenie nr EU/1/98/067/001 oraz EU/1/98/067/002) na czas nieokreślony.

Efektywność kliniczna

Podmiot odpowiedzialny przekazał 2 analizy kliniczne, których celem 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 w leczeniu **pierwszej linii chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową**,
- stosowanego w skojarzeniu z fludarabiną i cyklofosfamidem (RFC) w porównaniu do chemioterapii fludarabiną z cyklofosfamidem (FC) lub terapii lekiem bendamustyna w leczeniu **przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby (druga linia)**.

Porównanie efektów klinicznych immunochemioterapii rytuksymabem w skojarzeniu z fludarabiną oraz cyklofosfamidem z monoterapią z wykorzystaniem chlorambucylu (I linia) lub bendamustyny (II linia) przeprowadzono na podstawie analiz pośrednich, które charakteryzują się niższą wiarygodnością i z tego względu nie były przez Radę rozpatrywane. Nie odnaleziono badań klinicznych porównujących bezpośrednio te interwencje.

Podsumowanie wyników analiz wnioskodawcy dotyczących oceny skuteczności schematu RFC w porównaniu do chemioterapii opartej na fludarabinie z cyklofosfamidem (FC) w I linii leczenia:

- W okresie obserwacji wynoszącym 3 lata wykazano, że podawanie schematu RFC wiąże się z istotnym statystycznie (i.s.) wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji w porównaniu do leczenia schematem FC (mediana dla RFC wynosiła 51,8 miesiące, a dla FC 32,8 miesiące; (HR=0,56; 95% CI: 0,46; 0,69; p<0,0001)
- Terapia RFC wiązała się z i.s. wyższym prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej remisji w porównaniu do FC (RB=2,05; 95% CI: 1,66; 2,56; p<0,0001).
- Terapia RFC wiązała się z i.s. wyższym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie w porównaniu z zastosowaniem FC (RB =1,13; 95% CI: 1,07; 1,20; p<0,0001).
- RFC wiązało się z i.s. wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z FC; (HR=0,67; 95% CI: 0,48; 0,92; p=0,012).

Podsumowanie wyników analiz wnioskodawcy dotyczących skuteczności schematu RFC w porównaniu do chemioterapii opartej na fludarabinie z cyklofosfamidem (FC) w II linii leczenia:

- Zastosowanie schematu RFC wiązało się z wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby o 35% w porównaniu z leczeniem FC (HR =0,65; 95%CI: 0,51; 0,82; p<0,001).
- Pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi wykazano i.s. różnicę w zakresie uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie na korzyść immunochemioterapii RFC (RB=1,21; 95% CI: 1,06; 1,37; NNT = 9; 95% CI: 6; 26; p=0,0034).

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Mabthera, pacjenci leczeni rytuksymabem muszą otrzymać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta przy przeprowadzaniu każdej infuzji. Zawiera ona ważną informację na temat zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym kończącej się zwykle zgonem (ok. 3/10 000 leczonych) postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML). W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast przerwać podawanie leku MabThera, do czasu wykluczenia rozpoznania. Podczas infuzji może dojść do ciężkich działań niepożądanych (prawdopodobnie związanych z uwalnianiem cytokin) charakteryzujących się dusznością, skurczem oskrzeli, gorączką, sztywnością mięśni, pokrzywką i obrzękiem naczynioruchowym. Stąd konieczność ścisłej obserwacji pacjentów podczas infuzji leku. Rytuksymab jest przeciwwskazany do stosowania w przypadku: nadwrażliwości na substancję czynną lub

jakikolwiek inny składnik lub na białka mysie, współistnienia czynnego, ciężkiego zakażenia, silnie obniżonej odporności oraz ciężkiej niewydolności serca lub ciężkiej, niekontrolowanej choroby serca.¹

Bardzo częste działania niepożądane wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego Mabthera: zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, zapalenie oskrzeli, neutropenia, leukopenia, neutropenia z gorączką, trombocytopenia, działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczyniowo-ruchowy, nudności, świąd, wysypka, łysienie, gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy, obniżony poziom IgG.

Ocena bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu na podstawie analiz podmiotu odpowiedzialnego:

I linia leczenia:

- Wykazano, że zastosowanie schematu RFC 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 hematologicznych działań niepożądanych takich jak: trombocytopenia, anemia i anemia hemolityczna o etiologii autoimmunologicznej. Częstość występowania infekcji była zbliżona w obu grupach. Zespół lizy guza oraz zespół uwalniania cytokin były rzadko raportowane. Nie wykazano statystycznie istotnych różnic między analizowanymi grupami w zakresie ryzyka względnego zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

II linia leczenia:

- Analiza profilu bezpieczeństwa RFC w porównaniu z 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 hematologicznych (neutropenia, gorączka neutropeniczna, trombocytopenia, granulocytopenia oraz niedokrwistość). brak wpływu na istotne zwiększenie ryzyka 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 wpływu działań niepożądanych na ryzyko zgonu (14% vs 10%; RR=1,37; 95%CI: 0,86; 2,20; p>0,05) lub wycofanie 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 względem ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn i przyczyn bezpośrednio związanych z zastosowanym leczeniem.

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Podmiot odpowiedzialny przekazał 2 analizy ekonomiczne oraz 2 analizy wpływu na budżet, których celem była ocena efektywności ekonomicznej i wpływu na budżet płatnika finansowania rytuksymabu (MabThera®) w odpowiednio I i II linii leczenia.

Analizy ekonomiczne były wykonane z perspektywy płatnika publicznego, tj. NFZ, w horyzoncie czasowym 15 lat, z wykorzystaniem modelu Markowa. Zastosowano techniki analizy kosztów–efektywności oraz kosztów–użyteczności.

Wyniki analizy ekonomicznej i wpływu na budżet dla porównania terapii z zastosowaniem rytuksymabu vs. monoterapia z wykorzystaniem chlorambucylu (I linia) lub bendamustyny (II linia) nie zostały wzięte pod uwagę, ze względu na brak wiarygodnej analizy skuteczności klinicznej dla tych interwencji.

I linia:

Koszt zyskanego roku życia (ICER/LYG) oraz koszt zyskanego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w przypadku zastąpienia chemioterapii FC immunochemioterapią RFC wnioskodawca oszacował odpowiednio [REDACTED] oraz [REDACTED].

II linia:

Średnią liczbę zyskanych lat życia u uprzednio leczonych chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową poddanych terapii schematem RFC oszacowano w analizach wnioskodawcy na [REDACTED], podczas gdy dla schematu FC – na [REDACTED]. Średnią liczbę zyskanych lat życia skorygowanych o jakość dla schematu RFC oszacowano na [REDACTED], w porównaniu do schematu FC – na [REDACTED]. Średni całkowity koszt z perspektywy płatnika przy zastosowaniu schematu RFC wynosi oszacowano na ok. [REDACTED] zł oraz na ok. [REDACTED] zł przy zastosowaniu schematu FC w terapii uprzednio leczonych chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową, w przeliczeniu na jednego pacjenta.

ICER w przypadku zastosowania immunochemioterapii RFC zamiast chemioterapii FC oszacowano na ok. [REDACTED]. Natomiast ICUR w przypadku zastosowania immunochemioterapii RFC zamiast chemioterapii FC oszacowano na ok. [REDACTED].

Podmiot odpowiedzialny przedstawił analizę wpływu na budżet.

I linia leczenia:

Całkowite koszty generowane w związku z realizacją scenariusza istniejącego (finansowanie rytuksymabu w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów) oszacowano na: [REDACTED] zł, [REDACTED] zł oraz [REDACTED] zł w 3 kolejnych latach. Koszty całkowite realizacji scenariusza nowego zakładającego finansowanie rytuksymabu w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych oszacowano z perspektywy płatnika na: [REDACTED] zł, [REDACTED] zł oraz [REDACTED] zł, odpowiednio w 1, 2 i 3 roku finansowania, w związku z czym oszczędności płatnika z tytułu realizacji tego scenariusza wyniosłyby po ok. [REDACTED] zł rocznie.

II linia leczenia:

Całkowite koszty realizacji scenariusza istniejącego (finansowanie rytuksymabu w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów) oszacowano na [REDACTED] zł, [REDACTED] zł oraz [REDACTED] zł w kolejnych latach analizy. Koszty całkowite scenariusza nowego zakładającego finansowanie rytuksymabu w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych oszacowano z perspektywy płatnika na ok. [REDACTED] zł, [REDACTED] zł oraz [REDACTED] zł, odpowiednio w 1, 2 i 3 roku finansowania. Zmiany inkrementalne scenariusza nowego dla trzech kolejnych lat trwania programu terapeutycznego wyniosłyby wyniosłyby po ok. [REDACTED] zł rocznie.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna przyjęła stanowisko jak na wstępie.

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Pasierski

Przewodniczący Rady Konsultacyjnej

Piśmiennictwo

1. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Rytuksymab w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby” nr: AOTM-OT-431-12. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, grudzień 2011
2. A.Dmoszyńska, T. Robak, Podstawy hematologii (red.), Wyd. Czelej, Lublin 2008 ss 298-297
3. K. Warzocha, Przewlekła białaczka limfocytowa, Onkologia w Praktyce Klinicznej 2009, tom 5, nr 2, 37-46
4. T. Robak, J.Z. Błoński, J. Góra-Tybor, Nowotwory z dojrzałych komórek B, Przewlekła białaczka limfocytowa. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych –dokument on-line dostępny na stronach internetowych Polskiej Unii Onkologii dostępne: <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/wydanie.phtml?id=4&VID=7e0d3f54de473a4dc32ca99d179988c8> (dostęp 21.11.2011r)
5. Charakterystyka produktu leczniczego MabThera dostępna on-line w: Strony internetowe Europejskiej Agencji ds. Leków EMA dostępne: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR - Product Information/human/000165/WC500025821.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf) (dostęp: 17.11.2011)