



## Rekomendacja nr 24/2012

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 18 czerwca 2012 r.

#### w sprawie usunięcia albo dokonania zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: „Leczenie chłoniaków nieziarniczych zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C84 przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab)”

**Prezes Agencji rekomenduje** usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie chłoniaków nieziarniczych zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C84 przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab)”.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości<sup>1</sup> rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej: „Leczenie chłoniaków nieziarniczych zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C84 przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab)”.

Produkt leczniczy MabThera (rytuksymab) to przeciwciało monoklonalne, które wiąże się swoiście z antygenem CD20. W chłoniakach T/NK zaliczanych do kodu ICD-10 C84 ekspresja cząsteczki CD20 jest bardzo rzadka. Brak jest wiarygodnych badań klinicznych uzasadniających stosowanie rytuksymabu u chorych z chłoniakami T/NK.

#### Problem zdrowotny

Chłoniaki nieziarnicze (NHL) to nowotwory tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Cechą charakterystyczną NHL jest rozrost klonalny komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK). Pierwotnym ogniskiem chłoniaków nieziarniczych są najczęściej węzły chłonne, aczkolwiek proces nowotworowy może również rozwijać się od początku w innych narządach, takich jak skóra bądź żołądek. Etiologia NHL nie jest poznana, wśród potencjalnych czynników wpływających na rozwój nowotworów wywodzących się z układu chłonnego wymienia się: wirusy (Epstein-Barr, HTLV-1, HIV, HHC-8, HCV C), bakterie (np.: *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi*, *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia psitaci*), choroby autoimmunologiczne, wrodzone niedobory immunologiczne (zespół Wiskotta i Aldricha, zespół ataksja-telangiektazja), nabyte niedobory immunologiczne (AIDS, immunosupresyjny zespół przeszczepowy), leki cytostatyczne i immunomodulujące, związki chemiczne (np.: aromatyczne związki cykliczne, związki stosowane w ochronie roślin), czynniki fizyczne (np.: promieniowanie jonizujące), aktywację onkogenów na skutek przełamania mechanizmów supresorowych.

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) kod C84, Mature T/NK-cell lymphomas obejmuje rozpoznania: C84.0 Mycosis fungoides; C84.1 Sézary disease; C84.4 Peripheral T-cell lymphoma, not classified Incl.: Lennert's lymphoma, Lymphoepithelioid lymphoma; C84.5 Other mature T/NK-cell



lymphomas; C84.6 Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive Incl.: Anaplastic large cell lymphoma, CD30-positive; C84.7 Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative; C84.8 Cutaneous T-cell lymphoma, unspecified; C84.9 Mature T/NK-cell lymphoma, unspecified Incl.: NK/T cell lymphoma NOS.

W polskiej edycji klasyfikacji ICD-10 występują rozbieżności w porównaniu do edycji WHO. Według Systemu Rejestracji Systemów Kodowania i Klasyfikacji Statystyki Resortowej w ramach Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia (stan na czerwiec 2012 r.), do kodu C84 – Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T klasyfikowane są następujące rozpoznania: C84.0 Ziarniniak grzybiasty; C84.1 Choroba Sezary'ego; C84.2 Chłoniak strefy T; C84.3 Chłoniak limfoepitelioidalny; C84.4 Obwodowy chłoniak z komórek T; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T.

Chłoniaki w obrębie kodu C84 zaliczane są do chłoniaków nieziarnicznych powolnych (ziarniniak grzybiasty, chłoniak anaplastyczny T-komórkowy) charakteryzujących się przebiegiem przewlekłym, bądź do chłoniaków agresywnych (zespół Sezary'ego, skórny chłoniak z obwodowych komórek T, nieokreślony) przy których czas przeżycia jest zdecydowanie krótszy (miesiące lub tygodnie).

Na świecie częstość występowania chłoniaków rośnie o około 5% rocznie i stanowi jeden z najwyższych wskaźników spośród wszystkich rodzajów nowotworów, co w głównej mierze spowodowane jest postępowaniem zaawansowanych technik diagnostycznych zwiększających wykrywalność chłoniaków. Istotny wpływ na częstość występowania chłoniaków ma też wysoka zachorowalność na ten typ nowotworu u młodych mężczyzn z zakażeniem HIV. Nie bez znaczenia jest również fakt, iż chłoniaki mogą rozwijać się także u innych osób z zaburzoną odpornością, a w szczególności u pacjentów poddawanych długotrwałej immunosupresji, np. po przebytej transplantacji, czy leczonych z powodu chorób o podłożu autoimmunologicznym. Ryzyko zachorowań rośnie wraz z wiekiem, osiągając szczyt około 70 r.ż. Wyjątek stanowią chłoniaki limfoblastyczne, które najczęściej występują u dzieci i młodych dorosłych.

Chłoniaki nieziarniczne stanowią 4-5% nowotworów złośliwych w Polsce. Dane epidemiologiczne Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) (stan na czerwiec 2012 r.) wskazują na wyższą częstość zachorowań mężczyzn w stosunku do kobiet w polskiej populacji w odniesieniu do chłoniaków nieziarnicznych klasyfikowanych do kodu C84. Roczna liczba zachorowań (na wszystkie podtypy łącznie) z ostatnich opisanych lat wyniosła 183 osoby w 2008 r., 182 osoby w 2009 r. Łączna liczba zgonów wyniosła odpowiednio 90 oraz 97 osób w 2008 i 2009 r. W ostatniej dekadzie obserwowalna jest delikatna tendencja wzrostowa w odnotowywanej liczbie zachorowań (średni wzrost liczby zachorowań pomiędzy 1999 a 2009 r. wyniósł 4%).

Powyższe oszacowania potwierdzają dane literaturowe, z których wynika, że wśród chłoniaków nieziarnicznych częstość występowania chłoniaków z komórek T i NK u osób rasy białej nie przekracza kilkunastu procent i jest większa u osób rasy orientalnej. W Polsce rocznie występuje 100-200 wszystkich rodzajów tych chłoniaków łącznie<sup>2</sup>.

### **Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna**

Przebieg kliniczny chłoniaków nieziarnicznych może być powolny, agresywny lub bardzo agresywny. Chorzy na chłoniaki nieziarniczne o powolnym przebiegu (chłoniaki indolentne), cechuje długi czas przeżycia (kilka-kilkanaście lat), natomiast w chłoniakach agresywnych lub bardzo agresywnych czas przeżycia jest zdecydowanie krótszy (miesiące lub tygodnie).

Ostateczne rozpoznanie NHL opiera się wyłącznie na badaniu histopatologicznym całego węzła chłonno-ego lub fragmentu zajętego narządu. Uzupełnienie oceny histologicznej stanowi badanie immunofenotypowe, które różnicuje chłoniaki pod kątem przynależności do danego klonu

chłoniakowego. Swoista dla chłoniaków T-komórkowych jest ekspresja antygenów: CD2, CD3, CD7; natomiast dla nowotworów z komórek NK antygenów: CD16 i CD56. W przypadkach wątpliwych diagnostyka może być uzupełniona oceną z wykorzystaniem szerszego panelu przeciwciał monoklonalnych, w tym skierowanych przeciwko produktom białkowym onkogenów (BCL-2, BCL-6, cyklina D1) lub białek fuzyjnych powstałych w wyniku translokacji materiału genetycznego. Natomiast marker pan-B CD20, do którego swoiście wiąże się rytuksymab, jest charakterystyczny dla chłoniaków B-komórkowych. Antygen CD20 występuje jedynie atypowo na limfocytach T (w ok. od 5 do 8% przypadków).

Po ustaleniu rozpoznania ocenia się stopień zaawansowania klinicznego choroby celem wprowadzenia optymalnego postępowania leczniczego. Według szeroko stosowanej klasyfikacji Ann Arbor w NHL wyróżnia się:

- stadium I – zajęcie jednej grupy węzłów chłonnych lub narządu limfatycznego (I) lub pojedynczego narządu/miejsca pozalimfatycznego (IE);
- stadium II – zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych po jednej stronie przepony (II) lub zlokalizowane (jednoogniskowe) zajęcie narządu pozalimfatycznego z objęciem jednego lub więcej okolicznych węzłów chłonnych z lub bez zajęcia innych węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony (IIE);
- stadium III - zajęcie węzłów chłonnych lub narządów limfatycznych po obu stronach przepony (III), czemu towarzyszyć może zajęcie narządu pozalimfatycznego (IIIE);
- stadium IV - rozlane zajęcie narządów pozalimfatycznych z lub bez zajęcia węzłów chłonnych i narządów limfatycznych.

Klasyfikacja stopnia zaawansowania opiera się również na występowaniu objawów systemowych (ogólnych) tj.: gorączki (>38°C) trwającej bez uchwytnej przyczyny dłużej niż 2 tygodnie i/lub potów nocnych i/lub chudnięcia, tj. utraty co najmniej 10% wagi ciała w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy, gdzie litera B oznacza ich obecność, litera A brak.

Dodatkowo stadium zaawansowania klinicznego wg Ann Arbor uzupełnia się o określenie czynników rokowniczych wchodzących w zakres międzynarodowego wskaźnika rokowniczego IPI (*International Prognostic Index*) dla chłoniaków nieziarniczych<sup>2</sup>.

### Opis wnioskowanego świadczenia

MabThera (substancja czynna – rytuksymab; kod ATC: L01X C02) jest przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się swoiście z transbłonowym antygenem CD20 - nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w około 95% przypadków wszystkich chłoniaków nieziarniczych (NHL) z komórek B. Antygen CD20 występuje na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek.

Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest uwalniany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała. Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.

Produkt leczniczy MabThera uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w ramach procedury centralnej w dniu 2 czerwca 1998 r. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest ważne na czas nieokreślony. Wskazania rejestracyjne preparatu leczniczego MabThera obejmują leczenie

chłoniaków nieziarniczych grudkowych i rozlanych, reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) oraz przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL)<sup>2</sup>.

### **Efektywność kliniczna**

Nie odnaleziono żadnych randomizowanych bądź nierandomizowanych badań klinicznych ani badań obserwacyjnych dotyczących efektywności klinicznej stosowania rytuksymabu w rozpatrywanym wskazaniu.

Odnaleziono 2 opisy przypadków dotyczą atypowej sytuacji zdiagnozowania chłoniaków z komórek T z ekspresją antygeny CD20. Atypowa ekspresja CD20 zdarza się najczęściej w przypadku chłoniaka z obwodowych komórek T, ale nie jest ograniczona do tego konkretnego podtypu. W przypadku atypowej ekspresji antygenów stosowanie przeciwko nim przeciwciał monoklonalnych nakierowanych na cząsteczki wykazujące atypową ekspresję powinno być możliwe i skuteczne. Pomimo braku konkretnych dowodów naukowych potwierdzających skuteczność rytuksymabu w przypadku atypowej ekspresji cząsteczki CD20 przy zdiagnozowaniu chłoniaka z komórek T, można przypuszczać, iż rytuksymab powinien być w tej sytuacji skuteczny i mógłby poszerzyć asortyment dostępnych terapii. Konieczne jest jednak dalsze rejestrowanie i obserwowanie przypadków atypowej ekspresji antygeny CD20 w przypadku chłoniaków z komórek T oraz poszukiwanie najskuteczniejszej metody leczenia<sup>2</sup>.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego<sup>3</sup> (CHPL), najczęstsze ciężkie działania niepożądane, typowe dla rytuksymabu, mogą występować na każdym etapie leczenia. Najczęstsze działania niepożądane to:

- reakcje w wyniku podania – najczęściej raportowane (w ChPL – bardzo częste lub częste) łącznie z zespołem uwalniania cytokin i rozpadu guza u pacjentów z dużą masą guza.
- choroby infekcyjne, reaktywacja patogenów – powikłania infekcyjne, głównie bakteryjne i wirusowe, występowały u ok. 30-55 % pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych wśród pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi (w ChPL – bardzo częste lub częste). Ryzyko większe w leczeniu podtrzymującym rytuksymabem.
- zaburzenia sercowe – objawy dławicy piersiowej lub zaburzeń rytmu serca (w ChPL podane są jako częste, niezbyt częste i o nieznanym częstości).

Na stronach internetowych EMA, FDA i URPL i znajdują się komunikaty na temat bezpieczeństwa stosowania leku dotyczące postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) oraz reakcji na wlew u chorych na RZS, które prowadziły do zgonów.

Decyzją Komisji Europejskiej, podmiot odpowiedzialny zobowiązany został do przeprowadzenia dodatkowych ponad rutynowe działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania MabThery w zakresie monitorowania przypadków: neutropenii, PML (postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii), PRES (zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii) oraz przedłużonego obniżenia poziomu komórek B, infekcji oraz reakcji na infuzję, ciąży i laktacji<sup>2</sup>.

### **Efektywność kosztowa oraz wpływ na budżet płatnika publicznego**

W toku wyszukiwania dowodów naukowych nie odnaleziono opracowań oceniających pod względem ekonomicznym zastosowanie ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu.

Leczenie rytuksymabem większości pacjentów kwalifikowanych do kodu C84 odbywa się w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów. Z danych Narodowego Funduszu Zdrowia wynika, że dla rozpoznania C84 rozliczono bardzo niewielkie wartości w odniesieniu do liczby pacjentów oraz kosztów wynikających z zastosowania produktu leczniczego MabThera. W 2009 r. terapię rytuksymabem przeprowadzono u 6 pacjentów na łączną sumę 74 tys. zł, w 2010 i 2011 r. dla 3 oraz 4 pacjentów koszty terapii wyniosły odpowiednio około 56 tys. zł i 27 tys. zł. Dodatkowo w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych” w 2009 r. leczony był 1 pacjent na łączną kwotę 6606 zł.

Podsumowując dostępne dane można wywnioskować, że rocznie w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów rytuksymabem jest leczonych średnio 4 pacjentów z rozpoznaniem C84, za łączną kwotę około 52 tys. zł. Zatem można przypuszczać, że usunięcie świadczenia leczenie chłoniaków nieziarniczych zakwalifikowanych do kodu C84 przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) z wykazu świadczeń gwarantowanych mogłoby przynieść roczne oszczędność w wysokości około 52 tys. zł dla budżetu płatnika<sup>2</sup>.

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

W tako wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych lub finansowych, które zalecałyby stosowanie rytuksymabu w rozpatrywanym wskazaniu.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja Prezesa Agencji w przedmiocie usunięcia albo dokonania zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie chłoniaków nieziarniczych zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C84 przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2009 r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-161/GB/09), zgodnie z art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz 31h ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych dnia 27 sierpnia 2004 r. (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), w ślad za pismem w sprawie ustalenia terminu wydania rekomendacji oraz doprecyzowaniem zlecenia (znak pisma: MZ-PLA-460-12508-21/GB/11), oraz w nawiązaniu do pisma podtrzymującego zlecenie z dnia 18 kwietnia 2012 r. (znak pisma: MZ-PLA-460-14444-3/GB/12).

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 32/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia MABTHERA (rytuksymab) we wskazaniu: „leczenie chłoniaków nieziarniczych zaklasyfikowanych do kodu ICD10 C84”.
2. Raport AOTM-OT-0450 „Leczenie chłoniaków nieziarniczych zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C84 przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab)”.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.