



Rekomendacja nr 25/2012
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 zaklasyfikowanych do kodu ICD-10 C85 przy
wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab)”

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie chłoniaków nieziarniczych zaklasyfikowanych do kodu ICD-10 C85 przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), nie rekomenduje też zmiany jego sposobu finansowania.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej: „Leczenie chłoniaków nieziarniczych zaklasyfikowanych do kodu ICD-10 C85 przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab).

Według zgodnej opinii ekspertów rytuksymab jest lekiem o wysokim wskaźniku terapeutycznym, który powinien być dostępny dla wszystkich chorych na chłoniaki z komórek B wykazujących ekspresję antygenu CD20, u których występują wskazania do przeciwnowotworowego leczenia systemowego. Leczenie rytuksymabem powinno być stosowane niezależnie od stopnia zaawansowania choroby, rodzaju i sposobu dawkowania innych leków i/lub stosowania innych metod leczniczych, które mogą być wskazane w danym przypadku klinicznym, z wyłączeniem wykazanej oporności na leczenie rytuksymabem lub obecności ewentualnych przeciwwskazań medycznych.

Do kodu ICD-10 C85 zalicza się inne i nieokreślone typy chłoniaków nieziarniczych. Badania dotyczące zastosowania w nich rytuksymabu są nieliczne, lecz dokumentują jego skuteczność kliniczną.

Problem zdrowotny

Klasyfikacja chłoniaków nieziarniczych zaliczanych do kodu C85 (inne i nieokreślone typy chłoniaków nieziarniczych) zawiera kilka niespecyficznych podkodów, do których powinni być klasyfikowani pacjenci, u których występują trudności w diagnostyce różnicowej chłoniaka nieziarniczego. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) kod C85 obejmuje rozpoznania: C85 Other and unspecified types of non-Hodgkin lymphoma; C85.1 B-cell lymphoma, unspecified, code to the more specific description.; C85.2 Mediastinal (thymic) large B-cell, Lymphoma; C85.7 Other specified types of non-Hodgkin Lymphoma; C85.9 Non-Hodgkin lymphoma, unspecified, Lymphoma NOS, Malignant lymphoma NOS, Non-Hodgkin lymphoma NOS.



Występują pewne rozbieżności pomiędzy polską klasyfikacją ICD-10 C85 a edycją WHO, gdzie brak jest kodu C85.0: mięsak limfatyczny. Natomiast w edycji polskiej pominięto kod C85.2: mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma (chłoniak pierwotny śródpiersia z dużych komórek linii B). Oprócz jednego konkretnego podkodu zarówno w edycji polskiej, jak i WHO, wszystkie inne są na tyle niespecyficzne i nieokreślone, że istnieje możliwość zakwalifikowania do nich pacjentów z różnymi typami chłoniaków nieziarniczych.

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 burgdoferi*, *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia psitaci*), choroby autoimmunologiczne, wrodzone niedobory immunologiczne (zespół Wiskotta i Aldricha, zespół ataksja-telangiektazja), nabyte niedobory immunologiczne (AIDS, immunosupresyjny zespół poprzyszczepowy), leki cytostatyczne i immunomodulujące, związki chemiczne (np.: aromatyczne związki cykliczne, związki sosowane w ochronie roślin), czynniki fizyczne (np.: promieniowanie jonizujące), aktywacja onkogenów na skutek przełamania mechanizmów supresorowych.

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 także 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 ok. 70 r.ż.. Wyjątek stanowią chłoniaki limfoblastyczne, które najczęściej występują u dzieci i młodych dorosłych.

Chłoniaki nieziarnicze stanowią 4-5% nowotworów złośliwych w Polsce. W odniesieniu do chłoniaków nieziarniczych zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C85, według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 1999 do 2009, rocznie stwierdzono od około 700 do 1100 zachorowań oraz od około 700, poprzez 900, do 800 zgonów w kolejnych latach. Rzeczywista zapadalność w Polsce jest najprawdopodobniej większa, co wynika z niedoszacowania populacji osób dotkniętych tym typem nowotworu².

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Przebieg kliniczny chłoniaków nieziarniczych może być powolny, agresywny lub bardzo agresywny. Chłoniaki nieziarnicze 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 chłonnego lub fragmentu zajętego narządu. Uzupełnienie oceny histologicznej stanowi badanie immunofenotypowe, które różnicuje chłoniaki pod kątem przynależności do danego klonu komórek. Nowotwory z komórek B na swojej powierzchni wykazują ekspresję markerów pan-B: CD19, CD20,

CD22, CD79a. Nowotwory z komórek linii T i NK posiadają odpowiednio antygeny pan-T: CD2, CD3, CD7 oraz NK: CD16, CD56.

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 - rozsiane zajęcie narządów pozalimfatycznych z lub bez zajęcia węzłów chłonnych i narządów limfatycznych.

Klasyfikacja stopnia zaawansowania zawiera również występowanie 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 (ang. *International Prognostic Index*) dla chłoniaków nieziarniczych².

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 produktu leczniczego MabThera obejmują: chłoniaki nieziarnicze (NHL) ograniczone do chłoniaków nieziarniczych grudkowych oraz chłoniaka rozlanego z dużych komórek B w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym, reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) i przewlekłą białaczkę limfocytową (PBL).

Rytuksymab w leczeniu pacjentów zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C85 stanowi świadczenie gwarantowane w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii na podstawie

Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U.09.140.1143 z późn. zm.).²

Efektywność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zgodnego z klasyfikacją WHO oraz dodatkowo dla rozpoznania mięsak limfatyczny, które występuje jedynie w polskiej klasyfikacji Systemu Rejestracji Systemów Kodowania i Klasyfikacji Statystyki Resortowej, odnaleziono jedno porównawcze randomizowane badanie kliniczne (RCT) III fazy (Rieger 2010) oraz dwie analizy retrospektywne (Savage 2006, Novoselac 2007). Wyniki badań włączone do analiz efektywności klinicznej odnosiły się do pacjentów z PMBCL (ang. *Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma*) – kod ICD-10 C85.2 (kod ten jest pominięty w polskiej wersji ICD-10).

Alternatywne dla rytuksymabu technologie medyczne w analizowanym wskazaniu stanowiły wszystkie metody leczenia nie zawierające rytuksymabu m.in.: chemioterapia bazująca na schematach CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon, etopozyd), oraz radioterapia.

We wszystkich badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej wspólnymi, głównymi punktami końcowymi były: remisji całkowita odpowiedź/remisja (CR) oraz całkowita odpowiedź niepotwierdzona (CRu), częściowa odpowiedź/remisja (PR), brak zmian (NC), postęp choroby (PD) oraz śmierć.

W badaniu Rieger 2010 do analizy włączono 87 pacjentów z PMBCL, z czego 44 (51%) otrzymało chemioterapię w połączeniu z rytuksymabem, natomiast 43 (49%) tylko chemioterapię. Większość (92%) pacjentów z PMBCL otrzymało chemioterapię wg schematu CHOP-21 lub CHOEP-21. Odpowiedź na leczenie w grupie otrzymującej chemioterapię (grupa CHOP) oraz chemioterapię połączoną z podawaniem rytuksymabu (grupa CHOP-R) kształtowała się odpowiednio: CR/CRu -14 (32,6%); PR-17 (39,5%); NC-2 (4,7%); PD-7 (16,3%) w grupie CHOP oraz CR/CRu -23 (52,3%); PR-14 (31,8%); NC -4 (9,1%); PD- 0 w grupie CHOP-R. Odnotowano 1 zgon w grupie CHOP-R.

W grupie chorych analizowanych 87% (76 pacjentów) otrzymało dodatkowo radioterapię ze względu na występowanie zmian masywnych lub zmian pozawęzłowych tj.: 39 pacjentów (51%) z grupy bez rytuksymabu oraz 37 pacjentów (49%) z grupy leczonych rytuksymabem. 10 pacjentów z grupy bez rytuksymabu oraz 6 z grupy z rytuksymabem nie poddało się radioterapii. Dodatkowo jeden pacjent wykazujący CR z grupy z rytuksymabem przeszedł radioterapię, pomimo że nie spełniał warunków zgodnych z protokołem badania. Wyniki analizy wykazały, że 18 z 61 pacjentów (30%) osiągnęło poprawę dzięki zastosowaniu radioterapii, jedynie 4 pacjentów (7%) wykazywało PD po zakończonej radioterapii. Wartości przyjętych punktów końcowych w grupie CHOP po zakończeniu radioterapii kształtowały się odpowiednio: CR/CRu – 20 (54,1%); PR – 17 (18,9%); NC – 1 (2,7%); PD – 9 (24,3%) w porównaniu do grupy CHOP-R CR/CRu – 32 (80%); PR – 4 (10%); NC – 2 (5%), PD – 1 (2,5%), gdzie wystąpił 1 zgon.

Po zakończeniu terapii (łącznie z radioterapią) 52 z 77 pacjentów (68%) uzyskało CR/CRu. Pacjenci leczeni z zastosowaniem rytuksymabu wykazywali lepsze CR/CRu w porównaniu do pacjentów bez rytuksymabu (odpowiednio 80% vs 54%, p=0,015). Zastosowanie rytuksymabu znacząco zmniejszyło ilość pacjentów z PD w porównaniu do terapii bez rytuksymabu (odpowiednio 2,5% vs 24%, p=0,006). Mediana czasu obserwacji wyniosła 34 miesiące. Jedynie 3 pacjentów z PMBCL wykazało wznowę choroby po osiągnięciu CR/CRu, 2 z nich w ciągu jednego roku od randomizacji (jeden pacjent z grupy leczonej rytuksymabem oraz jeden z grupy leczonej tylko chemioterapią). Trzeci pacjent leczony wyłącznie chemioterapią wykazał nawrót choroby po 42 miesiącach od randomizacji.

Biorąc pod uwagę 3-letni czas do progresji choroby lub wystąpienia zdarzeń (EFS), podawanie rytuksymabu znacząco wpływało na uzyskiwane wyniki. Dla grupy z rytuksymabem 3-letni EFS wynosił 78% [95% CI: 61% - 88%], natomiast dla grupy bez rytuksymabu 52% [95% CI: 35% - 66%], $p=0,012$. Natomiast szacowany 3-letni całkowity czas przeżycia (OS) nie wykazywał statystycznie znaczących różnic pomiędzy grupami z rytuksymabem i bez rytuksymabu i wynosił odpowiednio 88,5% [95% CI: 71% - 96%] oraz 78,2% [95% CI: 61% - 88%], $p=0,16$.

Savage 2009 w analizie retrospektywnej badał wpływ poszczególnych schematów leczenia na uzyskane 5-letnie całkowite przeżycie. Do badania włączono 153 pacjentów z nowo zdiagnozowanym PMBCL. Większość z nich była w stadium I/II (74%) i wykazywała zmianę masywną (75%). Pacjenci leczeni byli schematami odpowiadającymi ówczesnej praktyce medycznej (1980-1992 r.; schemat MACOPB/VACOPB; 1992-2001, schematy oparte na CHOP; 2001-obecnie, schemat CHOP-R). Począwszy od stycznia 1998 r. rutynowo rekomendowano radioterapię po chemioterapii, przed tym okresem radioterapia wykonywana była w zależności od stadium choroby i indywidualnych cech pacjenta. Wszyscy pacjenci leczeni od 1 marca 2001 r. otrzymywali terapię R-CHOP. Mediana czasu obserwacji wyniosła około 9 lat. W czasie okresu obserwacji utracono 9 osób.

Porównania w parach z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera wykazują istotne statystycznie różnice jedynie między schematem MACOPB/VACOPB a CHOP ($p=0,016$). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w 5-letnim OS pomiędzy schematami CHOP i CHOP-R ani pomiędzy CHOP-R i MACOPB/VACOPB.

Analiza retrospektywna Novoselac 2007 uwzględniła leczenie rytuksymabem w połączeniu z CHOP 10 pacjentów z PMBCL. Siedmiu pacjentów (70%) osiągnęło CR po zakończeniu terapii R-CHOP, dodatkowo 2 pacjentów (20%), którzy osiągnęli PR po zakończeniu terapii R-CHOP, osiągnęło CR po zakończeniu radioterapii. Jeden pacjent po zakończeniu chemio i radioterapii nadal wykazywał oznaki choroby i został skierowany do przeszczepu komórek macierzystych. Badanie wykonane po 22 miesiącach od zakończenia terapii wykazało, że pacjent pozostawał w stanie CR. Mediana czasu obserwacji wyniosła 20 miesięcy².

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego³ (ChPL), najczęstsze ciężkie 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 nieznanej częstości).

Na stronach internetowych EMA, FDA i URPL 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 laktacji².

Efektywność kosztowa

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

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Dane udostępnione przez Departament Gospodarki Lekowej NFZ świadczą o tym, iż w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów na leczenie 258 pacjentów zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C85 wydatkowano w 2009 r. około 4 990 tys. PLN. W 2010 r. 396 pacjentów było leczonych na łączną kwotę 7 733 tys. PLN, 418 pacjentów w 2011 r., a koszt terapii wyniósł 8 491 tys. PLN. Bazując na dostępnych danych można założyć, że rocznie w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów około 357 pacjentów z rozpoznaniem C85 było leczonych rytuksymabem, a średnia wartość świadczeń wyniosła w przybliżeniu 7 071 tys. PLN. Zatem można przypuszczać, że usunięcie świadczenia leczenie chłoniaków nieziarniczych zakwalifikowanych do kodu C85 przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) z wykazu świadczeń gwarantowanych przyniesie roczne oszczędności dla budżetu płatnika w wysokości ok. 7,1 mln PLN².

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W toku wyszukiwania dowodów naukowych nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się do zastosowania rytuksymabu w rozpatrywanym wskazaniu².

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja Prezesa Agencji w przedmiocie usunięcia lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie chłoniaków nieziarniczych zaklasyfikowanych do kodu ICD-10 C85 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 z 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 doprecyzowania 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 33/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo dokonania zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia MABTHERA (rytuksymab) we wskazaniu: „leczenie chłoniaków nieziarniczych zaklasyfikowanych do kodu ICD10 C85”.
2. Raport AOTM-OT-0451 „Leczenie chłoniaków nieziarniczych zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C85 przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab)”.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.