

Rekomendacja nr 7/2012

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

z dnia 27 lutego 2012 r.

w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab), finansowanego ze środków publicznych w ramach programu zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab)” w monoterapii u chorych w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii, realizowanego w ramach programu zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”.

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab)”:

- u wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudekowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania, w skojarzeniu z chemioterapią;
- jako terapii podtrzymującej po co najmniej II linii leczenia indukcyjnego u dorosłych chorych;
- u chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP

realizowanych w ramach programu zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab)” w monoterapii u chorych w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii, które dotychczas było finansowane w ramach programu zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”.

Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie przedmiotowego świadczenia ze środków publicznych. W świetle odnalezionych doniesień naukowych, skuteczność stosowania monoterapii u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii, przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (Mabthera®) nie jest wystarczająco udowodniona.

Równocześnie, zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości¹, **Prezes Agencji rekomenduje** pozostawienie dotychczasowego poziomu i sposobu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab)“:

- u wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania, w skojarzeniu z chemioterapią;
- jako terapii podtrzymującej po co najmniej II linii leczenia indukcyjnego u dorosłych chorych;
- u chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP

realizowanych w ramach programu zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”.

Dostępne dowody wskazują, iż terapia rytuksymabem w leczeniu podtrzymującym po co najmniej II linii leczenia indukcyjnego lub w skojarzeniu z chemioterapią, w wyżej wymienionych wskazaniach posiada udowodnioną skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa. Ponadto koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość spełnia kryteria opłacalności^a.

Problem zdrowotny

Chłoniaki nieziarnicze (*ang. NonHodgkin's Lymphoma, 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 umiejscowieniem chłoniaków nieziarniczych są najczęściej węzły chłonne. Choroba może również rozwijać się od początku w innych narządach takich, jak skóra bądź żołądek.

Przebieg kliniczny chłoniaków nieziarniczych może być powolny, agresywny lub bardzo agresywny. Chorych na chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu, nazywane także indolentnymi, cechuje długi czas przeżycia (kilka-kilkanaście lat), natomiast w chłoniakach agresywnych lub bardzo agresywnych czas przeżycia jest zdecydowanie krótszy (miesiące lub tygodnie).

W klasyfikacji nieziarniczych nowotworów układu chłonnego według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, wersja z 2008 r.) wyodrębnia się następujące kategorie chłoniaków nieziarniczych:

I. nowotwory z komórek B:

I-1. Nowotwór komórki prekursorowej linii B,

I-2. Nowotwory dojrzałych komórek linii B, w tym chłoniak grudkowy i chłoniak rozlany wielkokomórkowy linii B,

II. nowotwory z komórek linii T i NK.

Chłoniaki nieziarnicze stanowią 4-5% nowotworów złośliwych w Polsce. Ryzyko zachorowań rośnie wraz z wiekiem, osiągając szczyt w VII dekadzie życia. Chłoniaki mogą rozwijać się zwłaszcza u osób z zaburzoną odpornością, szczególnie u pacjentów poddawanych długotrwałej immunosupresji, np. po przebytej transplantacji czy leczonych z powodu chorób o podłożu autoimmunologicznym.

^a Komunikat Prezesa w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. www.aotm.gov.pl zamieszczony w dniu 5.03.2012 r.

Etiologia chłoniaków nie jest poznana. Wśród domniemanych czynników sprzyjających powstawaniu nowotworów układu chłonnego wymienia się: wirusy, bakterie, choroby autoimmunologiczne, wrodzone i nabyte niedobory immunologiczne, leki cytostatyczne i immunologiczne, związki chemiczne, czynniki fizyczne. W patogenezie chłoniaków istotną rolę odgrywają zaburzenia genetyczne.

Chłoniak grudkowy (*follicular lymphoma, FL*), klasyfikowany według ICD-10 jako C82 – chłoniak nieziarniczny guzkowaty (grudkowy), jest jednym z częstszych podtypów przewlekłych chłoniaków nieziarnicznych. Występuje najczęściej u osób dorosłych w średnim wieku – mediana wieku w momencie rozpoznania wynosi 59 lat. Zachorowanie wśród kobiet jest nieznacznie częstsze niż u mężczyzn (1,7:1). Definicja patomorfologiczna określa FL jako nowotwór składający się z dużych transformowanych komórek linii B (centrocytów i centroblastów), których naciek przypomina swym układem grudki chłonne. Chłoniak nieziarniczny grudkowy jest chorobą związaną z wydłużonym przeżyciem komórek. W prawie wszystkich przypadkach FL (ok. 90%) występuje nadekspresja białka BCL-2 hamującego apoptozę w wyniku translokacji t(14;18)+.

Chłoniak nieziarniczny rozlany z dużych komórek B występuje wówczas, gdy układ nacieku jest rozlany i zawiera centrocyty. Jest jedną z najbardziej heterogenicznych grup nowotworów pod względem klinicznym, morfologicznym i genetycznym. Znajduje to odzwierciedlenie w problemach z klasyfikowaniem tego podtypu chłoniaka nieziarnicznego. Chłoniaki nieziarniczne rozlane mają przyporządkowany kod ICD10:C83, jest jednak możliwe, że pewna liczba chorych jest klasyfikowana do kodu C85.

Zgodnie z ostatnią wersją klasyfikacji WHO z 2008 r., wyodrębnia się dwie główne odmiany chłoniaka nieziarnicznego rozlanego z dużych komórek B (obie zawierające szereg podgrup morfologicznych, molekularnych, immunohistochemicznych i in.):

-Chłoniak nieziarniczny rozlany z dużych komórek B bliżej nieokreślony (DLBCL NOS – *diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified*);

-Chłoniak nieziarniczny rozlany z dużych komórek B, podtypy (*diffuse large B-cell lymphoma, subtypes*).

Chorzy przeżywają bez leczenia od kilku do kilkunastu miesięcy. NHL agresywne – do których zalicza się chłoniaki B-komórkowe – cechują się znaczną chemiowrażliwością. Odsetek uzyskiwanych całkowitych remisji (CR) przekracza 60%, a częstość wyleczeń wynosi 40-50%. U chorych na DLBCL z ≥ 3 obciążającymi czynnikami rokowniczymi, odsetek CR nie przekracza 45%, a 5 lat przeżywa tylko 25% chorych. U chorych dobrze rokujących (<3 obciążające czynniki rokownicze) wyniki leczenia są znacznie lepsze: odsetek CR wynosi >80%, a 5-letnich przeżyć ok. 70%.

Według danych KRN^b, w latach od 2005 do 2009, rocznie w Polsce rejestrowano średnio od ok. 220 do 300 przypadków zachorowań i 120 do 170 zgonów na chłoniaka grudkowego (zgodnie z kodem C82) oraz od ok. 1100 do 1430 przypadków zachorowań i 300 do 460 zgonów na chłoniaka rozlanego (zgodnie z kodem C83).

Ponadto, według raportu sporządzonego na podstawie danych Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLGR), w okresie 01.01.2007 – 30.06.2007 rozpoznano 2 078 przypadków chłoniaków. Według danych PLGR chłoniaka grudkowego rozpoznano w 90 przypadkach, co stanowiło około 4,3% wszystkich rozpoznanych w tym okresie chłoniaków, a chłoniak rozlany z dużych komórek B stanowił 21% wszystkich nowych rozpoznań chłoniaków.

Zgodnie z danymi Departamentu Gospodarki Lekowej Narodowego Funduszu Zdrowia (DGL NFZ), do leczenia chłoniaków złośliwych, zgodnie z kodem C82 i C83, w ramach programu zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”, począwszy od 2009 r. rocznie kwalifikowanych jest ok. 1370-1800 pacjentów

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

^b Dane epidemiologiczne w odniesieniu do chłoniaków nieziarnicznych uzyskane z Krajowego Rejestru Nowotworów (stan na listopad 2011 r.) prezentowane przez KRN są często niedoszacowane, ponadto w związku ze specyfiką rozpatrywanej choroby (problemy związane z diagnostyką różnicową), istnieje ryzyko niewłaściwego zakwalifikowania chorego do danego kodu ICD10.

Celem leczenia pacjentów z chłoniakiem grudkowym jest zapewnienie choremu optymalnego komfortu życia poprzez zastosowanie metod pozwalających na skuteczne opanowanie dolegliwości/objawów lub zagrażających powikłań choroby przy możliwie minimalnej toksyczności.

Wytyczne kliniczne oraz inne doniesienia naukowe wskazują na możliwość zastosowania wielu leków przeciwnowotworowych zarówno w monoterapii, jak i w schematach politerapeutycznych i/lub skojarzeniu z rytuksymabem. Stosuje się także leczenie podtrzymujące rytuksymabem w celu utrzymania uzyskanej w fazie indukcji odpowiedzi na leczenie.

Według wytycznych postępowania klinicznego oraz zgodnie z rekomendacjami większości organizacji światowych, w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III i IV stopniu klinicznego zaawansowania, najczęściej stosowane są skojarzenia z rytuksymabem schematów CHOP i CVP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon (CHOP) oraz cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon (CVP)). W leczeniu chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania także innych leków przeciwnowotworowych w skojarzeniu z rytuksymabem. Komparatory wskazane przez podmiot odpowiedzialny to brak leczenia rytuksymabem i stosowanie schematu CHOP.

Rytuksymab w leczeniu pacjentów chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe (ICD10:C82) oraz rozlane (ICD10:C83) jest finansowany w Polsce ze środków publicznych i stanowi świadczenie gwarantowane na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 31 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz. U. 2009.140. z późn. zm.) (w załączniku w części I „Wykaz świadczeń gwarantowanych z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych oraz warunki ich realizacji”).

Warunki realizacji świadczenia określa zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. Opis programu zawarty jest w załączniku nr 9: Terapeutyczny Program Zdrowotny „Leczenie chłoniaków złośliwych” (aktualizacja – zarządzenie 10/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lutego 2012 r. bez zmian treści TPZ).

W ramach programu mogą być leczeni pacjenci z: potwierdzonym histologicznie chłoniakiem złośliwym typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, a w przypadku zastosowania monoterapii– pacjenci, u których wystąpiła oporność na chemioterapię bądź druga lub kolejna wznowa po chemioterapii; potwierdzonym histologicznie chłoniakiem nieziarnicznym rozlanym z dużych komórek B, z udokumentowaną w badaniu obecnością antygenu CD20 na powierzchni komórek chłoniaka.

Program nie obejmuje leczenia podtrzymującego rytuksymabem pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne I linii.

Schemat dawkowania leku w programie:

- Chłoniaki grudkowe:
 - 1/21 dni x 8 – rytuksymab (R)+chemioterapia,
 - 1/3 m-ce do progresji lub max. 2 lat – podtrzymanie R u pacjentów w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne po zastosowaniu chemioterapii bez lub z R,
 - 1/7 dni x 4 – monoterapia R,
 - Chłoniaki rozlane: 1/21 dni x 8 – R+CHOP

Rocznie w ramach TPZ „Leczenie chłoniaków złośliwych” leczonych jest ok. 1800 pacjentów, a wartości wykonanych świadczeń wynoszą ok. 55 mln złotych.

W ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii liczba pacjentów (niepowtarzających się numerów PESEL, leczonych ze wskazań ICD-10 C82 i C83 łącznie) oraz odpowiadające im koszty refundacji w latach 2009 – 2011 dla substancji rytuksymab kształtowały się odpowiednio: 65., 28., 38. (liczba pacjentów) oraz: 768,6 tys.; 721,6 tys.; 339,7 tys. PLN (koszty w odpowiednich latach).

W ramach realizacji świadczeń chemioterapii niestandardowej w latach 2010-2011 leczono (ze wskazań ICD-10 C82 i C83 łącznie) odpowiednio 9. i 2. pacjentów na kwoty ok. 362,5 i 18,4 tys. PLN.

Opis wnioskowanego świadczenia

MabThera® (substancja czynna – rytuksymab) jest przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20 - nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w >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 antygenu CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.

Wskazania rejestracyjne:

- chłoniaki nieziarnicze (NHL):

- leczenie wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią;
- leczenie podtrzymujące chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne;
- w monoterapii rytuksymab jest wskazany w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii;
- leczenie chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon).

- reumatoidalne zapalenie stawów (RZS);

- przewlekła białaczka limfocytowa (PBL).

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia, leczenie rytuksymabem większości pacjentów cierpiących na chłoniaki nieziarnicze, ma miejsce w ramach programu zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”, natomiast lek finansowany jest także w pojedynczych przypadkach w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii oraz programu zdrowotnego „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Standardowa dawka wynosi- 375mg/m² powierzchni ciała. W zależności od częstości podawania leku rozróżniamy następujące etapy leczenia:

- Chłoniaki grudkowe:
 - 1/21 dni x 8 – indukcja R+chemioterapia u pacjentów wcześniej nieleczonych,
 - 1/2 m-ce do progresji lub max. 2 lat – podtrzymanie R u pacjentów po pierwszej terapii indukcyjnej,
 - 1/3 m-ce do progresji lub max. 2 lat – podtrzymanie R u pacjentów po min. 2 terapiach indukcyjnych,
 - 1/7 dni x 4 – monoterapia R jako indukcja w przypadku chemiooporności lub drugiej i kolejnej wznowy po chemioterapii.
- Chłoniaki rozlane: 1/21 dni x 8 – indukcja R+CHOP.

Efektywność kliniczna

Leczenie wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią.

W niezaślepionym badaniu randomizowanym (RCT), porównującym grupy pacjentów otrzymujących terapię R-CVP vs CVP, wyniki szacowania całkowitego czasu przeżycia po 4. roku leczenia dały istotnie statystycznie wynik korzystny dla grupy z rytuksymabem [RB=1,08 (95% CI: 0,96;1,20), p=0,029] (83% wobec 77% w grupie CVP). Również korzystne oceny po 30 miesiącach obserwacji dla tej grupy pacjentów uzyskały parametry: remisja całkowita i całkowita odpowiedź na leczenie (NNT=5), częściowa remisja i częściowa odpowiedź na leczenie (NNT=15) oraz ogólna odpowiedź na leczenie (NNT=5). W grupie otrzymującej R-CVP vs CVP było również istotnie statystycznie mniej osób z progresją choroby, ale też mniej ze stabilizacją choroby (NNH=7). Po 53 miesiącach nadal obserwowano statystycznie więcej całkowitych remisji i ogólnych odpowiedzi na leczenie. Mediana czasu do progresji choroby nawrotu choroby lub zgonu dla grupy z rytuksymabem istotnie statystycznie uległa wydłużeniu (32-34 miesiące wobec 15. dla grupy CVP), a nawrót wystąpił u mniejszej ilości chorych (37% wobec 54%). Także mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie po 30 i 53 miesiącach była istotnie statystycznie dłuższa dla tej grupy (35 i 38 miesięcy wobec 14), a mediana czasu do następnego leczenia chłoniaka lub zgonu wzrosła do 49 miesięcy wobec 12 dla grupy CVP. W analizie wykazano, że pacjenci leczeni R-CVP uzyskali średnio o 8,33 miesiąca dłuższy czas przeżycia o dobrej jakości, bez objawów choroby oraz toksycznych następstw leczenia w porównaniu do chorych leczonych samą chemioterapią (CVP) (p<0,001).

W niezaślepionym badaniu RCT porównującym grupy pacjentów otrzymujących terapię R-CHOP vs CHOP, wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy R-CHOP w odniesieniu do braku całkowitego czasu przeżycia po 3 latach od rozpoczęcia leczenia (2,7% vs 8,3%) oraz braku ogólnej odpowiedzi na leczenie (4% vs 10%). Po 18 miesiącach obserwacji ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie był istotnie statystycznie (i.s.) wyższy w grupie leczonej R-CHOP (96%) w porównaniu do grupy CHOP (90%).

W wyniku przeszukiwań własnych zidentyfikowano dwa dodatkowe otwarte wieloośrodkowe badania RCT III fazy. W pierwszym, po 47 miesiącach obserwacji całkowita odpowiedź na leczenie w grupie z rytuksymabem wynosiła 50% a w grupie samej chemioterapii (schemat MCP: mitoksantron, chlorambucyl, prednizolon) 25% (p=0,0009). W drugim po 42 miesiącach obserwacji stosowanie schematu R-CVP-IFN wykazało istotny statystycznie wzrost przeżycia całkowitego, jednakże po pięciu latach wyniki nie były istotne statystycznie.

Leczenie podtrzymujące po co najmniej II linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe

Badania włączone przez podmiot odpowiedzialny do analizy są niezaślepione, heterogeniczne i skrótowo odnoszą się do profilu bezpieczeństwa, ponadto drugie z nich nieco różni się schematem dawkowania od wynikającego z wniosku. W rozpatrywanym wskazaniu rytuksymab oceniany jest w porównaniu do obserwacji pacjenta. Istotnie statystycznie pięcioletnie przeżycie ogółem osiągnięto u 74,3% pacjentów w grupie otrzymującej rytuksymab (w grupie poddanej obserwacji u 64,7%). Leczenie podtrzymujące rytuksymabem zmniejsza ryzyko zgonu o 30% względem grupy poddanej obserwacji, ale różnica nie jest istotna statystycznie. Leczenie podtrzymujące rytuksymabem istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia progresji choroby o 45% w porównaniu z obserwacją chorych. U chorych, którzy osiągnęli częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie po terapii indukcyjnej zastosowanie terapii podtrzymującej rytuksymabem zmniejszyło ryzyko progresji choroby odpowiednio o 42% i 52% w porównaniu z obserwacją.

W drugim badaniu, dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 26 miesięcy, uzyskano znacząco dłuższy czas ogólnej odpowiedzi na leczenie w grupie pacjentów otrzymujących terapię podtrzymującą rytuksymabem w porównaniu z pacjentami nie otrzymującymi żadnego dalszego leczenia (mediana nie osiągnięto vs=17 miesięcy, p<0.001). W podgrupie chorych na FL po terapii indukcyjnej R-FCM (fludarabina, cyklofosamid, mitoksantron, FCM), mediana czasu trwania

odpowiedzi na leczenie (RD) w grupie obserwacji wyniosła 26 miesięcy, natomiast w grupie poddanej terapii podtrzymującej rytuksymabem nie osiągnięto mediany tego punktu końcowego w czasie trwania badania. Zatem rytuksymab istotnie statystycznie wydłuża czas trwania odpowiedzi na leczenie (RD) ($p=0,035$). Odsetek pacjentów, którzy dożyli roku 3 oszacowano na 77% po terapii podtrzymującej rytuksymabem i 57% w przypadku zastosowania samej obserwacji pacjentów. Wynik nie był istotny statystycznie.

Rytuksymab w monoterapii u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii

Zgodnie z zaakceptowanym przez Ministra Zdrowia (MZ) postępowaniem, ze względu na brak analiz podmiotu odpowiedzialnego, opracowano raport skrócony zawierający analizę kliniczną na podstawie przeglądu systematycznego, skróconą analizą wpływu na budżet oraz opracowanie zagadnień ekonomicznych. W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwa podstawowe jednoramienne badania kliniczne, rejestracyjne oraz badanie dodatkowe

W pierwszym z nich, ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) u pacjentów z nawrotowym lub opornym FL wyniosła 57%. Dodatkowe dane dotyczące pacjentów z dużą masą guza (> 10 cm średnicy), wykazały porównywalne wyniki odnośnie ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) (63%) i zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych (DN) 3-4 stopnia (17%). Mediana czasu do progresji choroby (TTP) dla pacjentów odpowiadających na terapię nie została osiągnięta po medianie obserwacji wynoszącej 9,2 miesiąca. Na podstawie obserwacji długofalowej przedstawiono zaktualizowane wyniki odnośnie czasu trwania odpowiedzi na leczenie (RD) oraz czasu przeżycia do progresji choroby (TTP) pacjentów biorących udział w badaniach. Odsetek odpowiedzi pozostał bez zmian. Wobec tego rytuksymab wydaje się wykazywać taką samą skuteczność w długim okresie stosowania u pacjentów, u których zazwyczaj brak jest reakcji na konwencjonalną chemioterapię.

W kolejnym badaniu z zakwalifikowanych do leczenia pacjentów u 14% stwierdzono całkowitą odpowiedź na leczenie (CR), a u 43% odpowiedź częściową (PR), co dało ogólny odsetek odpowiedzi równy 57%. Średnia redukcja rozmiaru największej zmiany masywnej wyniosła 62%. Pacjenci z większą masą guza gorzej reagowali na leczenie - odpowiedziało odpowiednio 68% pacjentów ze zmianami < 5 cm, 45% pacjentów ze zmianami od 5 do 7 cm, natomiast tylko 25% pacjentów ze zmianami > 7 cm. Różnice te nie były istotne statystycznie.

W zidentyfikowanym badaniu dodatkowym uzyskano ogólną odpowiedź na leczenie (ORR) na poziomie 40%. Wielkość guza istotnie statystycznie (i.s.) zmniejszyła się u wszystkich pacjentów, średni spadek wielkości zmiany chorobowej wyniósł 86% u pacjentów z częściową odpowiedzią i 32% u chorych z chorobą stabilną, wielkość guza została zmniejszona o co najmniej 20% u 73% pacjentów.

Leczenie chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 przy zastosowaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP

Wyniki badania podstawowego po 10 latach obserwacji wskazały, że mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 8,4 lata w grupie R+CHOP i 3,5 roku w grupie CHOP. Podanie R+CHOP w porównaniu do CHOP związane jest z i.s. większym prawdopodobieństwem wystąpienia: 2-letniego całkowitego czasu przeżycia (OS) (NNT=8); 5-letniego OS (NNT=8); 10-letniego OS (NNT=7). Ponadto podanie R+CHOP w porównaniu z CHOP związane jest między innymi z i.s.: większym ryzykiem wystąpienia: zdarzenia klinicznego – zgonu bez wystąpienia progresji choroby po leczeniu w okresie 2 i 10 lat; wydłużeniem czasu przeżycia do wystąpienia zdarzenia klinicznego po 5, 10 latach obserwacji; wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) po 10 latach obserwacji; większym prawdopodobieństwem wystąpienia 5 i 10-letniego PFS; mniejszym ryzykiem wystąpienia: zgonu (ogółem) w okresie obserwacji 2, 5 oraz 10 lat.

Wyniki kolejnego zidentyfikowanego badania wskazały, że podanie R+CHOP w porównaniu do CHOP związane jest z i.s. mniejszym ryzykiem wystąpienia progresji choroby [RR=0,37 (95% CI: 0,16; 0,86)], [NNT=8 (95% CI: 4;48)]. Podanie R+CHOP w porównaniu do CHOP związane jest z i.s. mniejszym ryzykiem wystąpienia przedwczesnej rezygnacji z udziału w badaniu z powodu progresji choroby

[RR=0,35 (95% CI: 0,18; 0,70)], [NNT=5 (95% CI: 3; 15)] oraz wydłuża całkowity czas przeżycia oraz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu CHOP, jednak uzyskane wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Bezpieczeństwo stosowania

Według informacji zawartych w ChPL najczęstsze, ciężkie działania niepożądane, typowe dla substancji, mogą występować na każdym etapie leczenia. Najistotniejsze z nich to:

- reakcje w wyniku podania – najczęściej raportowane (w ChPL – bardzo częste lub częste) + zespół 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 istnieją 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 MabThera[®] w zakresie monitorowania przypadków: neutropenii, PML (postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii), PRES (zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii) oraz przedłużonego obniżenia poziomu komórek B, ciąży i laktacji

Leczenie wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania przy wykorzystaniu produktu leczniczego Mabthera[®] (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią.

Ocena bezpieczeństwa stosowania schematów R-CVP w porównaniu do CVP wskazała przynajmniej 1 zdarzenie niepożądane występujące u 95% chorych otrzymujących samą chemioterapię (CVP) oraz 97% pacjentów leczonych immunochemioterapią (R-CVP).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w obu grupach były: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, neurologiczne, ogólne zaburzenia oraz reakcje związane z podaniem leków.

Najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi, występującymi częściej w grupie otrzymującej rytuksymab były: zmęczenie, neutropenia oraz bóle pleców. U 9% pacjentów wystąpiła reakcja związana z infuzją rytuksymabu w stopniu 3 lub 4 nasilenia. Pięciu (n=162) pacjentów doświadczyło 6 działań niepożądanych zagrażających życiu w grupie leczonej immunochemioterapią (R-CVP). Neutropenia w 3-4 stopniu występowała częściej u pacjentów leczonych immunochemioterapią (24%), niż w przypadku pacjentów otrzymujących samą chemioterapię (14%). Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w odniesieniu do częstości infekcji oraz prawdopodobieństwa wystąpienia sepsy u pacjentów z neutropenią.

Ocena bezpieczeństwa stosowania schematów R-CHOP w porównaniu do CHOP wskazała, że niehematologiczne działania uboczne występowały z podobną częstością w obu grupach i zwykle były o niskim lub umiarkowanym nasileniu. Najczęściej występowały nudności, wymioty oraz wyłysienie (bez istotnych różnic pomiędzy grupami). Jedynie ryzyko wystąpienia alergii (stopnie nasilenia 1-4) było wyższe w grupie badanej (R-CHOP). W przypadku arytmii serca w 3-4 stopniu nasilenia, ryzyko jej wystąpienia było wyższe w grupie R-CHOP w porównaniu do chorych z grupy CHOP ale różnica była na granicy istotności statystycznej. Reakcje związane z infuzją rytuksymabu obserwowano w przypadku 7% cykli podczas pierwszej infuzji.

Hematologiczne działania niepożądane spowodowane leczeniem obejmowały głównie mielosupresję. Granulocytopenia w stopniach 3-4 występowała częściej w grupie leczonej immunochemioterapią w

porównaniu do pacjentów leczonych chemioterapią. Różnice nie miały istotnego znaczenia klinicznego, ponieważ infekcje z gorączką nieznanego pochodzenia występowały podobnie często w obu analizowanych grupach.

Wyniki opracowań wtórnych potwierdziły, że najczęstszymi obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były reakcje związane z infuzją rytuksymabu. Zwykle miały one charakter łagodny lub umiarkowany w nasileniu i były przejściowe. Z tego względu rytuksymab nie zwiększa znacząco toksyczności leczenia za pomocą chemioterapii

Leczenie podtrzymujące po co najmniej II linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe

Przedstawione przez podmiot odpowiedzialny analizy oszczędnie prezentują profil bezpieczeństwa. Dla przedmiotowego wskazania odnotowano jako najczęstsze działania niepożądane 3 i 4 stopień neutropenii i infekcji, które występowały u odpowiednio 11,5 i 9,7% chorych leczonych rytuksymabem oraz u 6 i 2,4% poddawanych obserwacji, przy czym tylko odnośnie infekcji różnica osiągnęła poziom istotności statystycznej.

Rytuksymab w monoterapii u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii

Zdarzenia niepożądane były widoczne głównie podczas pierwszego wlewu i dotyczyły uwolnienia cytokin lub zespołu uwalniania mediatorów chemicznych przebiegającego z gorączką, dreszczami, zaczerwienieniem, obrzękiem naczynioruchowym itp. Zdarzenia te występowały u >50% pacjentów. Wyżej wymienionym objawom towarzyszyły niedociśnienie tętnicze i skurcz oskrzeli u około 10% przypadków. Częstość występowania infekcji wynosiła 17% w czasie leczenia oraz 12% w okresie obserwacji. Żadna z infekcji nie została zakwalifikowana jako ciężka.

Ciężkie, w tym śmiertelne, reakcje związane z infuzją zgłoszono po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu pod koniec 1998 roku. Większość reakcji o wyniku śmiertelnym dotyczyła chorych leczonych z powodu innych, niż zarejestrowane, wskazań klinicznych. Zaobserwowano występowanie zespołu reakcji niepożądanych związanych z infuzją oraz sześć przypadków ciężkiej choroby skóry (pęcherzyca paraneoplastyczna, toksyczna martwica naskórka, liszajowate zapalenie skóry i liszaj płaski). Jednak związek przyczynowo-skutkowy z rytuksymabem nie został ustalony.

Badania dodatkowe wskazały jako najczęściej obserwowane reakcje związane z infuzją: gorączka (38% pacjentów), dreszcze (35%), osłabienie (16%), nudności (11%) i bóle głowy (8%). Te reakcje miały miejsce najczęściej podczas pierwszej infuzji, a ich częstotliwość zmniejszała się radykalnie podczas kolejnych wlewów.

Leczenie chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 przy zastosowaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP

W wyniku wyszukiwania dowodów naukowych autorzy raportu zidentyfikowali 30 badań o niższej wiarygodności i 9 opracowań wtórnych, z których wynika, że rytuksymab jest skuteczny i dobrze tolerowany przez chorych na różne typy chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B, w różnym wieku i z różnym stanem zdrowia zarówno u osób starszych oraz w złym stanie ogólnym. Autorzy publikacji podkreślają istnienie korzystnego profilu bezpieczeństwa leku, zarówno stosowanego w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej oraz zwracają uwagę na możliwość łatwego podania w skojarzeniu z lekami cytotoksycznymi.

Efektywność kosztowa

Leczenie wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią.

Celem analizy była ocena efektywności ekonomicznej stosowania rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią CVP lub CHOP w porównaniu do chemioterapii CVP lub CHOP w I linii leczenia u chorych na FL w III-IV stopniu zaawansowania klinicznego. Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności oraz analizę kosztów efektywności z perspektywy płatnika publicznego w 26-cio letnim horyzoncie czasowym.

Dla R-CHOP vs CHOP koszt zyskanego roku życia wynosi ■ PLN/LYG (ang. *life year gain*), zaś koszt zyskanego roku życia skorygowanego jakością – ■ PLN/QALY (ang. *quality-adjusted life year*).

Dla R-CVP vs. CVP koszt zyskanego roku życia wynosi ■ PLN./LYG, zaś koszt zyskanego roku życia skorygowanego jakością – ■ PLN /QALY.

Analiza wrażliwości wykazała, że spośród testowanych wartości największy wpływ na wyniki ma długość horyzontu czasowego. Skrócenie horyzontu do 10 lat zwiększyło współczynnik ICUR (ang. *incremental cost-utility ratio*) do wartości ■ PLN/QALY (w przypadku porównania R-CHOP vs. CHOP) oraz do ■ PLN/QALY (R-CVP vs. CVP).

Leczenie podtrzymujące po co najmniej II linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe

Celem analizy było porównanie opłacalności stosowania rytuksymabu do obserwacji, w terapii podtrzymującej chorych na FL, w fazie nawrotu lub oporności na wcześniejsze leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne chemioterapią z lub bez rytuksymabu. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w dożywotnim horyzoncie czasowym, wykonując analizę kosztów użyteczności i kosztów efektywności.

Wykazano, że koszt inkrementalny związany z leczeniem podtrzymującym chorych na chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na II linię leczenia indukcyjnego, wyniósł ■ PLN. Efektem zastosowania w tej grupie chorych rytuksymabu jest uzyskanie dodatkowo 0,575 QALY oraz 0,691 LYG. ICUR wyniósł około ■ PLN/ QALY, zaś ICER około ■ PLN/LYG.

Rytuksymab w monoterapii u chorych na niezłośliwe chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii

Wykonano raport skrócony zawierający analizę kliniczną przygotowaną na podstawie przeglądu systematycznego, opracowanie zagadnień ekonomicznych i skróconą analizą wpływu na budżet. W toku wyszukiwania dowodów naukowych nie odnaleziono publikacji oceniających pod względem ekonomicznym zastosowania ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Korzystano z danych Narodowego Funduszu Zdrowia.

Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia nr 10/2012/DGL z dnia 15 lutego 2012 r., wycena punktowa rytuksymabu wynosi ■ za mg, (■). Zatem koszt 1mg rytuksymabu to ■ zł.

Według zapisów programu zdrowotnego, dawka rytuksymabu wynosi 375mg/m², przy czym u pacjentów poddawanych monoterapii podaje się 4 dawki w odstępach tygodniowych, przez 4 kolejne tygodnie. Na podstawie przyjętej powierzchni ciała przeciętnego pacjenta na poziomie 1,81m², zakładając podanie maksymalnej ilości dawek dopuszczonych w TPZ (4 dawki), koszt substancji wynosi około ■ PLN. Do całkowitych kosztów leczenia pacjenta należy doliczyć ponadto: koszty hospitalizacji związanej z wykonaniem programu (wycena punktowa: ■ pkt, koszt jednostkowy = ■ PLN); koszt oceny skuteczność (wycena punktowa: ■ pkt., koszt jednostkowy = ok. ■ PLN); koszty hospitalizacji związanej z wykonaniem programu w trybie jednodniowym (wycena punktowa: ■ pkt., koszt jednostkowy = ■ PLN).

W związku z brakiem danych na temat długości hospitalizacji przeciętnego pacjenta związanej z wykonaniem programu nie jest możliwe oszacowanie kosztów całkowitych z nią związanych. Zakładając podanie maksymalnej ilości dawek rytuksymabu dopuszczonych w ramach realizacji programu, koszty minimalne leczenia pacjenta w rozpatrywanym wskazaniu wynoszą około ■ PLN (koszty substancji aktywnej + ryczałt za diagnostykę).

Leczenie chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 przy zastosowaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika w 30-letnim horyzoncie czasowym. Analiza kosztów-efektywności wykazała, że wartość współczynnika ICER w populacji chorych na DLBCL w wyniku zastosowania schematu R-CHOP w porównaniu z chemioterapią CHOP wynosi: około ■ PLN dla pacjenta poniżej 60. roku życia oraz ■ PLN dla pacjenta powyżej 60. roku życia.

Analiza kosztów-użyteczności wykazała, że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w analizowanej populacji w wyniku zastosowania schematu R-CHOP, w porównaniu z chemioterapią CHOP, wynosi około ■ PLN dla pacjenta poniżej 60. roku życia oraz ■ PLN dla pacjenta powyżej 60. roku życia.

Wpływ na budżet płatnika

Leczenie wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią.

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego, w trzyletnim horyzoncie czasowym, dla populacji ■ pacjentów w pierwszym roku oraz ■ w latach kolejnych, dla scenariusz istniejącego (kontynuacja finansowania rytuksymabu w ramach programu zdrowotnego) oraz scenariusza alternatywnego (finansowanie rytuksymabu w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii).

Koszt realizacji scenariusza istniejącego w kolejnych latach horyzontu oszacowano na poziomie: ■, ■ oraz ■ PLN.

Koszt realizacji scenariusza alternatywnego odpowiednio: ■, ■ oraz ■ PLN.

Koszty inkrementalne wynikają z różnicy kosztów podania leczenia w ramach programu a kosztów podania rozliczanego w ramach katalogu substancji czynnych i wyniosłyby odpowiednio: ■, ■ oraz ■ PLN w kolejnych latach.

W wariantcie alternatywnym analizy założono zaprzestanie finansowania terapii rytuksymabem ze środków publicznych w ramach I linii leczenia chorych na chłoniaka grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania klinicznego. Wykazano, że koszty roczne w scenariuszu alternatywnym są niższe od kosztów rocznych w scenariuszu istniejącym (refundacja rytuksymabu w ramach programu) o ■ PLN w 1 roku, ■ zł. w 2 roku oraz ■ PLN. w 3 roku.

Leczenie podtrzymujące po co najmniej II linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego w trzyletnim horyzoncie czasowym dla populacji w wariantcie prawdopodobnym: ■ pacjentów w roku pierwszym oraz ■ w latach kolejnych; w wariantcie minimalnym: ■ pacjentów w roku pierwszym, w kolejnych ■; w wariantcie maksymalnym: ■ pacjentów w roku pierwszym, w kolejnych ■.

Scenariusz istniejący to kontynuacja finansowania terapii podtrzymującej rytuksymabem ze środków publicznych w ramach programu zdrowotnego; scenariusz nowy zakłada, że rytuksymab nie jest finansowany ze środków publicznych w terapii podtrzymującej (chorzy poddawani są jedynie obserwacji).

W analizie podmiotu wykazano, że kontynuacja finansowania produktu MabThera® w leczeniu podtrzymującym chłoniaków grudkowych u chorych, u których uzyskano odpowiedź na co najmniej II linię terapii indukcyjnej w porównaniu do braku finansowania tego leku wiąże się z większymi wydatkami płatnika publicznego w I roku finansowania o wartość: ■ PLN, w II roku o ■ PLN oraz o ■ PLN w roku III.

Rytuksymab w monoterapii u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii

Na podstawie dostępnych danych liczbowych z Narodowego Funduszu Zdrowia nie można wnioskować, ilu pacjentów cierpiących na chłoniaka grudkowego, zgodnie z kodem C82, otrzymało rytuksymab w rozpatrywanym wskazaniu oraz jakie wiązały się z tym koszty, nie było zatem możliwe przygotowanie analizy wpływu na system ochrony zdrowia.

Leczenie chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 przy zastosowaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika dla 3-letniego horyzontu czasowego i populacji: w wariancie prawdopodobnym: ■■■ pacjentów w roku pierwszym oraz ■■■ w latach kolejnych; wariantcie minimalnym: ■■■ pacjentów w roku pierwszym, w kolejnych ■■■; wariantcie maksymalnym: ■■■ pacjentów w roku pierwszym, w kolejnych ■■■, dla scenariusza istniejącego (kontynuacji finansowania rytuksymabu w ramach programu zdrowotnego i scenariusza nowego, zakładającego, że rytuksymab zostaje włączony do Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.

Koszty całkowite, dla populacji w wariancie prawdopodobnym, z tytułu realizacji scenariusza nowego (finansowanie rytuksymabu w ramach Katalogu chemioterapii) wyniosły odpowiednio około ■■■ oraz ■■■ PLN w kolejnych trzech latach analizy, a z tytułu scenariusza istniejącego (finansowanie rytuksymabu w ramach programu zdrowotnego): ■■■ PLN.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Leczenie wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania, przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią, uzyskało pozytywne rekomendacje kliniczne ze strony: National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2011); European Society for Medical Oncology (ESMO, 2010); Polska Unia Onkologii (PUO, 2009); Alberta Health Services (AHS, 2009); Prescrire, 2007; King Faisal Specialist Hospital & Research Centre (KFSHRC, Arabia Saudyjska 2007); Italian Society of Hematology (ISH, 2005).

Leczenie podtrzymujące po co najmniej II linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) uzyskało pozytywne rekomendacje kliniczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2011; European Society for Medical Oncology (ESMO 2010); National Institute for Clinical Excellence (NICE 2010).

Stosowanie rytuksymabu w monoterapii u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania, w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii, jest rekomendowane przez Polską Unię Onkologii (2009). European Society for Medical Oncology (2010) rekomenduje rytuksymab w monoterapii w przypadku pacjentów małego ryzyka lub z przeciwwskazaniami dla intensywniejszej immunochemioterapii. W opinii National Institute for Clinical Excellence (NICE, 2010) monoterapia rytuksymabem, zgodnie z ChPL, jest zalecana w leczeniu osób z nawrotowym lub opornym FL stadium III lub IV, gdy wszystkie alternatywne możliwości leczenia zostały wyczerpane.

W leczeniu pierwszej linii chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B Polska Grupa Badawcza Chłoniaków, Polska Unia Onkologii oraz Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów rekomendują stosowanie immunochemioterapii R-CHOP.

Podobnie wytyczne praktyki klinicznej organizacji: European Society for Medical Oncology, (Merseyside and Cheshire Cancer Network (MCCN), West of Scotland Cancer Network (WSCN), Italian Society of Hematology (ISH), Spanish Society of Medical Oncology (SEOM), National

Comprehensive Cancer Network (NCCN), American Cancer Society (ACS), National Cancer Institute (NCI), Alberta Health Services w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B wskazują immunochemioterapię w postaci skojarzenia przeciwciała monoklonalnego anty-CD20 (rytuksymab) oraz chemioterapii CHOP (cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) jako rekomendowaną.

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Leczenie wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania przy wykorzystaniu produktu leczniczego Mabthera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią uzyskało pozytywne rekomendacje finansowe następujących instytucji: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH 2010); National Institute for Clinical Excellence (2009, 2006); Haute Autorité de Santé (HAS 2008); Scottish Medicines Consortium (SMC 2008, 2004); Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2006); Cancer Care Ontario (CCO 2006).

Leczenie podtrzymujące po co najmniej II linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) uzyskało pozytywne rekomendacje finansowe National Institute for Clinical Excellence (2010); Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2006).

Haute Autorité de Santé (HAS2008) rekomenduje rytuksymab w monoterapii, w przypadku chorych z chłoniakiem grudkowym w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania opornych na chemioterapię albo z drugą lub kolejną wznową po chemioterapii, a National Institute for Clinical Excellence, 2010 rekomenduje powyższe, jeśli inne formy leczenia nie przyniosły efektu.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH, 2010) rekomenduje finansowanie rytuksymabu w monoterapii w drugiej linii w przypadku wznowy lub oporności na leczenie.

Cancer Care Ontario (CCO), 2006 uważa, że rytuksymab stosowany w monoterapii leczenia chłoniaka posiada korzystny profil skuteczności i toksyczności.

Produkt leczniczy MabThera® (rytuksymab) podawany w skojarzeniu z chemioterapią CHOP jest rekomendowany w terapii wcześniej nieleczonych chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 przez Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC, 2006); Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH, 2010), Scottish Medicines Consortium (SMC, 2003), natomiast The National Institute for Health and Clinical Excellence (2003) – Wielka Brytania rekomenduje rytuksymab podawany w skojarzeniu z chemioterapią CHOP w leczeniu pierwszej linii chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 w 2, 3 lub 4 stopniu zaawansowania klinicznego u chorych, u których można zastosować chemioterapię CHOP. Efektywności klinicznej i kosztowej rytuksymabu w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B w I stopniu klinicznego zaawansowania dotychczas nie ustalono.

Agencje, które nie poddawały ocenie zasadności finansowania produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) podawanego w skojarzeniu z chemioterapią CHOP w analizowanym wskazaniu: Haute Autorité de Santé – Francja; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – Niemcy; All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG); Swedish Council on Technology Assessment In Health Care (SBU).

Finansowanie ze środków publicznych

Zgodnie z informacjami otrzymanymi od podmiotu odpowiedzialnego rytuksymab we wskazaniu chłoniak grudkowy:

- Leczenie podtrzymujące - jest finansowany ze środków publicznych w: Austrii, Belgii, Czechach, Danii, Estonii, Finlandii, Francji, Grecji, Hiszpanii, Holandii, Irlandii, na Litwie, w Luksemburgu, na Łotwie, w Niemczech, Norwegii, Portugalii, Rumunii, Słowacji, Słowenii, Szwajcarii, Szwecji, na Węgrzech, w Wielkiej Brytanii i we Włoszech;
- Leczenie chorych z nawrotem choroby i chorych, u których wystąpiła oporność na leczenie - finansowane jest ze środków publicznych w powyższych krajach z wyjątkiem Norwegii, Rumunii i Słowacji, co do których brak jest danych;

- Leczenie chorych uprzednio nieleczonych jest finansowane ze środków publicznych w wymienionych wyżej krajach z wyjątkiem Estonii, Hiszpanii i Włoch, co do których brak jest danych.

Zgodnie z informacjami otrzymanymi od podmiotu odpowiedzialnego, rytuksymab we wskazaniu leczenia chłoniaków rozlanego jest finansowany ze środków publicznych w: Austrii, Belgii, Czechach, Danii, Estonii, Finlandii, Francji, Grecji, Hiszpanii, Holandii, Irlandii, na Litwie, w Luksemburgu, na Łotwie, w Niemczech, Norwegii, Portugalii, Rumunii, Słowacji, Słowenii, Szwajcarii, Szwecji, na Węgrzech, w Wielkiej Brytanii i we Włoszech.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21 grudnia 2009 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-460-8365-161/GB/11) oraz pism z dnia 1 grudnia 2011 r. (znak pisma: MZ-PLA-460-12508-21/GB/11), 28 grudnia 2011 r. (znak pisma: MZ-PLA-460-12508-27/GB/11) oraz 21 lutego 2012 r. (znak pisma: MZ-PLA-460-12508-35/GB/12), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymabum (MabThera®) na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych, po przedstawieniu w pismach Prezesa Agencji (znaki pism: AOTM/337/OT/073/25/11/AgB oraz AOTM/773/OT/073/1/12/AgB) Ministrowi Zdrowia możliwości przygotowania odrębnych rekomendacji Prezesa Agencji oraz po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 9/2012 z dnia 27 lutego 2012 r. w zakresie zmiany sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (Mabthera®)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 9/2012 z dnia 27 lutego 2012 r. w zakresie zmiany sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (Mabthera®)”
2. Raport AOTM-OT-0447. Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) – leczenie podtrzymujące po co najmniej II linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.
3. Raport AOTM-OT-0448- Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) - leczenie chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 przy zastosowaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.
4. Aneks do raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej: Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) - leczenie chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 przy zastosowaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP
5. Raport AOTM-OT-0449. Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Mabthera (rytuksymab) – rytuksymab w monoterapii u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.
6. Raport AOTM-OT-0291. Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Mabthera® (rytuksymab) – leczenie wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania przy wykorzystaniu produktu leczniczego Mabthera (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.
7. Charakterystyka produktu leczniczego.