



Rekomendacja nr 19/2012
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
z dnia 28 maja 2012 r.
w zakresie usunięcia lub zmiany sposobu finansowania świadczenia
opieki zdrowotnej „Podanie rytuksymabu w leczeniu pacjentów
z chorobą Hodgkina” realizowanego w ramach programu
chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie rytuksymabu w leczeniu choroby Hodgkina”. Jednocześnie nie rekomenduje też zmiany jego sposobu finansowania.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej: „Podanie rytuksymabu w leczeniu choroby Hodgkina”. Rytuksymab (substancja czynna produktu leczniczego Mabthera®) jest przeciwciałem monoklonalnym anty CD20 zarejestrowanym we wskazaniu: leczenie chłoniaków nieziarniczych (NHL), reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) oraz przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL).

Zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną rytuksymab stosowany jest także w terapii choroby Hodgkina, poza obecnie obowiązującymi wskazaniami rejestracyjnymi i jest obecnie refundowany w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Badania nad potwierdzeniem klinicznej efektywności rytuksymabu w przedmiotowym wskazaniu nadal trwają. W Polsce populacja chorych leczonych rytuksymabem w przedmiotowym wskazaniu w ramach TPZ „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” jest stosunkowo niewielka, a koszty refundacji kształtują się w granicach 1 miliona złotych rocznie. Dalsze finansowanie produktu leczniczego Mabthera® w ramach programu chemioterapii niestandardowej pozwoli na zastosowanie leczenia w wyselekcjonowanej i wąskiej grupie chorych, dla których z różnych przyczyn medycznych nie ma innej opcji terapeutycznej.



Problem zdrowotny

Choroba Hodgkina (ang. *Hodgkin Lymphoma* – HL; *Hodgkin Disease*-HD), określana także jako chłoniak ziarniczny, ziarnica złośliwa, to grupa chorób nowotworowych wywodząca się tkanki limfoidalnej charakteryzująca się występowaniem w naciekach ziarnicznych komórek Reed-Sternberga (R-S) oraz komórek Hodgkina (H), którym towarzyszą komórki odczynowe (limfocyty, histiocyty, eozynofile, neutrofile, plazmocyty i fibroblasty). Choroba Hodgkina początkowo rozwija się głównie w obrębie węzłów chłonnych i ma tendencję do szerzenia się początkowo przez ciągłość na inne węzły chłonne, a w bardziej zaawansowanych stadiach drogą naczyń krwionośnych, wywołując zmiany w odległych strukturach limfatycznych i narządach wewnętrznych.

Etiologia choroby Hodgkina nie jest znana. Jako potencjalne czynniki chorobotwórcze brane są pod uwagę m.in.: zakażenie wirusem Epsteina-Barra (EBV), wirusem ludzkiej białaczki z komórek T (HTLV-I, HTLV-II), ludzkim wirusem herpes (HHV-6), wirusem cytomegalii (CMV), działanie promieniowania jonizującego, immunosupresja, predyspozycje genetyczne (ryzyko zachorowania u rodzeństwa tej samej płci jest zwiększone 10-krotnie, a u bliźniąt monozygotycznych ok. 100-krotnie, w porównaniu z bliźniętami dizygotycznymi i populacją ogólną). Sugeruje się, że powstanie nowotworowego klonu w HL może być konsekwencją utraty hamowania wzrostu komórek w wyniku inhibicji genu *p53*. Znaczenie w patogenezie HL mogą mieć także niektóre cytokiny wytwarzane przez komórki nowotworowe (IL-1, IL-2, TNF- α , IL-5), które nie tylko wpływają na charakter komórek odczynowych, ale także warunkują występowanie objawów klinicznych.

Chłoniak Hodgkina cechuje się wysoką wyleczalnością, jest to choroba o dużej chemio- i promieniowrażliwości. W Europie Zachodniej uzyskuje się ponad 80% 10-letnich przeżyć. W Polsce rocznie odnotowuje się w przybliżeniu 800 nowych zachorowań, co stanowi 0,8% wszystkich nowotworów i około 25% chłoniaków. Szczytową zachorowalność dla HL obserwuje się u ludzi w wieku 25-30 lat oraz między 50-55 rokiem życia. Wskaźniki zachorowalności (1/100 000 ludności) wynoszą dla mężczyzn 2,1 a dla kobiet 1,9. Wskaźniki umieralności wynoszą odpowiednio 1,1 u mężczyzn i 0,9 u kobiet.

W Polsce w ostatnich latach odnotowuje się tendencję spadkową liczby zgonów z rozpoznaniem chłoniaka Hodgkina. Według Krajowego Rejestru Nowotworów dla rozpoznania choroby Hodgkina (ICD-10: C81) liczba ta wahała się od około 400 przypadków w 2000 roku do nieco ponad 200 w 2009.

Na obraz kliniczny choroby składają się:

- Objawy ogólne, nieswoiste – tzw. objawy typu B (u w przybliżeniu 30% chorych): utrata masy ciała o około 10% w ciągu ostatnich 6 miesięcy; utrzymująca się dłużej niż 2 tygodnie gorączka powyżej 38°C bez współistnienia zakażenia, wzmożona potliwość w nocy, znaczne osłabienie, nadmierna męczliwość uniemożliwiająca wykonywanie pracy lub codziennych czynności, świąd skóry, nietolerancja alkoholu (ból węzłów chłonnych po wypiciu);
- Powiększenie węzłów chłonnych (u 95% chorych). Węzły są niebolesne, a ich powiększenie nie cofa się pod dotykiem. Najczęściej zajęte są węzły powyżej przepony (szyjne w 60-80% przypadków, pachowe i śródpiersia w 5-20%), rzadziej poniżej (pachwinowe i zaotrzewnowe w 10%). Przy zajętych węzłach chłonnych szyjnych i nadobojczykowych po stronie lewej lub obustronnie w 50% przypadków zajęte są też węzły poniżej przepony, natomiast przy zajętych węzłach chłonnych po stronie prawej odsetek ten wynosi tylko 7%;
- Objawy związane z powiększeniem węzłów chłonnych w śródpiersiu, występuje duszność, kaszel, a w skrajnych przypadkach zespół żyły głównej górnej; w przestrzeni zaotrzewnowej dyskomfort w jamie brzusznej, trudności w oddawaniu moczu;

- Zmiany pozawęzłowe dotyczą powiększenie śledziony i wątroby. Przy zajęciu śledziony w 30% przypadków współistnieją zmiany ziarnicze w wątrobie, a zajęciu wątroby towarzyszą zmiany w węzłach okołoaortalnych. Zmiany ziarnicze poza układem chłonnym mogą występować w kościach (u 10-30% chorych), nerkach (13%), macicy (10%), jajnikach (5%), pęcherzu moczowym (5%), skórze (4%), w ośrodkowym układzie nerwowym (2%), jądrach (0,5%). Rzadko dochodzi do zajęcia pierścienia Waldeyera.

W Polsce występują pewne rozbieżności w stosowaniu klasyfikacji ICD10 opisującej chorobę Hodgkina (HL) w porównaniu do klasyfikacji stosowanej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO). Zgodnie z polskim kodem ICD10: C81 chłoniak Hodgkina nie obejmuje rozpoznania C81.4: HL bogatego w limfocyty (ang. *lymphocyte-rich classical HL - LRCHL*), inaczej jest też zdefiniowany kod C81.7: inna choroba Hodgkina w edycji polskiej, inny klasyczny chłoniak Hodgkina w edycji WHO. Pozostałe rozpoznania to: C81.0-Przewaga limfocytów; C81.1-Stwardnienie guzkowe; C81.2-Mieszanokomórkowa; C81.3-Zmniejszenie limfocytów; C81.7-Inna choroba Hodgkina; C81.9-Choroba Hodgkina, nieokreślona. Klasyczny podział ICD 10 wg WHO obejmuje: C81 Hodgkin lymphoma (*cHL*); C81.0 Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (*HL - NLPHL*); C81.1 Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma (*HL- NSCHL*); C81.2 Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma (*HL - MCCHL*); C81.3 Lymphocytic depletion classical Hodgkin lymphoma (*HL - LDCHL*); C81.4 Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma (*HL - LRCHL*), Excl.: Lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (C81.0); C81.7 Other classical Hodgkin lymphoma; Classic Hodgkin lymphoma, type not specified; C81.9 Hodgkin lymphoma, unspecified.

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

- stadium I – zajęcie jednej grupy węzłów chłonnych lub ograniczone zajęcie 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 po obu stronach przepony, czemu towarzyszyć może jednoogniskowe zajęcie narządu pozalimfatycznego (IIIE) lub zajęcie śledziony (IIIS) lub też jednoogniskowe zajęcie narządu pozalimfatycznego i zajęcie śledziony (IIIES);
- stadium IV - rozlane lub rozsiane zajęcie jednego lub więcej narządów pozalimfatycznych, niezależnie od stanu węzłów lub ograniczonego zajęcia narządu pozalimfatycznego z zajęciem odległych węzłów chłonnych.

Klasyfikacja stopnia zaawansowania zawiera również występowanie objawów systemowych (ogólnych) chłoniaka Hodgkina: litera B-występują, litera A-brak.

Uzupełnienie oceny stadium klinicznego zaawansowania choroby stanowi określenie wydolności narządów krytycznych (serce, płuca, nerki, wątroba), ze względu na działania niepożądane leków i promieniowania jonizującego stosowanych w leczeniu².

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Podstawą rozpoznania choroby Hodgkina (HL) jest badanie histologiczne i immunohistochemiczne węzła chłonnego lub wycinka innej zajętej tkanki w celu określenia typu wg klasyfikacji WHO.

Postać klasyczna HL występuje częściej u płci męskiej powyżej 35 roku życia. Zwykle nie występują objawy ogólne, choroba szerzy się na przyległe grupy węzłów chłonnych i może ulegać histologicznej progresji.

Postać HL nieklasyczna, guzkowa z przewagą limfocytów stanowi kilka procent przypadków HL, i w 70% występuje głównie u młodych mężczyzn, lokalizuje się w węzłach chłonnych obwodowych. Choroba przebiega zwykle bardzo powoli, przez wiele lat nie dając klinicznej progresji. Wznowy, które powstają w sposób nieciągły z ogniska pierwotnego, łatwo poddają się leczeniu. HL nieklasyczna często współistnieje z chłoniakiem nieziarnicznym z komórek B.

W HL dodatkowo wykonuje się diagnostykę pomocniczą polegającą na wykonaniu badania laryngologicznego z oceną jamy nosowej i gardła, stomatologicznego - przeprowadzonego na 10-14 dni przed rozpoczęciem chemo- lub radioterapii, wykonuje się badania laboratoryjne krwi i moczu, badania obrazowe (RTG, tomografia komputerowa, PET), USG jamy brzusznej, trepanobiopsję szpiku z talerza biodrowego, scyntyografię kości, badanie czynności serca (EKG i echokardiografia), badanie wydolności płuc (spirometria).

U pacjentów cierpiących na HL klasyfikacja Ann Arbor jest często łączona z oceną pod kątem czynników prognostycznych, które podzielono na 3 grupy: wczesny stopień korzystny (stopień I-II bez czynników niekorzystnych), wczesny stopień niekorzystny (stopień I-II z którymś z czynników niekorzystnych, takich jak duży guz śródpiersia, objawy B, liczne lokalizacje choroby) oraz zaawansowany stopień choroby (stopnie III-IV).

Celem prowadzonej terapii w HL jest uzyskanie wyleczenia lub całkowitej remisji w jak najkrótszym czasie. Cel ten można osiągnąć stosując radioterapię, chemioterapię bądź najczęściej łącząc te dwie metody. Wybór metody leczenia zależy od stopnia zaawansowania klinicznego i obecności czynników rokowniczych. Podstawową leczeniu systemowego HL jest chemioterapia w schemacie ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, dakarbazyna, winblastyna) skojarzona lub nie w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego. U chorych w starszym wieku ze współistniejącymi chorobami układu krążenia lub układu oddechowego stosuje się program MOPP (chlormetyna, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon). W programach drugiego rzutu stosuje się cykle chemioterapii konwencjonalnej. Zakwalifikowanie chorego do chemioterapii radykalnej nie wyklucza możliwości zastosowania ograniczonej radioterapii jako leczenia uzupełniającego w przypadku niecałkowitej regresji. Schematy leczenia II rzutu oparte są o: CN3OP, ESHAP, DHAP, ICE, IGEV.

W przebiegu chłoniaka Hodgkina wyróżnia się zarazem oporność pierwotną - brak całkowitej remisji (CR) w odpowiedzi na leczenie oraz wznowy: wczesną do 12 miesięcy od CR i późną po 12 miesiącach od CR. Większość wznów HL występuje w pierwszych 2-3 latach po leczeniu pierwotnym. Nawrót HL występuje u 15-20% pacjentów w stopniach I-II, a u 35-40% chorych w stopniach III-IV. Konieczna jest weryfikacja histopatologiczna wznowy i ponowne wykonanie badań w celu określenia jej zasięgu.

Należy dążyć do zaplanowania leczenia maksymalnie radykalnego, szczególnie w przypadkach pierwszej wznowy, gdyż w wielu sytuacjach możliwe jest osiągnięcie całkowitego wyleczenia. W przypadku progresji pierwotnej lub we wczesnych wznowach stosuje się chemioterapię wysokodawkową wspomaganą autologicznym przeszczepem komórek krwiotwórczych. W przypadku wznowy po 12 miesiącach od leczenia pierwotnego można rozważyć zastosowanie ponownie tego samego programu chemioterapii. Po zastosowaniu chemioterapii konwencjonalnej II rzutu w przypadkach pierwotnej progresji HL uzyskiwane przeżycia chorych nie przekraczają 8 lat, natomiast dla wznów wczesnych i późnych całkowite przeżycia 20-letnie wynoszą odpowiednio 11% i 20%.

W przypadkach wznów po radioterapii u chorych w stadium I lub II przeżycia całkowite po zastosowaniu chemioterapii konwencjonalnej wynoszą 50-70%. Leczenie według programu ABVD daje około 50% wieloletnich bezobjawowych przeżyć. W leczeniu stosuje się chemioterapię wysokodawkową z przeszczepem autologicznym, programy BEACOPP (doksyrubicyna, cyklofosamid, etopozyd, bleomycyna, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon) i schematy II rzutu z immunoterapią (np. R-ICE) lub nowe leki cytostatyczne: winorelbina, idarubicyna, gemcytabina, ifosfamid z immunoterapią.

Immunoterapia znajduje zastosowanie zarówno w leczeniu I rzutu rzadkich postaci (NPLHL), jak i w zwalczaniu przetrwałych komórek nowotworowych opornych na zastosowane uprzednio intensywne schematy chemioterapii².

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: chłoniaki nieziarnicze (NHL), reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), przewlekła białaczka limfocytowa (PBL).

W omawianym wskazaniu lek finansowany jest w ramach TPZ „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”², a także może być refundowany w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii oraz TPZ „Leczenie chłoniaków złośliwych”².

Efektywność kliniczna

Najczęściej stosowaną immunoterapią jest immunoterapia bierna przeciwciałami monoklonalnymi ukierunkowanymi na komórki nowotworowe. Wykazano skuteczność kliniczną przeciwciała monoklonalnego anti-CD20 (rytuksymab) w postaci LP chłoniaka Hodgkina, w którym komórki Hodgkina (H) i Reed-Sternberga (RS) wykazują ekspresję antygeny CD20. Ekspresja CD20 w postaciach klasycznych HL sięga 15-30% przypadków.

We wszystkich badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej wspólnymi, głównymi punktami końcowymi były: ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), całkowita remisja (CR), całkowita odpowiedź niepotwierdzona (CRu) oraz częściowa odpowiedź/remisja (PR).

Wyniki z zastosowania rytuksymabu w monoterapii w dawce 375 mg/m² przez 4 kolejne tygodnie przedstawiają poniższe badania kliniczne.

W badaniu Eichenauer 2011 (Niemiecka Grupa Leczenia HL) wzięli udział pacjenci w stopniu zaawansowania IA LPHL bez czynników ryzyka w I linii leczenia.

W analizie uwzględniono 28 pacjentów, mediana wieku wynosiła 40 lat. Podczas ostatniej oceny odpowiedzi na terapię, po 4 tygodniach od zakończenia leczenia rytuksymabem, 24 pacjentów wykazało CR/CRu, co stanowi 85,7%. U 4 pacjentów (14,3%) zaobserwowano częściową odpowiedź/remisję (PR), a ogólna odpowiedź ORR wyniosła 100%. Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 43 miesiące, wszyscy pacjenci żyli. Siedmiu pacjentów (25%) wykazało nawrót, natomiast 2 chorych rozwinęło wtórne guzy lite. Nawroty potwierdzone były biopsją i występowały w miejscach wcześniej zajętych, oprócz jednego pacjenta, który miał chorobę w II stadium.

W badaniu Ekstrand 2003 uczestniczyło 22 pacjentów ze stwierdzonym LPHL uprzednio nieleczonych (12 pacjentów) oraz nawrotami choroby po wcześniej przebytych terapiach (10 pacjentów). Mediana czasu od zdiagnozowania choroby do badania dla pacjentów z nawrotem wynosiła 11,9 roku (zakres 1-33 lata), natomiast mediana długości trwania ostatniej remisji wynosiła 9 lat (zakres 0,4-27 lat). Dla pacjentów wcześniej nieleczonych mediana czasu od diagnozy do rozpoczęcia leczenia wynosiła 3 miesiące (zakres 1,8-7,5 miesiąca). Oceniono odpowiedź na leczenie u wszystkich 22 pacjentów. Wyniki punktów końcowych kształtowały się następująco: ORR wyniosło 100%, 9 pacjentów (41%) osiągnęło CR, 1 pacjent (5%) CRu, a pozostałych 12 pacjentów (54%) PR. Dla wszystkich pacjentów najlepsza odpowiedź była rejestrowana w 3 miesiące po zakończeniu leczenia.

W czasie trwania badania (mediana follow-up równa 13 miesięcy; zakres 3-32 miesiące) 9 pacjentów (41%) odnotowało nawrót choroby, mediana czasu do nawrotu wyniosła 9 miesięcy, w 8 przypadkach nawrót choroby pojawił się w miejscu wcześniej zajęty przez chłoniaka. Jakość odpowiedzi na rytuksymab korelowała z możliwością nawrotu. W czasie obserwacji zanotowano nawroty choroby u 2 na 10 pacjentów z CR/CRu w porównaniu do 7 na 12 w grupie PR (p=0,0686). Nie odnotowano żadnego nawrotu w okresie 6 miesięcy od zakończenia badania, zaś prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu choroby w okresie 10,2 miesięcy wynosiło 52% (± SE 13%). Nie stwierdzono zgonów w czasie obserwacji pacjentów, a całkowity czas przeżycia(OS) w okresie obserwacji wyniósł 100%.

Badanie *Rehwald 2003; Schulz 2008* (z 7-letnim follow-up) objęło pacjentów z LPHL po pierwszej lub kolejnej wznowie, lub w stanie progresji choroby, po co najmniej jednej przebytej terapii, gdzie przynajmniej 30% komórek guza wykazywało ekspresję antygenu CD20. Do prób klinicznych włączono 21 pacjentów z LPHL, jednakże diagnoza LPHL potwierdzona przez patologa miała miejsce w 15 przypadkach (71%), pozostali pacjenci zostali wykluczeni z oceny odpowiedzi na leczenie.

Mediana czasu od pierwszej diagnozy wynosiła 12 lat (zakres 0,5-21 lat). W czasie włączania do badania mediana ilości nawrotów wynosiła 2 (zakres 1-3). U 9 z 15 pacjentów (60%) stwierdzono stadium I/II, u pozostałych 6 (40%) stadium III/IV. ORR dla 15 analizowanych pacjentów wyniósł 94% (8 CR i 6 PR). Wszystkich 5 pacjentów w stadium I/II odpowiedziało na leczenie (CR wystąpiło u 56%; PR 44%). ORR dla pacjentów w stadium III/IV wyniosło 83%, CR 55% , PR 33%. Jeden pacjent z tej grupy nie wykazał odpowiedzi na leczenie (PD).

Drugą grupą pacjentów, która może odnieść korzyść z leczenia rytuksymabem, są chorzy z postacią klasyczną choroby Hodgkina (cHL), w fazie oporności na leczenie przy ekspresji CD20+, także w połączeniu z cytostatykami (gemcytabina, ifosfamid, oxaliplatyna i inne). Takie zastosowanie uzasadniły wyniki przeprowadzonych badań.

W Badaniu Younes 2003 rytuksymab podawano w dawce 375 mg/m² raz w tygodniu przez 6 kolejnych tygodni 22 pacjentom z nawracającym lub opornym na leczenie cHL po minimum dwóch wcześniejszych kursach leczenia, niezależnie od obecności CD20 na komórkach H/RS, potransplantacji szpiku lub komórek macierzystych lub niekwalifikowalnych do tych procedur, ze zmianą mierzalną i udowodnionym histologicznie cHL. Do oceny skuteczności terapii włączono pacjentów z histologicznie udokumentowanym stwardnieniem guzkowatym (HL- NSCHL). Mediana wieku pacjentów wyniosła 35 lat. Mediana ilości wcześniejszych terapii wynosiła 4 (zakres 2-12). 18 pacjentów (82%) przeszło przeszczep szpiku lub komórek macierzystych, natomiast 4 pozostałych pacjentów było niekwalifikowanych do tych procedur. W 9 przypadkach choroba ograniczała się do węzłów chłonnych i śledziony, a pozostałych 13 pacjentów miało zajęte węzły chłonne oraz zmiany pozawęzłowe. U 6 pacjentów wykazano ekspresję CD20 na komórkach H/RS, u 15 pacjentów nie wykryto tego antygenu, a w 1 przypadku nie udało się ustalić ekspresji CD20. Osiągnięte punkty końcowe kształtowały się następująco: ORR wyniosło 22%, 4 pacjentów (18%) wykazało PR, a jeden (4%) CR. Mediana trwania odpowiedzi wyniosła 7,8 miesiąca (zakres 3,3-14,9). U 8 pacjentów (36%) stwierdzono chorobę stabilną (SD). Gdy brano pod uwagę jedynie pacjentów CD20+, ORR wyniosło 33% (2 PR na 6 pacjentów, brak CR), natomiast u pacjentów CD20- ORR wyniosło 19% (2 PR oraz 1 CR wśród 16 pacjentów). W badaniu tym obserwowano remisje kliniczne tylko u pacjentów z chorobą ograniczoną do węzłów chłonnych i śledziony: 5 z 9 pacjentów (55%) z odpowiedziało na rytuksymab (4 PR, 1 – CR, wszyscy pacjenci wykazujący odpowiedź przeżyli wcześniejszą transplantację komórek), natomiast żaden z 13 pacjentów, którzy mieli zmiany pozawęzłowe, nie wykazał odpowiedzi (u 5 osób stwierdzono tylko stabilizację choroby).

W badaniu Oki 2007 wzięli udział pacjenci z nawracającym lub opornym na leczenie cHL po minimum dwóch wcześniejszych kursach leczenia, ze zmianą mierzalną i wskaźnikiem ECOG mniejszym lub równym 2. Rytuksymab stosowano w dawce 375 mg/m² raz w tygodniu, przez 6 tygodni w terapii skojarzonej z gemcytabiną podawaną w dawce 1250 mg/m² w 1 i 8 dniu 21-dniowego kursu. Do badania zakwalifikowano 33 pacjentów. Mediana wieku pacjentów wynosiła 32 lata (zakres 19-81 lat), 9% (3 pacjentów) było w wieku powyżej 60 lat. Przed rozpoczęciem badania wszyscy mieli zdiagnozowany cHL i przeżyli minimum 2 cykle leczenia, mediana ilości wcześniejszych terapii wynosiła 3 (zakres 2-7). Ocena histologiczna biopsji guzów wykazała postaci mieszane (ang. *mixed cellularity classica*; HL - MCCHL) w 2 przypadkach oraz stwardnienie guzkowe (ang. *nodular sclerosis classical HL- NSCHL*) w 29 przypadkach, pozostałe 2 przypadki oceniono jako cHL bez klasyfikacji z powodu rozległej nekrozy. U 15% pacjentów (5 przypadków) wykazano ekspresję antygenu CD20, u 82% pacjentów (27 przypadków) było CD20 negatywnych, natomiast w 1 przypadku nie udało się tego ocenić. Odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 16 pacjentów (48%), w tym u 5 wystąpiło CR/CRu (15%) a u 11 PR (33%). Odpowiedź obserwowano zarówno u pacjentów, którzy wcześniej przeszli autologiczny przeszczep komórek macierzystych (11 z 18 pacjentów, 61%) oraz u tych, którzy tego zabiegu nie przechodzili (5 z 15 pacjentów, 33%). U pacjentów po 3 i więcej kursach leczenia ORR kształtowało się na poziomie 42% (8 z 19 pacjentów), a u leczonych 4 i więcej ORR wyniosło 57% (8 z 14 pacjentów). Odpowiedź u pacjentów CD20+ wynosiła 40% (2 z 5 pacjentów), u pacjentów z CD20 - 52% (14 z 27 pacjentów).

Mediana czasu przeżycia wolnego od niepowodzenia leczenia (FFS) wyniosła 2,7 miesiąca (zakres 0,9-18,3 miesiąca). Długość FFS była podobna u pacjentów, którzy przeszli autologiczny przeszczep komórek macierzystych oraz u tych, którzy nie byli poddani tej procedurze (p=0,78), z medianą odpowiednio 3,6 i 2,3 miesiąca. Pacjenci odpowiadający na terapię wykazali medianę czasu trwania odpowiedzi na poziomie 3,7 miesiąca (zakres 0,4-16,9).

Przy ocenie włączonych do analizy badań klinicznych należy jednak zwrócić uwagę, iż badania te są badaniami II fazy, nie porównawczymi, jednoramiennymi, a więc nie można na ich podstawie jednoznacznie zinterpretować efektywności klinicznej ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Ograniczeniem w jednoznacznej ocenie skuteczności terapii rytuksymabem są dodatkowo: mało liczne populacje włączone do badań – od kilkunastu do około 50 osób; brak definicji punktów końcowych, w niektórych badaniach; dawka substancji leczniczej oraz schemat jej podawania nieoptymalizowany pod kątem leczenia chłoniaków Hodgkina; trudna do określenia homogeniczność włączonych do badań populacji; krótki okres obserwacji w badaniach, szczególnie nad pacjentami wcześniej nieleczonymi lub nowo zdiagnozowanymi; brak pełnej informacji na temat bezpieczeństwa, często przedstawianej w sposób skrótowy².

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego³ (CHPL), najczęstsze ciężkie działania niepożądane, typowe dla tej substancji, mogą występować na każdym etapie leczenia. Najistotniejsze z nich 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 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

Na dzień wydania rekomendacji nie odnaleziono informacji dotyczących efektywności kosztowej ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Na podstawie dostępnych danych liczbowych Departamentu Gospodarki Lekowej Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) obliczono, że w 2010 r. terapia rytuksymabem w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego świadczenia chemioterapii niestandardowej, według kodu ICD-10: C81 (wraz ze wszystkimi podpunktami) objęła 12 pacjentów, a koszty terapii wyniosły 1 416 tys. PLN.

W 2011 roku zakwalifikowano 6 pacjentów, których koszty leczenia oszacowano na 574 tys. PLN.

Bazując na dostępnych danych można założyć, że średnio 9 pacjentów było leczonych rocznie w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, a średnia wartość świadczeń wyniosła około 995 tys. PLN rocznie. Zatem można przypuszczać, że usunięcie świadczenia „Podanie rytuksymabu w leczeniu pacjentów z chorobą Hodgkina” z wykazu świadczeń gwarantowanych przyniesie oszczędność rocznie około 1 miliona PLN dla budżetu płatnika.

Należy przy tym pamiętać, że powyższe szacowania kosztów w rozpatrywanej sytuacji mogą być obciążone błędem, ze względu na specyfikę zasad TPZ „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” możliwe jest, że terapia jednego pacjenta mogła być rozliczana w dwóch latach, nie jest wiadome także, na jakich etapach choroby, w jakich schematach lek był podawany i jakie były tego konsekwencje finansowe wykraczające poza rozpatrywany TPZ (np. pacjent przyjął rytuksymab zamiast innej interwencji). Ponadto, zgodnie z obowiązującymi zasadami raportowania przez świadczeniodawców do NFZ wykonanych świadczeń, podmioty te mogą wprowadzić zmiany w przekazane dane do 5 lat po ich sprawozdaniu².

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2012

Rytuksymab w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią jest rekomendowany w leczeniu pacjentów z LPHL (ang. Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma – chłoniak Hodgkina z przewagą limfocytów) w stadium IB, IIB, III i IV choroby.

Rytuksymab (±radioterapia) może być stosowany na wszystkich etapach leczenia LPHL, tj. zarówno w terapii inicjującej, jak i w leczeniu choroby nawrotowej. Dopuszczalne jest jego stosowanie w monoterapii lub w skojarzeniu z najczęściej stosowanymi schematami chemioterapii:

- ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna);
- CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon);
- CVP (cyklofosfamid, tenipozyd, prednizon);
- EPOCH (cyklofosfamid, doksorubicyna, etopozyd, winkrystyna, prednizon).

U pacjentów z LPHL, u których wcześniej stosowano rytuksymab w monoterapii, należy rozważyć podtrzymanie rytuksymabem przez okres 2 lat.

European Society for Medical Oncology (ESMO), 2011

W przypadku nawrotowego LPHL zaleca się stosowanie rytuksymabu w monoterapii. Pacjenci z nawrotowym LPHL powinni otrzymywać bardziej agresywne leczenie możliwie skojarzone z rytuksymabem.²

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja Prezesa Agencji w przedmiocie usunięcia lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie rytuksymabu w leczeniu pacjentów z chorobą Hodgkina” realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 5 grudnia 2011 r. (znak pisma MZ-PLA-460-12509-64/GB/11) zgodnie z art. 31e ust. 2, 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.), oraz w nawiązaniu do pisma z dnia 5 marca 2012 r. (znak pisma: MZ-PLA-460-12508-40/GB/12) w sprawie ustalenia terminu wydania rekomendacji.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2012 z dnia 28 maja 2012 r. w sprawie zasadności usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie rytuksymabu w leczeniu choroby Hodgkina”.
2. Raport AOTM-OT-0431-19/2011 „Leczenie choroby Hodgkina przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab)”.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.