

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 32/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r.

w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania świadczenia MABTHERA (rytuksymab) we wskazaniu: leczenie chłoniaków nieziarniczych zaklasyfikowanych do kodu ICD10 C84”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia MABTHERA (rytuksymab) we wskazaniu: leczenie chłoniaków nieziarniczych zaklasyfikowanych do kodu ICD10 C84.

Uzasadnienie

Produkt leczniczy Mabthera (rytuksymab) to przeciwciało monoklonalne, które wiąże się swoiście z antygenem CD20. W chłoniakach T/NK zaliczanych do kodu ICD10 C84 ekspresja CD20 jest bardzo rzadka. Brak jest wiarygodnych badań klinicznych uzasadniających stosowanie rytuksymabu u chorych z chłoniakami T/NK.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej leczenia chłoniaków nieziarniczych zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C84 przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. Rozpatrywane wskazanie jest zastosowaniem off label.

Problem zdrowotny

Chłoniaki nieziarnicze (NHL) to nowotwory tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Cechą charakterystyczną NHL jest rozrost klonalny komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK).

Zgodnie z klasyfikacją WHO ICD-10 kod C84 „Mature T/NK-cell lymphomas” obejmuje:

- C84.0 Mycosis fungoides
- C84.1 Sézary disease
- C84.4 Peripheral T-cell lymphoma, not classified Incl.: Lennert’s lymphoma, Lymphoepithelioid lymphoma
- C84.5 Other mature T/NK-cell lymphomas

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

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

Swoistymi dla chłoniaków T-komórkowych markerami pozwalającymi na ocenę przynależności liniowej danego klonu chłoniakowego są markery pan-T: CD2, CD3, CD7. Nie jest takim markerem marker pan-B CD20, charakterystyczny dla chłoniaków B-komórkowych. Antygen CD20, z którym wiąże się rytuksymab, występuje jedynie atypowo na limfocytach T (w od 5 do 8% przypadków).

Opis ocenianego świadczenia

Grupa farmakoterapeutyczna oraz kod ATC: L01X C02, przeciwciało monoklonalne.

Produkt leczniczy Mabthera (rytuksymab), to przeciwciało monoklonalne, które wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. 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. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest ważne na czas nieokreślony.

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

Stosowanie Mabthery (rytuksymab) w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych zakwalifikowanych w klasyfikacji ICD-10 C84 nie jest zgodne z obecnie obowiązującym pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego. Jest stosowany w trybie off-label.

Alternatywne świadczenia

Alternatywą dla rytuksymabu w analizowanym wskazaniu są wszystkie metody leczenia nie zawierające rytuksymabu. Literatura wymienia najczęściej chemioterapię (głównie schemat CHOP oraz EPOCH), radioterapię i autologiczne przeszczepy szpiku kostnego oraz połączenie tych technik; chorzy niekwalifikujący się do tych terapii otrzymują opiekę paliatywną.

Skuteczność kliniczna

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

Odnalezione 2 opisy przypadków dotyczą atypowej sytuacji zdiagnozowania chłoniaków z komórek T z ekspresją antygeny CD20. Jak stwierdzono, z przeglądu literatury wynika, że częstość występowania ekspresji antygeny CD20 w przypadku chłoniaków z komórek T waha się w zakresie od 5 do 8% przypadków. Ekspresja CD20 zdarza się najczęściej w przypadku chłoniaka z obwodowych komórek T, ale nie jest ograniczona do tego konkretnego podtypu. W przypadku atypowej ekspresji antygenów stosowanie przeciwko nim przeciwciał monoklonalnych nakierowanych na cząsteczki wykazujące atypową ekspresję powinno być możliwe i skuteczne. Pomimo braku konkretnych dowodów naukowych potwierdzających skuteczność rytuksymabu w przypadku atypowej ekspresji cząsteczki CD20 przy zdiagnozowaniu chłoniaka z komórek T, można przypuszczać, iż rytuksymab powinien być w tej sytuacji skuteczny i mógłby poszerzyć asortyment dostępnych terapii. Konieczne jest jednak dalsze rejestrowanie i obserwowanie atypowej ekspresji antygeny CD20 w przypadku chłoniaków z komórek T oraz poszukiwanie najskuteczniejszej metody leczenia.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z aktualną ChPL, najczęstsze ciężkie działania niepożądane, jakie obserwowano u pacjentów cierpiących na chłoniaki nieziarnicze oraz przewlekłą białaczkę limfocytową po zastosowaniu rytuksymabu, obejmują: reakcje w wyniku podania wlewu (ogólnie, objawy sugerujące działania niepożądane związane z wlewem odnotowano u ponad 50 % pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych), choroby infekcyjne, reaktywacja patogenów (ogólnie, powikłania infekcyjne występowały u ok. 30-55 % pacjentów podczas badań klinicznych) oraz zaburzenia kardiologiczne.

Zgodnie z decyzją Komisji Europejskiej podmiot odpowiedzialny zobowiązany został do przeprowadzenia dodatkowych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania Mabthery w odniesieniu do m.in. przypadków neutropenii, PML (postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa), PRES (zespół odwracalnej tylnej encefalopatii) oraz przedłużonego obniżenia poziomu komórek B, infekcji oraz reakcji na infuzję.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Bazując na dostępnych danych można założyć, że rocznie w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów średnio 4 pacjentów z rozpoznaniem C84 było leczonych rytuksymabem, a średnia wartość świadczeń wyniosła około 52 tys. zł rocznie. Zatem można przypuszczać, że usunięcie świadczenia leczenia chłoniaków nieziarniczych zakwalifikowanych do kodu C84 przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) z ww. wykazu świadczeń gwarantowanych mogłoby przynieść roczne oszczędność w wysokości ok. 52 tys. zł dla budżetu płatnika.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia

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

Dodatkowe uwagi Rady

W kazuistycznych atypowych przypadkach obecności antygeny CD20 u chorych na chłoniaki zaliczane do kodu ICD10 C84 Rada proponuje utrzymać możliwość finansowania leczenia Rytuksymabem w ramach programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.

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

.....
[Redacted]
[Redacted]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych „Leczenie chłoniaków nieziarniczych zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C84 przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab)”, AOTM-OT-0450, czerwiec 2012 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. opinia eksperta przedstawiona podczas posiedzenia Rady w dniu 18.06.2012 r.