



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 33/2012 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 C85”

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmianę poziomu lub sposobu finansowania świadczenia MABTHERA (rytuksymab) we wskazaniu: leczenie chłoniaków nieziarniczych zaklasyfikowanych do kodu ICD10 C85.

Uzasadnienie

Do kodu C85 zalicza się inne i nieokreślone typy chłoniaków nieziarniczych. Badania dotyczące zastosowania w nich rytuksymabu są nieliczne, lecz dokumentują jego skuteczność kliniczną. Według zgodnej opinii ekspertów rytuksymab, jako lek o zasadniczym znaczeniu i wysokim wskaźniku terapeutycznym, powinien być dostępny dla wszystkich chorych na chłoniaki z komórek B wykazujących ekspresję antygenu CD20, u których występują wskazania do przeciwnowotworowego leczenia systemowego, niezależnie od stopnia zaawansowania i fazy leczenia oraz niezależnie od liczby, rodzaju i sposobu dawkowania innych leków i/lub metod leczniczych, które mogą być wskazane w danym przypadku ze względu na kontekst kliniczny, z wyjątkiem wykazanej oporności na leczenie zawierające to przeciwciało lub obecności ewentualnych przeciwwskazań medycznych.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej leczenie chłoniaków nieziarniczych zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C85 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.

Rytuksymab w leczeniu pacjentów zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C85 stanowi świadczenie gwarantowane – znajduje się w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U.09.140.1143 z późn. zm.).



Problem zdrowotny

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

Do kodu C85 – inne i nieokreślone typy chłoniaków nieziarniczych powinni być klasyfikowani pacjenci, u których występują trudności w diagnostyce różnicowej chłoniaka nieziarniczego. Na uwagę zwraca fakt pewnej rozbieżności między polską edycją ICD-10 a edycją WHO. W edycji WHO brak jest kodu C85.0: mięsak limfatyczny, natomiast w edycji polskiej brak jest kodu C85.2: Mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma (chłoniak pierwotny śródpiersia z dużych komórek linii B – ang. PMBCL).

W odniesieniu do chłoniaków nieziarniczych zakwalifikowanych do kodu C85, wg danych Krajowego Rejestru Nowotworów, w latach od 1999 do 2009 (stan na maj 2012 r.) stwierdzano od ok. 700 do 1100 zachorowań oraz od ok. 700 do ok. 900 zgonów rocznie.

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 nieziarniczych zakwalifikowanych w klasyfikacji ICD-10 C85 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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zgodnego z klasyfikacją WHO oraz dodatkowo dla rozpoznania mięsak limfatyczny, które występuje jedynie w polskiej klasyfikacji Systemu Rejestracji Systemów Kodowania i Klasyfikacji Statystyki Resortowej, w bazach Pubmed, Embase oraz The Cochrane Library odnaleziono jedno badanie porównawcze III fazy – RCT (Rieger 2010) oraz dwie analizy retrospektywne (Savage 2006, Novoselac 2007). Wszystkie badania odnosiły się pacjentów z PMBCL (ang. Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma).

Przy ocenie włączonych do analizy badań należy zwrócić uwagę na pewne ich ograniczenia: do badania Novoselac 2007 włączono bardzo małą populację – 10 pacjentów, dodatkowo nie podano kryteriów wykluczenia z badania, schematy leczenia nie były identyczne dla wszystkich pacjentów, nie wiadomo też, czy analiza dotyczy pacjentów wcześniej nieleczonych, czy po przebytych wcześniejszych terapiach; w analizie Savage 2006 jedynie 19 pacjentów leczonych było schematem z wykorzystaniem rytuksymabu, dodatkowo część osób poddawanych było radioterapii po zakończeniu chemioterapii, co mogło mieć wpływ na wyniki leczenia, publikacja nie podaje dokładnie schematów leczenia oraz dawkowania; w publikacji z RCT III fazy Rieger 2010: brak informacji na temat zaślepienia badania, stosunkowo niewielka populacja włączona do badania – 87 osób, krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu – niecałe 3 lata (mediana), brak szczegółów odnośnie kryteriów wykluczenia, dawkowania chemioterapeutyków i rytuksymabu oraz schematu obserwacji, odpowiedź na leczenie oceniana w trybie *per protocol*, a nie ITT. Żadna z włączonych do analizy publikacji nie podaje informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu.

Poniższe tabele prezentują wyniki jedynego odnalezionego RCT III fazy - Rieger 2010, ocenionego na 1 w 5-stopniowej skali Jadad; 87 pacjentów z PMBCL w wieku od 18 do 60 lat). Pacjenci podzieleni zostali na dwie grupy: CHOP oraz CHOP-R (z rytuksymabem), po odbytej chemio(immuno)terapii część z nich otrzymała IFRT (radioterapię ograniczonego obszaru) i/lub radioterapię.

Tab. 1. Odpowiedź na leczenie w badaniu MInT (Rieger 2010) przed radioterapią. Brak danych na temat istotności statystycznej wyników.

	CHOP N=43	CHOP – R N=44
CR/CRu (całkowita odpowiedź, całkowita odpowiedź niepotwierdzona)	14 (32,6%)	23 (52,3%)
PR (częściowa odpowiedź)	17 (39,5%)	14 (31,8%)
NC (brak zmian)	2 (4,7%)	4 (9,1%)
PD (choroba postępująca)	7 (16,3%)	0
Śmierć	0	1 (2,3%)
Brak danych	3 (7%)	2 (4,5%)

Tab. 2. Odpowiedź na leczenie po zakończeniu radioterapii. Wyniki istotne statystycznie pogrubione.

	CHOP (%) [95% CI] N=37	CHOP-R (%) [95% CI] N=40	Wszyscy (%) [95% CI] N=77	Wartość p
CR/CRu	20 (54,1%) [38,0 – 70,1]	32 (80%) [67,6 – 92,4]	52 (67,5%) [57,1 – 78,0]	0.015
PR	7 (18,9%)	4 (10%)	11 (14,3%)	b/d

	[6,3 – 31,5]	[0,7 – 19,3]	[6,5 – 22,1]	
NC	1 (2,7%) [0,0 – 7,9]	2 (5%) [0,0 – 11,8]	3 (3,9%) [0,0 – 8,2%]	b/d
PD	9 (24,3%) [10,5 – 38,2]	1 (2,5%) [0,0 – 7,3]	10 (13%) [5,5 – 20,5]	0.006
Śmierć	0	1 (2,5%)	1 (1,3%)	b/d

Mediana czasu obserwacji wyniosła 34 miesiące. Tabela poniżej przedstawia wartości 3-letniego EFS (czas do progresji choroby lub wystąpienia zdarzeń: postępująca choroba, brak CR/CRu, PR, brak zmian, nawrót po osiągnięciu CR/CRu, śmierć z jakiegokolwiek przyczyny, cokolwiek nastąpi pierwsze) oraz OS.

Tab. 3. 3-letni EFS oraz 3-letni OS (przeżycie całkowite) dla chorych na PMBCL wg badania MInT. Wyniki istotne statystycznie pogrubione.

	CHOP – R	CHOP	Wartość p
3- letni EFS	78% [95% CI 61%-88%]	52% [95% CI 35%-66%]	0,012
HR (współczynnik ryzyka)	0,3 [95% CI 0,1-0,8]		0,009
3-letni OS	88,5% [95% CI 71%-96%]	78,2% [95% CI 61%-88%]	0,16
HR	0,5 [95% CI 0,1-1,6]		0,219

Wyniki analizy wpływu poszczególnych schematów leczenia na 5-letnie przeżycie całkowite uzyskane w analizie retrospektywnej z publikacji Savage 2009 przedstawia tabela poniżej.

Tab. 4. 5-letni OS dla poszczególnych schematów leczenia.

Schemat leczenia (ilość pacjentów)	MACOPB/VACOPB (n=47)	CHOP (n=63)	CHOP-R (n=19)
5-letni OS	87%	71%	82%

Porównania w parach z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera wykazują istotne statystycznie różnice jedynie między schematem MACOPB/VACOPB a CHOP (p=0.016). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w 5-letnim OS pomiędzy schematami CHOP i CHOP-R ani pomiędzy CHOP-R i MACOPB/VACOPB.

Analiza retrospektywna Novoselac 2007 uwzględnia jedynie 10 pacjentów z PMBCL. Siedmiu pacjentów (70%) osiągnęło CR po zakończeniu terapii R-CHOP, dodatkowo 2 pacjentów (20%), którzy osiągnęli PR po zakończeniu terapii R-CHOP, osiągnęło CR po zakończeniu radioterapii. Jeden pacjent po zakończeniu chemio- i radioterapii nadal wykazywał oznaki choroby i został skierowany do przeszczepu komórek macierzystych. Badanie wykonane w 22 miesiące po zakończeniu terapii wykazało, że pacjent pozostawał w stanie CR. Mediana czasu obserwacji wyniosła 20 miesięcy (zakres 13-54).

Bezpieczeństwo stosowania

We włączonych do analizy publikacjach nie odnaleziono danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu.

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

Na podstawie danych liczbowych udostępnionych przez DGL NFZ można stwierdzić, iż w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów na leczenie 258 pacjentów zakwalifikowanych do kodu C85 wydatkowano w 2009 r. ok 4 990 tys. PLN, 396 pacjentów w roku 2010 – 7 733 tys. PLN, a 418 pacjentów w roku 2011 – 8 491 tys. PLN. Bazując na dostępnych danych można założyć, że rocznie w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów średnio 357 pacjentów z rozpoznaniem C85 było leczonych rytuksymabem, a średnia wartość świadczeń wyniosła około 7 071 tys. PLN. Zatem można przypuszczać, że usunięcie świadczenia leczenie chłoniaków nieziarniczych zakwalifikowanych do kodu C85 przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) z ww. wykazu świadczeń gwarantowanych przyniosłoby roczne oszczędności dla budżetu płatnika w wysokości ok. 7,1 mln PLN.

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

Finansowanie rytuksymabu we wskazaniu: leczenie chłoniaków nieziarniczych zaklasyfikowanych do kodu ICD10 C85 powinno dotyczyć wyłącznie chorych z udokumentowaną ekspresją antygenu CD20.

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

.....
[Redacted signature area]

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 nieziarnicznych zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C85 przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab)”, AOTM-OT-0451, czerwiec 2012 r.

1. Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie: opinia eksperta przedstawiona podczas posiedzenia Rady w dniu 18.06.2012 r., opinie ekspertów ujęte w raporcie AOTM-OT-0451.