

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 9/2012 z dnia 27 lutego 2012
w zakresie zmiany sposobu finansowania świadczenia
gwarantowanego „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy
wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (Mabthera®)”

Rada uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (Mabthera®)”

- 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.

Rada uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (Mabthera®)”:

- Leczenie wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania przy wykorzystaniu produktu leczniczego Mabthera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią.
- Leczenie podtrzymujące po co najmniej II linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe.
- 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.

Uwaga

Rada nie procedowała nad oceną Mabthera we wskazaniu: leczenie podtrzymujące po I linii terapii indukcyjnej, gdyż obecny Terapeutyczny Program Zdrowotny nie obejmuje tego wskazania.

Uzasadnienie

Lek nie ma udowodnionej skuteczności we wskazaniu: monoterapia 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. Lek jest skuteczny i kosztowo-efektywny w pozostałych z wyżej wymienionych wskazaniach.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (Mabthera®)” – na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych. Doprecyzowanie zlecenia zgodnie z dalszą korespondencją z MZ: „Leczenie wcześniej nieleczonych chorych na

nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania przy wykorzystaniu produktu leczniczego Mabthera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią”; „Leczenie podtrzymujące po co najmniej II linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe; „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”; „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”.

Problem zdrowotny

Chłoniaki nieziarnicze (NonHodgkin's Lymphoma) to nowotwory tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Stanowią one ok. 4-5% nowotworów złośliwych w Polsce, ale rzeczywista zapadalność w Polsce jest najprawdopodobniej większa, co wynika ze znacznego niedorejestrowania tych chorób. Na świecie częstość występowania chłoniaków rośnie o ok. 5% rocznie, zaś w Polsce o ok.9% i jest to jeden z największych wskaźników spośród wszystkich rodzajów nowotworów. Cechą charakterystyczną NHL jest rozrost klonalny komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK).

Klasyfikacja WHO z 2008 r. ta wskazuje na następujące kategorie chłoniaków nieziarnicznych:

- I. Nowotwory z komórek B
 - a. nowotwór komórki prekursorowej linii B
 - b. nowotwory dojrzałych komórek linii B, w tym **chłoniak grudkowy** (C82, FL) i chłoniak rozlany wielkokomórkowy linii B (C83, DLBCL)
- II. Nowotwory z komórek linii T i NK

Pierwotnym umiejscowieniem chłoniaków nieziarnicznych są najczęściej węzły chłonne. Przebieg kliniczny chłoniaków nieziarnicznych może być powolny, agresywny oraz bardzo agresywny. Chorzy na chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu, cechuje długi czas przeżycia (kilka-kilkanaście lat), natomiast w chłoniakach agresywnych lub bardzo agresywnych czas przeżycia jest zdecydowanie krótszy (miesiące lub tygodnie).

Ryzyko zachorowań rośnie wraz z wiekiem, osiągając szczyt w VII dekadzie życia (mediana 59-60 lat). Wyjątkiem są chłoniaki limfoblastyczne, które są najczęstszym typem u dzieci i młodych dorosłych. Według danych KRN w latach od 2005 do 2009 rocznie w Polsce rejestrowano średnio od ok. 220 do 300 przypadków zachorowań na chłoniaka grudkowego zgodnie z kodem C82, przy liczbie zgonów średnio 150 rocznie. Z kolei według tych samych danych w roku 2009 w Polsce rejestrowano średnio ok. 1432 przypadki zachorowań na chłoniaka rozlanego zgodnie z kodem C83.

Opis ocenianego świadczenia

- Produkt leczniczy **MabThera (rytuksymab)**, kod ATC:L01X C02, 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** po raz pierwszy został dopuszczony do obrotu w dniu 2 czerwca 1998 r. Zalecana dawka produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym wcześniej nieleczonych chorych z chłoniakiem grudkowym lub u chorych na

chłoniak grudkowy w fazie nawrotu lub oporności na leczenie wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała (p.c. przeciętnie to 1,81 m²) na cykl, przez nie więcej niż 8 cykli.

- Rytuksymab (**MabThera**) w leczeniu pacjentów chorych na FL i DLBCL stanowi świadczenie gwarantowane na podstawie Rozporządzenia MZ z dnia 31 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz. U. z 2009 r. nr 140, poz. 1148 z późn. zm.) (w załączniku w części I "Wykaz świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych oraz warunki ich realizacji"). Warunki realizacji świadczenia określa zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalnego w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne - "Leczenie chłoniaków złośliwych".
- W ramach tego 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 wznova po chemioterapii oraz pacjenci z potwierdzonym histologicznie chłoniakiem niezziarniczym rozlanym z dużych komórek B, z udokumentowaną w badaniu obecnością antygenu CD20 na powierzchni komórek chłoniaka.
- Według danych DGL NFZ z 2011 r., rocznie w ramach TPZ "Leczenie chłoniaków złośliwych" leczonych jest ok. 1800 pacjentów, a wartości wykonanych świadczeń wynoszą ok. 55 mln. zł.

Alternatywne świadczenia

Produkty chemioterapeutyczne (leki) w zestawie leczniczym takie jak cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon (**CHOP**) oraz cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon (**CVP**), które służyły jako komparatory dla MabThera.

Jest także możliwość zastosowania innych zestawów leczniczych leków przeciwnowotworowych w tym: **CHVP-IFN α** (cyklofosfamid, doksorubicyna, etopozyd, prednizon + interferon α), **MCP** (mitoksantron, chlorambucyl, prednizon), **CHOP-Bleo** (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon + bleomycyna), **CHOP-Bleo-IFN α** : (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon + bleomycyna + interferon α), **CNOP** (cyklofosfamid, mitoksantron, winkrystyna, prednizon), **FCM** (fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron), **FND** (fludarabina, mitoksantron, deksametazon), **COP** (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon), **FC** (fludarabina, cyklofosfamid), monoterapia (fludarabina, chlorambucyl, cyklofosfamid, kladrybina).

Skuteczność kliniczna

Lek jest skuteczny co wykazano w wielu badaniach klinicznych (w tym 4 randomizowane wśród 14): przedłużał przeżycie medialne (w niektórych podgrupach nawet dwukrotnie) jak również statystycznie istotnie zwiększał liczbę pacjentów, u których nastąpiło całkowite cofnięcie się choroby (CR). Przy monoterapii lek wydaje się wykazywać taką samą skuteczność w długim okresie stosowania u pacjentów, u których zazwyczaj brak jest reakcji na konwencjonalną chemioterapię. Nie jest jednak bardziej skuteczny u pacjentów z dużymi guzami > 5cm i 7 cm.

Bezpieczeństwo stosowania

Najczęstsze objawy niepożądane to: mielosupresja, neutropenia (11%), oraz różnorodnego charakteru infekcje: w tym infekcje dróg oddechowych; gorączka, dreszcze, zmęczenie, bóle pleców jak również zaburzenia żołądkowo-jelitowe,

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Na podstawie analiza krzywej akceptacji opłacalności terapii dla oceny obu schematów leczenia wynika, że przy obecnym progu opłacalności, wynoszącym około █████ zł za dodatkową jednostkę efektu, jest prawdopodobne, że schematy z zastosowaniem rytuksymabu (R-CVP i R-CHOP) są opłacalną opcją w stosunku do chemioterapii CVP i CHOP :

1. W leczeniu wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania przy wykorzystaniu produktu leczniczego Mabthera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią.
2. W leczeniu podtrzymującym po I linii terapii indukcyjnej.
3. W leczeniu podtrzymujące po co najmniej II linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe.
4. W monoterapii (tylko Rytuksymab) 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.
5. W leczeniu 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.

Lek jest drogi ale efektywny kosztowo w porównaniu do komparatorów. Przy założonym horyzoncie czasowym 10 lat ICUR do wartości [REDACTED] zł/QALY (w przypadku porównania R-CHOP vs. CHOP) oraz do [REDACTED] zł/QALY (R-CVP vs. CVP).

Uwzględniając aktualną wycenę rytuksymabu (1,1010 pkt. zamiast 1,0595 pkt./mg.): dla porównania R-CVP vs. CVP różnica kosztów całkowitych wynosi [REDACTED] zł, ICER = [REDACTED] zł/LYG, ICUR = [REDACTED] zł/QALY; dla porównania R-CHOP vs. CHOP różnica kosztów całkowitych wynosi 43 tys. zł, ICER = [REDACTED] zł/LYG, ICUR = [REDACTED] zł/QALY.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Koncentrat do sporz. roztw. do infuzji i.v. 10 mg/ml (100 mg/10 ml) 2 fiol. 10 ml kosztuje [REDACTED] zł zaś koncentrat do sporz. roztw. do infuzji i.v. 10 mg/ml (500 mg/50 ml) 1 fiol. 50 ml kosztuje [REDACTED] zł.

Przy rozszerzeniu wskazań do stosowania w leczeniu chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 (zgodnie z obecną wiedzą medyczną) całkowite koszty wzrosną do [REDACTED] złotych w I roku, [REDACTED] w II roku i [REDACTED] w III roku.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia

Produkt MabThera we wskazaniu: leczenie chłoniaków grudkowych, w tym: leczenie chorych uprzednio nieleczonych, Leczenie podtrzymujące po I linii, leczenie chorych z nawrotem choroby i chorych, u których wystąpiła oporność na leczenie, leczenie podtrzymującego co najmniej II linii terapii indukcyjnej oraz leczenie chłoniaków rozlanych, jest refundowany w następujących krajach: Austria, Belgia, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Litwa, Luksemburg, Łotwa, Niemcy, Norwegia, Portugalia, Szwajcaria, Szwecja, Węgry, Wielka Brytania, Włochy.

Siedmiu ekspertów klinicznych uważa że lek powinien być finansowany w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia, jak również powinna istnieć możliwość stosowania go w skojarzeniu z innymi protokołami chemioterapii niż CHOP, a zwłaszcza w skojarzeniu z protokołem DHAP i pochodnymi. Inni również uważają, że lek powinien być finansowany ze środków publicznych.

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

.....

[REDACTED]

[REDACTED]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ust. 2 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem raportów ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej nr AOTM-OT-0291; AOTM-OT-0447; AOTM-OT-0448; AOTM-OT-0449 „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (Mabthera®)”: „Leczenie wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania przy wykorzystaniu produktu leczniczego Mabthera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią”; „Leczenie podtrzymujące po co najmniej II linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe; „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”; „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, styczeń 2012.

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

1. Opinie ekspertów przedstawione podczas posiedzenia Rady Przejrzystości w dniu 27 lutego 2012 r.