



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”

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie rytuksymabu w leczeniu choroby Hodgkina”.*

**Uzasadnienie**

*Rada Przejrzystości rekomenduje zostawienie dotychczasowej możliwości stosowania leku w ramach świadczeń gwarantowanych realizowanych w zakresie programu chemioterapii niestandardowej. Produkt leczniczy Mabthera (rytuksymab) jest przeciwciałem monoklonalnym, stosowanym od lat 14, z zarejestrowanymi wskazaniami do leczenia chłoniaków nieziarnicznych (NHL), reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) oraz przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL). Lek ten od 5-7 lat stosowany jest także w trybie off-label w leczeniu choroby Hodgkina. Z powodu małej liczby leczonych chorych kilka badań klinicznych III fazy ciągle trwa, ale przewiduje się ich zakończenie najpóźniej w okresie dwóch lat, co powinno ostatecznie rozwiązać terapeutyczny dylemat skuteczności i efektywności leku w chorobie Hodgkina. Rocznie w Polsce jest leczona bardzo niewielka, wybrana grupa chorych (najwyżej kilkunastu), a koszty refundacji kształtują się w granicach 1 miliona złotych rocznie. Zostawienie leku w ramach programu chemioterapii niestandardowej pozwoli na ewentualne leczenie wyselekcjonowanej i wąskiej grupy chorych, dla których z różnych przyczyn medycznych nie ma innej opcji terapeutycznej.*

**Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowania rekomendacji Prezesa AOTM w przedmiocie 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 na zasadzie art. 31e ust. 2 ustawy z dnia 24



sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych ( Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), otrzymano pismem z dnia 5 grudnia 2011 r. (znak: MZ-PLA-460-12509-64/GB/11). Termin realizacji zlecenia określono wówczas na 30 czerwca 2012 r.

Dnia 9 stycznia 2012 r. otrzymano pismo Ministerstwa Zdrowia (znak: MZ-PLA-460-12508-33/GB/12 z dnia 3.01.2012) z zapytaniem na temat stanu prac odnośnie określonego wyżej zlecenia. Pismem z dnia 16 stycznia 2012 r. (znak: AOTM-OT-431-17(4)/JC/2011) udzielono informacji o konieczności wstrzymania prac analitycznych z powodu dużej ilości zleceń o wyższej kategorii pilności. Minister Zdrowia pismem z dnia 5 marca 2012 (znak: MZ-PLA-460-12508-33/GB/12) wyznaczył nowy termin realizacji zlecenia na koniec września 2012 r.

### **Problem zdrowotny**

Chłoniak Hodgkina (HL) to grupa chorób nowotworowych tkanki limfoidalnej charakteryzujących się występowaniem komórek Reed i Sternberga oraz komórek Hodgkina, otoczonych komórkami odczynowymi, rozwojem głównie w obrębie węzłów chłonnych, tendencją do szerzenia się początkowo przez ciągłość na inne węzły chłonne, a w bardziej zaawansowanych stadiach drogą naczyń krwionośnych. Cechuje się wysoką wyleczalnością – jest to choroba o dużej chemio- i promieniowrażliwości. W Europie Zachodniej uzyskuje się ponad 80% 10-letnich przeżyć. W Polsce odnotowuje się ok. 800 nowych zachorowań rocznie, co stanowi 0,8% wszystkich nowotworów i ok. 25% chłoniaków. W ciągu ostatnich lat zapadalność w Polsce i na świecie utrzymuje się na stałym poziomie (2-3/100 000 rocznie). W krajach rozwiniętych istnieją dwa szczyty zachorowań: w wieku 25-30 oraz 50-55 lat. Wskaźnik umieralności wynosi 1/100.000. W przypadku zgonów w ostatnich latach w Polsce odnotowuje się tendencje spadkową – od prawie 400 przypadków w roku 2000 do nieco ponad 200 w 2009.

Zgodnie z obecną klasyfikacją WHO, wyróżnia się następujące typy HL:

HL klasyczny (ang. classical HL – cHL):

- Stwardnienie guzkowe (ang. nodular sclerosis classical HL- NSCHL)
- Postać mieszana (ang. mixed cellularity classical HL - MCCHL)
- Z zanikiem limfocytów (ang. lymphocytic depletion classical HL - LDCHL)
- Bogaty w limfocyty (ang. lymphocyte-rich classical HL - LRCHL)

HL nieklasyczny:

- Guzkowy z przewagą limfocytów (ang. nodular lymphocyte predominant HL - NLPHL) lub z przewagą limfocytów (ang. lymphocyte predominant HL - LPHL)

### **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, nieglikozyłowaną 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 choroby Hodgkina nie jest zgodne z obecnie obowiązującym pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego – jest stosowany w trybie off-label.

### **Alternatywne świadczenia**

Rytuksymabu w leczeniu choroby Hodgkina może być stosowany na różnych jej etapach (pacjenci nowozdiagnozowani lub po nawrocie) i w różnych schematach (monoterapia lub skojarzenie z chemioterapią, najczęściej z ABVD [adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna] oraz gemcytabiną).

Interwencjami alternatywnymi dla Mabthery w rzeczywistej praktyce medycznej w rozpatrywanym wskazaniu może być: chemioterapia (głównie schematy ABVD oraz gemcytabina), radioterapia, immunoterapia inna niż rytuksymab (np. brentuximab vedotin dostępny w Polsce w ramach importu docelowego), autotransplantacja komórek krwiotwórczych, leczenie skojarzone w/w metodami oraz opieka paliatywna.

### **Skuteczność kliniczna**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach Pubmed, Embase, oraz The Cochrane Library nie znaleziono badań porównawczych III fazy z zastosowaniem rytuksymabu u chorych na chorobę Hodgkina. Odnaleziono jedynie 6 badań jednoramiennych II fazy i wobec braku dowodów wyższej jakości, analizę skuteczności klinicznej oparto na nich.

Przy ocenie włączonych do analizy badań klinicznych należy jednak zwrócić uwagę na podstawowe ograniczenie, jakim jest fakt, że badania te są badaniami II fazy, nieporównawczymi, jednoramiennymi, a więc nie można na ich podstawie jednoznacznie zinterpretować efektywności klinicznej ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Poza tym, w toku prowadzenia oceny dostępnych dowodów analitycy AOTM zidentyfikowali inne ich ograniczenia, m.in.:

- mało liczne populacje włączone do badań – od kilkunastu do maksymalnie około 50 osób;
- brak definicji punktów końcowych w niektórych badaniach, np. Eichenauer 2011, lub definicje zgodne z International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas, zatem niedostosowane do oceny odpowiedzi leczenia chłoniaków Hodgkina, np. badanie Ekstrand 2003;
- dawka substancji leczniczej oraz schemat jej podawania nieoptymalizowane pod kątem leczenia chłoniaków Hodgkina;
- trudna do określenia homogeniczność włączonych do badań populacji – np. w badaniu Eichenauer 2011 brak kryteriów wykluczenia;
- okres obserwacji w badaniach, szczególnie nad pacjentami wcześniej nieleczonymi lub nowozdiagnozowanymi, wydaje się zbyt krótki do przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej, jeśli weźmie się pod uwagę długi, często kilkuletni lub nawet kilkadziesiątletni przebieg choroby;
- informacje na temat bezpieczeństwa często przedstawione są w sposób skrótowy, część publikacji w ogóle nie podaje informacji na ten temat, np. badanie Younes 2003;

We wszystkich włączonych do analizy badaniach wspólnymi i głównymi punktami końcowymi były odpowiedzi na leczenie – ORR (ogólna odpowiedź na leczenie), CR (całkowita remisja), CRu (całkowita odpowiedź niepotwierdzona) oraz PR (częściowa odpowiedź/ remisja). Agregację wyników pomiarów tych parametrów, z podziałem na typ terapii, wskazaniem rozpoznania i etapu leczenia prezentuje tabela poniżej.

Tab. Odpowiedzi na leczenie uzyskiwane w poszczególnych badaniach

	ORR	CR + CRu	PR
<b>Monoterapia:</b>			
<i>Ekstrand 2003</i> (pacj. z LPHL wcześniej leczeni i nieleczeni)	22/22 (100%)	10/22 (46%)	12/22 (54%)
<i>Eichenauer 2011</i> (pacj. z LPHL nowozdiagnozowani w st. IA)	28/28 (100%)	24/28 (85,7%)	4/28 (14,3%)
<i>Rehwald 2003/Schulz 2008</i> (pacj. z LPHL po min. 1 przebytej terapii)	14/15 (93%)	tylko CR: 8/15 (53%)	6/15 (40%)
<i>Younes 2003</i> (pacj. z cHL po min. 2 przebytych terapiach)	5/22 (23%)	tylko CR: 1/22 (5%)	4/22 (18%)
<b>Terapia skojarzona:</b>			
<i>Oki 2007 – R + Gemcytabina</i> (pacj. z cHL po min. 2 przebytych terapiach)	16/33 (48%)	5/33 (15%)	11/33 (33%)
<i>Kasamon 2012 – R + ABVD</i> (pacj. z cHL nowozdiagnozowani w st. II-IV)	46/49 (94%)	tylko CR: 39/49 (80%)	7/49 (14%)

### Bezpieczeństwo stosowania

Autorzy opisów wyszukanych badań klinicznych zazwyczaj skrótowo odnosili się do bezpieczeństwa stosowanych terapii. Ponadto, dane przedstawione były często w sposób uniemożliwiający ich łączną ilościową agregację. Na ich podstawie można przypuszczać, że profil bezpieczeństwa leku w tym typie chłoniaka nie odbiega znacząco od tego obserwowanego w innych schorzeniach, w których lek jest podawany zgodnie z ChPL.

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 wielogniskowa), 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 zastosowania ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Na podstawie dostępnych danych liczbowych z DGL NFZ obliczono, że leczenie w ramach TPZ „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” 12 pacjentów zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C81 (wraz ze wszystkimi podpunktami) pochłonęło w roku 2010 1 416 tys. PLN, natomiast w roku 2011 w przypadku 6 pacjentów – 574 tys. PLN.

Bazując na dostępnych danych można założyć, że średnio 9 pacjentów było leczonych rocznie w ramach TPZ, a średnia wartość świadczeń wyniosła około 995 tys. PLN rocznie. Zatem można przypuszczać, że usunięcie świadczenia „leczenie choroby Hodgkina przy wykorzystaniu produktu

lecniczego Mabthera (rytuksymab)” z wykazu świadczeń gwarantowanych przyniesie oszczędność roczne ok. 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 sprawozdaniu.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia**

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.

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

.....

[Redacted signature]

[Redacted name]

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31e 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 choroby Hodgkina przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab)”, AOTM-OT-0431-19/2011, maj 2012 r.

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

1. Opinia eksperta przedstawiona podczas posiedzenia RP w dniu 28.05.2012 r.