



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezisie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości  
nr 206/2015 z dnia 28 września 2015 roku  
w sprawie oceny zasadności dalszej refundacji, braku podstaw  
do dalszej refundacji bądź zmiany zakresu refundacji leku  
MabThera (rytuksymab) we wskazaniach określonych kodami ICD-10,  
w katalogu chemioterapii

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadną dalszą refundację w katalogu chemioterapii leku MabThera (rituximabum) we wskazaniach określonych kodami ICD-10:*

- C81.0 choroba Hodgkina, przewaga limfocytów,
- C85 Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego,
- C85.0 Mięsak limfatyczny,
- C85.1 Chłoniak z komórek B, nieokreślony,
- C85.7 Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego,
- C85.9 Chłoniak nieziarniczy, nieokreślony,
- C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczną,
- C91.1 Przewlekła białaczka limfocytowa,
- C91.4 Białaczka włochatokomórkowa (hairy-cell),

*Jednocześnie, Rada Przejrzystości uznaje za niezasadną dalszą refundację leku MabThera (rituximabum) we wskazaniach określonych kodami ICD-10:*

- C91.2 Podostra białaczka limfocytowa,
- C91.3 Białaczka prolimfocytowa,
- C91.5 Białaczka dorosłych z komórek T,
- C91.7 Inna białaczka limfatyczna,
- C91.9 Białaczka limfatyczna nieokreślona.

### Uzasadnienie

#### **C81.0 (choroba Hodgkina, przewaga limfocytów):**

*W klasyfikacji chłoniaka Hodgkina wyróżnia się 2 podstawowe typy choroby: klasyczny (cHL, classical Hodgkin Lymphoma), obejmujący niemal 95% przypadków, oraz znacznie rzadszy (5%) — guzkowy z przewagą limfocytów*



(NLPHL, Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma). Kod C81.0 w klasyfikacji ICD-10 odpowiada tej rzadszej postaci choroby. Cechą charakterystyczną NLPHL jest (w odróżnieniu od cHL) ekspresja antygenu CD20 co stanowiło przesłankę dla stosowania w tej jednostce chorobowej rytuksymabu.

Skuteczność stosowania rytuksymabu w NLPHL oceniana była w badaniach jednoramiennych, bez grupy kontrolnej. W badaniach tych odnotowywano bardzo wysoki odsetek odpowiedzi sięgający 100%. We wszystkich odnalezionych badaniach uzyskiwano też zadowalające przeżycia całkowite chorych (nie oszacowano mediany przeżycia). Bezpieczeństwo stosowania leku jest dobrze poznane.

Rekomendacje kliniczne PTOK i ASH zalecają stosowanie rytuksymabu u chorych na NLPHL.

**C85 Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego; C85.0 Mięsak limfatyczny; C85.1 Chłoniak z komórek B, nieokreślony; C85.7 Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego; C85.9 Chłoniak nieziarniczy, nieokreślony):**

Ocena zasadności stosowania rytuksymabu w wyżej wymienionym wskazaniu była już przedmiotem oceny Rady (Stanowisko nr 33/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r).

Do jednostek chorobowych określonych kodem C85 zalicza się inne i nieokreślone typy chłoniaków nieziarnicznych. Dostępne dane kliniczne (pochodzące z badania RCT i z badań retrospektywnych) wskazują na zasadność stosowania rytuksymabu w wymienionych wskazaniach.

Odnalezione badania wykazały istotne różnice na korzyść schematów z rytuksymabem vs schematów samej chemioterapii w zakresie punktów końcowych dotyczących EFS (złożony punkt końcowy, określający wystąpienie progresji choroby lub wystąpienia niekorzystnych zdarzeń), PFS, odpowiedzi na leczenie (CR, CRu), nawrotu choroby, konieczności zastosowania terapii ratunkowej jak również pod względem wpływu na przeżycie całkowite chorych (OS) (za wyjątkiem badania Rieger 2010, gdzie nie wykazano istotnego wpływu na OS). Stosowanie rytuksymabu w we wskazaniu inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych, określone kodem ICD-10 C85 wiązało się z wydatkami płatnika publicznego w latach 2013-2014 na poziomie odpowiednio ok. 34 mln PLN i 41 mln PLN.

Według opinii ekspertów jak również według wytycznych postępowania klinicznego, rytuksymab, jako lek o zasadniczym znaczeniu i dobrej skuteczności, powinien być dostępny dla 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.

**C91 – białaczka limfatyczna; C91.0 – ostra białaczka limfoblastyczna; C91.2 – podostra białaczka limfocytowa; C91.3 – białaczka prolimfocytarna; C91.4 – białaczka włochatokomórkowa (hairy-cell); C91.5 – białaczka dorosłych z komórek T; C91.7 – inna białaczka limfatyczna; C91.9 – białaczka limfatyczna, nieokreślona:**

Dostępne dane kliniczne, słabej jakości (pochodzące w większości z nierandomizowanych badań jednoramiennych) wskazują na potencjalną skuteczność rytuksymabu w przypadku leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej bez chromosomu Filadelfia (C91.0 – ostra białaczka limfoblastyczna) oraz białaczki włochatokomórkowej (C91.4 – białaczka włochatokomórkowa). Według wytycznych klinicznych a także zdaniem ekspertów rytuksymab może stanowić istotne uzupełnienie terapii. Nie przeprowadzono dla wymienionych wskazań formalnej analizy ekonomicznej, jednakże w oparciu o dane z NFZ z ostatnich 3 lat, w związku z rzadkim występowaniem wymienionych schorzeń (łącznie 18 przypadków rocznie) obciążenie dla płatnika w latach 2013-2014 we wskazaniu białaczka limfatyczna wyniosło odpowiednio 1,4 mln PLN i 1,8 mln PLN (łącznie dla wszystkich rozpoznań określonych kodem C91 za wyjątkiem C91.1) co stanowiło ok. 1% wydatków na finansowanie rytuksymabu.

Dla chorób określonych kodami wg. ICD-10 C91.2 – podostra białaczka limfocytowa, C91.3 – białaczka prolimfocytarna, C91.5 – białaczka dorosłych z komórek T, C91.7 – inna białaczka limfatyczna, C91.9 – białaczka limfatyczna, nieokreślona; brak jest danych naukowych, które potwierdzałyby skuteczność i bezpieczeństwo rytuksymabu. W wytycznych klinicznych rytuksymab nie jest wymieniany jako opcja terapeutyczna w przypadku wyżej wymienionych rozpoznań.

#### **C91.1 Przewlekła białaczka limfocytowa:**

Wyniki badania klinicznego o zadowalającej jakości dotyczącego I linii leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową dokumentują wyższą skuteczność terapii z zastosowaniem schematu FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) nad schematem FC (fludarabina, cyklofosfamid, bez rytuksymabu) w odniesieniu do istotnego klinicznie punktu końcowego, tj. mediany czasu przeżycia całkowitego. Wykazano także znamiennej statystycznie różnicę na korzyść schematu FCR dla czasu do progresji, odsetka chorych z całkowitą remisją, odpowiedzi na leczenie oraz w ocenie poziomu choroby resztkowej.

*W leczeniu II linii u chorych z nawrotem przewlekłej białaczki limfocytowej lub po wystąpieniu oporności na wcześniejsze leczenie wykazano zysk w zakresie wydłużenia czasu do progresji, odpowiedzi na leczenie, mediany czasu trwania odpowiedzi jak i mediany czasu do rozpoczęcia nowej terapii.*

*Bezpieczeństwo stosowania rytuksymabu jest dobrze poznane. Rekomendacje kliniczne (polskie i zagraniczne) zgodnie wymieniają rytuksymab wśród leków stosowanych w I i II linii leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. Krajowy ekspert kliniczny rekomenduje finansowanie rytuksymabu w omawianych wskazaniach.*

#### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, na podstawie pisma Ministra Zdrowia, znak PLA.4600.197.2015.1.DJ z dnia 28.05.2015 r., dotyczy przygotowania opinii Rady Przejrzystości w zakresie zasadności dalszej refundacji, braku podstaw do dalszej refundacji bądź zmiany zakresu refundacji leków zawierających substancje czynną rituximabum, objętych refundacją w katalogu chemioterapii we wskazaniach opisanych kodami ICD-10, zgodnie z poniższą tabelą.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 2 fiol. a 10 ml, kod EAN: 5909990418817	C81.0 (choroba Hodgkina, przewaga limfocytów); C85 Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego; C85.0 Mięsak limfatyczny; C85.1 Chłoniak z komórek B, nieokreślony; C85.7 Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego; C85.9 Chłoniak nieziarniczy, nieokreślony); C91.0 ostra białaczka limfoblastyczną; C91.1 (Przewlekła białaczka limfocytowa); C91.2 podostra białaczka limfocytowa; C91.3 białaczka prolifocytowa; C91.4 białaczka włochatokomórkowa (hairy-cell); C91.5 białaczka dorosłych z komórek T; C91.7 inna białaczka limfatyczna; C91.9 białaczka limfatyczna nieokreślona
	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol. a 50 ml, kod EAN: 5909990418824	

.....  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Rafał Suwiński

#### **Tryb wydania stanowiska**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności dalszej refundacji, braku podstaw do dalszej refundacji bądź zmiany zakresu refundacji, nr: AOTMiT-OT-434-8/2015, „MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: choroba Hodgkina, przewaga limfocytów ICD-10: C81.0”, Data ukończenia: 23 września 2015 r., Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości, Aktualizacja raportu, nr AOTM-OT-0451, Raport nr: AOTMiT-OT-434-14/2015 „MabThera, rytuksymab we wskazaniu ICD-10: C85 Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych”, Data ukończenia: 24 września 2015 r., Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości, Aktualizacja raportu nr AOTM-OT-431-12, Raport nr: AOTMiT-OT-434-17/2015 „MabThera, rytuksymab we wskazaniu: Przewlekła białaczka limfocytowa ICD-10: C91.1”, Data ukończenia: 24 września 2015 r., Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości, Raport nr: AOTMiT-OT-434-13/2015 „MabThera, rytuksymab we wskazaniu: Białaczka limfatyczna ICD-10: C91”, Data ukończenia: 25 września 2015 r.