



## Rekomendacja nr 107/2014

z dnia 22 kwietnia 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

**w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10: C82, C83)”**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10: C82, C83)”.

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa za uzasadnione finansowanie ocenianej technologii medycznej.

Dostępne dowody naukowe w postaci badania RCT (PRIMA), porównujące efektywność kliniczną rytuksymabu w terapii podtrzymującej w stosunku do obserwacji klinicznej wskazują na istotną statystycznie przewagę rytuksymabu w odniesieniu do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji, przeżycia wolnego od zdarzeń, czasu do kolejnej terapii przeciw chłoniakowi oraz kolejnej chemioterapii.

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej wskazują na efektywność kosztową ocenianej terapii.

Zarówno stosowanie jak i finansowanie leku w terapii podtrzymującej u chorych z chłoniakiem grudkowym, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii, jest rekomendowane przez krajowe i międzynarodowe towarzystwa naukowe.

### Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny wystąpił z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- MabThera (rytuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 2 fiol. á 10 ml, kod EAN: 5909990418817 - [redacted];
- MabThera (rytuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1 fiol. á 50 ml, kod EAN: 5909990418824 - [redacted];



## Problem zdrowotny

Chłoniak grudkowy (syn. guzkowy, FL) jest jednym z częstszych podtypów przewlekłych chłoniaków nieziarniczych (NHL – *ang. Non-Hodgkin Lymphoma*), które zaliczają się do nowotworów złośliwych tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Chłoniaki nieziarnicze stanowią 4-5% nowotworów złośliwych w Polsce oraz zajmują 6. miejsce wśród nowotworów pod względem częstości występowania. Według statystyk International Agency for Research on Cancer (GLOBOCAN 2012) w 2012 roku w Polsce zarejestrowano 2659 nowe zachorowania oraz 1564 zgonów z powodu chłoniaków nieziarniczych, natomiast chorobowość 5-letnia wyniosła 6 524 osób. W statystykach GLOBOCAN nie wyszczególniono danych w odniesieniu do nieziarniczego chłoniaka grudkowego. Natomiast zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) od przeszło dziesięciu lat obserwuje się systematyczny wzrost liczby nowych zachorowań na chłoniaki grudkowe (1999 r. – 146 nowych zachorowań i 143 zgony; 2011 r. – 310 nowych zachorowań i 132 zgony).

Obecnie nie ma możliwości całkowitego wyleczenia NHL powolnych, w tym chłoniaka grudkowego z wyjątkiem ograniczonej lokalizacji procesu nowotworowego (I-II według klasyfikacji z Ann Arbor), w której niekiedy dochodzi do samoistnej regresji choroby.

Decyzję, czy u chorego na FL można zastosować powszechnie używaną w indolentnych NHL strategię uważnej obserwacji (strategia *watch and wait* lub *watchful waiting*), czy też wymaga on włączenia leczenia, należy opierać na kryteriach opracowanych przez *Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires* (GELF) lub *British National Lymphoma Investigation* (BNLI). Obecność jednego z tych kryteriów stanowi wskazanie do rozpoczęcia terapii. U chorych bezobjawowych z małą masą guza generalnie stosuje się strategię obserwacji bez leczenia, a u 5–25% pacjentów obserwuje się nawet samoistne regresje FL.

Chłoniak grudkowy jest nowotworem o wieloletnim przebiegu, postępującym powoli, z okresami remisji i nawrotów/progresji. Medianę przeżycia całkowitego (OS – *ang. Overall Survival*) w analizach historycznych określono na 8-10 lat, ale wprowadzenie do leczenia rytuksymabu znacząco wydłużyło przeżycie chorych. Rokowanie zależy od grupy ryzyka według FLIPI/FLIPI2, a przebieg kliniczny choroby jest heterogenny. U niektórych pacjentów szybko dochodzi do istotnej progresji chłoniaka lub transformacji z odsetkiem zgonów w ciągu 2 lat od rozpoznania sięgającym 15%, podczas gdy inni przeżywają dekady bez konieczności podejmowania leczenia. Wyleczenie FL jest, w świetle obecnej wiedzy, niemal niemożliwe w stadiach bardziej zaawansowanych, będących naturalnymi i nieuchronnymi etapami choroby.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest 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. Przyłączenie rytuksymabu do antygenu CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.

## Alternatywna technologia medyczna

Jedynym komparatorem dla rytuksymabu we wnioskowanym wskazaniu jest obserwacja kliniczna.

## Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną oceniono w oparciu o jedno randomizowane badanie kliniczne (PRIMA) porównujące efektywność kliniczną rytuksymabu w terapii podtrzymującej w stosunku do obserwacji klinicznej. W badaniu PRIMA oceniano skuteczność i bezpieczeństwo rytuksymabu w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> dożylnie co 8 tygodni, począwszy od 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki terapii indukcyjnej (12 cykli).

W badaniu PRIMA zaobserwowano między innymi:

- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego ( [redacted]  $p = 0,60$ );
- istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji choroby ( [redacted]  $p < 0,0001$ ) w grupie rytuksymabu w porównaniu do grupy obserwacji;
- istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzenia (EFS, *ang. event-free survival*: progresji choroby, nawrotu choroby, zgonu niezależnie od przyczyny lub potrzeby kolejnej terapii niezależnie od powodów) ( [redacted]  $p < 0,05$ ) w grupie rytuksymabu w porównaniu do grupy obserwacji;
- istotne statystycznie zmniejszenie (o 40%) ryzyka konieczności zastosowania kolejnej terapii przeciwko chłoniakowi ( [redacted]  $p < 0,0001$ ) w grupie rytuksymabu w porównaniu do grupy obserwacji;
- istotne statystycznie zmniejszenie (o 38%) ryzyka konieczności zastosowania kolejnej chemioterapii ( [redacted]  $p = 0,0004$ ) w grupie rytuksymabu w porównaniu do grupy obserwacji.

### Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

### Bezpieczeństwo stosowania

W ramach analizy bezpieczeństwa bazowano na wynikach randomizowanych badań klinicznych: włączonego do analizy głównej badania PRIMA (terapia podtrzymująca rytuksymabem vs. obserwacja kliniczna, Salles 2011, Ghesquieres 2012) oraz uwzględnionych w opracowaniach wtórnych (Aksoy 2009, Arcaini 2011, Croxtall 2011, Keating 2010 oraz Vidal 2009), a także danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego.

W badaniu PRIMA u chorych z grupy przyjmującej rytuksymab w porównaniu do grupy obserwacji zaobserwowano statystycznie częstsze występowanie powikłań infekcyjnych (głównie bakteryjnych i wirusowych), które występowały u około 30-55% pacjentów. Najczęściej obserwowanymi niepożądanymi zdarzeniami leku u pacjentów otrzymujących produkt MabThera były reakcje związane z wlewem, które występowały u większości pacjentów (77%) podczas pierwszego wlewu. Częstość występowania objawów związanych z wlewem zmniejsza się istotnie w wyniku kolejnych infuzji i wynosi mniej niż 1% po 8 dawkach produktu MabThera. Rzadkimi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi leku MabThera są: reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz postępującą leukoencefalopatia wieloogniskowa (PML).

W badaniu PRIMA zdarzenia niepożądane ogółem niezależnie od stopnia ciężkości wystąpiły u 56,1% pacjentów z grupy rytuksymabu oraz u 37,2% pacjentów z grupy obserwacji, zaś zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu ciężkości u 24,2% i 16,5% pacjentów odpowiednio. Zaobserwowano istotnie statystycznie wyższe ryzyko w grupie rytuksymabu względem obserwacji zarówno w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych niezależnie od stopnia nasilenia objawów ( [redacted]  $p < 0,0001$ ), jak również zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia objawów ( [redacted]  $p = 0,0026$ ). W grupie rytuksymabu w porównaniu do grupy obserwacji odnotowano również istotnie statystycznie wyższe ryzyko infekcji w stopniu 2-4 ( [redacted]  $p < 0,0001$ ). Jednak nie raportowano nowych czy nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych ponad te, które występują przy terapii rytuksymabem podawanym w ramach terapii indukcyjnej. Spośród pozostałych zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami wykazano w odniesieniu do neutropenii, którą częściej obserwowano w grupie poddanej terapii rytuksymabem ( [redacted] ). W przypadku nowotworów, zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego, gorączki neutropenicznej oraz zaburzeń pracy serca nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Zdarzeniami niepożądanymi z zakresu infekcji występującymi najczęściej w grupie przyjmującej rytuksymab były: zapalenie oskrzeli, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zakażenia dróg moczowych, zapalenia nosogardła oraz zakażenia wirusem opryszczki.

Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego do najczęstszych działań niepożądanych zalicza się: zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, zapalenie oskrzeli, neutropenia, leukopenia, neutropenia z gorączką, trombocytopenia, działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczynioruchowy, nudności, świąd, wysypka, łysienie, gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych w Polsce produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) stosowanego u dorosłych w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudekowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne w porównaniu z obserwacją.

Przeprowadzona została analiza kosztów-użyteczności w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta. W analizie uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne zaliczone do kategorii kosztów różniących. Pominęto koszty bezpośrednie niemedyczne oraz koszty pośrednie. Do podstawowych kategorii kosztów zaliczono: koszt leków oraz koszt ich podania (terapia indukcyjna oraz terapia podtrzymująca), koszt leczenia nawrotów choroby, koszt monitorowania stanu zdrowia chorego oraz koszt leczenia działań niepożądanych.

Inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego QALY (ICUR) w przypadku zastosowania rytuksymabu w miejsce obserwacji [redacted] PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz [redacted] PLN z perspektywy wspólnej, a więc jest [redacted] od aktualnego progu opłacalności w wysokości 111 381 PLN ([redacted]).

[redacted], ICUR wynosi [redacted] PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz [redacted] PLN z perspektywy wspólnej, a więc [redacted].

Jak wykazała jednokierunkowa analiza wrażliwości największa niepewność wyników wiąże się [redacted]. Ponadto, zmiana wartości ICUR o ponad [redacted]

[redacted] W przypadku pozostałych parametrów wartość ICUR wahała się w niewielkim zakresie (poniżej [redacted]). Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdziły wyniki analizy podstawowej.

Biorąc pod uwagę aktualnie obowiązujący próg opłacalności w wysokości 111 381 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego MabThera wynosi [redacted]. Zaproponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto jest niższa od ceny progowej i wynosi [redacted] w przypadku produktu leczniczego MabThera 100 mg oraz [redacted] dla MabThera 500 mg.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

Brak jest aktualnie refundowanych produktów leczniczych stanowiących potencjalne komparatory dla leku wnioskowanego

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie przyszłych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) związanych z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudekowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii.

Ocenianą interwencją jest produkt leczniczy MabThera (rytuksymab), natomiast komparatorem obserwacja. Populację docelową stanowią chorzy na nieziarnicze chłoniaki grudekowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii, u których może być zastosowany rytuksymab [redacted] Analizę wykonano z perspektywy [redacted]

Uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszt leczenia podtrzymującego rytuksymabem, koszt obserwacji po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne I linii, koszty terapii indukcyjnej II linii, koszty leczenia działań niepożądanych [redacted]

[redacted] Cena za 1 mg substancji czynnej jest równa dla obu prezentacji leku, więc limit finansowania dla obu wnioskowanych prezentacji leku MabThera będzie odpowiadał ich cenie hurtowej. Wnioskowane warunki objęcia refundacją zakładają kategorię dostępności refundacyjnej [redacted]

Podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) we wnioskowanym wskazaniu, na podstawie wariantu najbardziej prawdopodobnego, spowoduje inkrementalny [redacted]

Podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) we wnioskowanym wskazaniu, na podstawie wariantu minimalnego, spowoduje inkrementalny [redacted]

Natomiast na podstawie wariantu maksymalnego inkrementalny [redacted]

**Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

[redacted]

**Uwagi do zapisów programu lekowego**

[redacted]

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Przedstawiona analiza racjonalizacyjna (AR) miała na celu identyfikację mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Według analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy przewiduje się, iż roczna kwota refundacji

W przypadku podjęcia decyzji z wykazu leków refundowanych zostanie PLN rocznie. Autorzy AR wnioskodawcy przyjęli założenie, że

Przyjmując powyższe założenia można stwierdzić, że wprowadzenie proponowanych rozwiązań w horyzoncie czasowym analizy

Należy zwrócić uwagę, że rozwiązania zaproponowane przez wnioskodawcę nie są zgodne z zapisami ustawy o refundacji. W przypadku wniosków o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego zapisy odnośnie analizy racjonalizacyjnej mówią (art. 25 pkt. 14 litera c tiret czwarte): „(...) analiza ta powinna zawierać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.”. Autorzy AR wnioskodawcy zaproponowali

Dodatkowo należy zauważyć, że proponowane rozwiązania spowodują

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Spośród 17 odnalezionych rekomendacji klinicznych dotyczących wnioskowanego wskazania – stosowania rytuksymabu w terapii podtrzymującej u chorych z chłoniakiem grudkowym, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii – 15 rekomendacji jest pozytywnych (Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów 2009, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2013, European Society for Medical Oncology 2010, National Institute for Health and Care Excellence 2011, East Midlands Cancer Network 2011, The British Committee for Standards in Haematology 2011, Pan Birmingham Cancer Network 2011, Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo 2012, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie 2012, Haute Autorite de Sante 2012, National Comprehensive Cancer Network 2014, National Cancer Institute 2009, Lymphoma Research Foundation 2013, Alberta Health Services 2013, Cancer Care Ontario 2012), a 2 są krytyczne (Merseyside and Cheshire Cancer Network 2007 r. została wydana w oczekiwaniu na wyniki badania PRIMA, a Prescrire International 2012 r. wstrzymał się od wydania rekomendacji w stosunku do

rytuksymabu w terapii podtrzymującej powołując się na wyniki badań klinicznych, które określa jako stronnicze i uniemożliwiające wyciągnięcie obiektywnych wniosków).

Natomiast wszystkie spośród 4 odnalezionych rekomendacji refundacyjnych (Scottish Medicines Consortium 2011; Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2011; Haute Autorite de Sante 2012; National Institute for Health and Care Excellence 2011) odnosiły się pozytywnie w stosunku do stosowania rytuksymabu w leczeniu podtrzymującym po skutecznej terapii indukcyjnej I linii (jedynie kanadyjska rekomendacja Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2011 nie rozdziela leczenia podtrzymującego na pacjentów wcześniej nieleczonych i pacjentów w fazie oporności lub wznowy).

### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 18.02.2014r. (znak: MZ-PLA-460-20139-6/DJ/14), w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych: MabThera, Rituximabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1 fiol. a 50 ml, kod EAN: 5909990418824; MabThera, Rituximabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 2 fiol. a 10 ml, kod EAN: 5909990418817 w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10: C82, C83)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 119/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. w sprawie oceny leku MabThera (rituximabum) (kod EAN: 5909990418817) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne w ramach programu lekowego: „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10: C82, C83)” oraz Stanowiska Rady Przejrzystości nr 120/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. w sprawie oceny leku MabThera (rituximabum) (kod EAN: 5909990418824) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne w ramach programu lekowego: „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10: C82, C83)”

### Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 119/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. w sprawie oceny leku MabThera (rituximabum) (kod EAN: 5909990418817) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne w ramach programu lekowego: „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10: C82, C83)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 120/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. w sprawie oceny leku MabThera (rituximabum) (kod EAN: 5909990418824) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne w ramach programu lekowego: „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10: C82, C83)”
3. Analiza nr: AOTM-OT-4351-2/2014, „Wnioski o objęcie refundacją leków MabThera (rytuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10: C82, C83)”. Analiza weryfikacyjna