



Rekomendacja nr 234/2014

z dnia 3 listopada 2014 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego MabThera
(rytuksymab), roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg, 1 fiol. á 11,7 ml,
w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki
grudkowe oraz nieziarnicze chłoniaki rozlane z dużych komórek B
w ramach programu lekowego: „Rytuksymab w leczeniu chorych
na chłoniaki nieziarnicze (ICD 10: C82, C83)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg, 1 fiol. á 11,7 ml, kod EAN: 5902768001099, w podaniu podskórnym, w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz nieziarnicze chłoniaki rozlane z dużych komórek B w ramach programu lekowego: „Rytuksymab w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (ICD 10: C82, C83)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg, 1 fiol. á 11,7 ml, (EAN: 5902768001099) we wskazaniu: leczenie chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz nieziarnicze chłoniaki rozlane z dużych komórek B w ramach wnioskowanego programu lekowego: „Rytuksymab w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (ICD 10: C82, C83)”.

Niskiej i średniej jakości dowody naukowe wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności pomiędzy stosowaniem terapii z wykorzystaniem rytuksymabu w podaniu podskórnym a stosowanym w podaniu dożylnym.

Dostępne dowody naukowe pochodzą z badań klinicznych przeprowadzonych na niewielkich grupach chorych i wskazują na istotnie statystycznie wyższe ryzyko w grupie rytuksymabu s.c. względem postaci i.v. występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, oraz w odniesieniu do reakcji związanych z podaniem leku, szczególnie reakcji w miejscu wkłucia. Bezpieczeństwo stosowania leku jest niezwykle istotne, gdyż jego podanie może wiązać się z reakcjami anafilaktycznymi.

Rytuksymab w postaci podskórnej został zarejestrowany w marcu b.r i aktualnie nie jest finansowany w żadnym z krajów Unii Europejskiej.



Przedmiot wniosku

Wnioskodawca, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg, 1 fiol. á 11,7 ml, kod EAN: 5902768001099 we wskazaniu: rytuksymab w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz nieziarnicze chłoniaki rozlane z dużych komórek B w ramach programu lekowego: „Rytuksymab w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (ICD 10: C82, C83)”, wnioskuje o kategorię dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego, z deklarowanym poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, oraz zaproponował cenę zbytu netto [redacted]. Wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka. [redacted]

Problem zdrowotny

Chłoniaki nieziarnicze (syn. niehodgkinowskie, NHL, *Non-Hodgkin Lymphoma*; kody ICD-10: C82-85) klasyfikowane są jako nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Pierwotnym umiejscowieniem chłoniaków nieziarniczych są najczęściej węzły chłonne. Choroba może również rozwijać się od początku w innych narządach, m.in. takich jak skóra bądź żołądek.

Przebieg kliniczny chłoniaków nieziarniczych może być powolny, agresywny oraz 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).

Chłoniak grudkowy (syn. guzkowy; FL, *Follicular Lymphoma*; kod ICD-10: C82) jest jednym z częstszych podtypów przewlekłych chłoniaków nieziarniczych. Chłoniak grudkowy jest chorobą związaną z wydłużonym przeżyciem komórek, a nie z ich nadprodukcją.

W grupie agresywnych chłoniaków z komórek B wyróżnia się kilka kategorii: chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL, *Diffuse Large B-Cell Lymphoma*), chłoniaka Burkitta (BL, *Burkitt Lymphoma*) oraz różne, odrębne morfologicznie, biologicznie i klinicznie jednostki chorobowe. W nowej klasyfikacji WHO morfologiczne warianty DLBCL uznano jedynie za warianty DLBCL, bliżej nieokreślonego.

Częstość występowania chłoniaka nieziarniczego zależy od obszaru geograficznego i wynosi 2-18/100 000 mężczyzn oraz 1-11/100 000 kobiet. Roczną liczbę nowych przypadków FL szacuje się na ok. 250-450. Natomiast DLBCL są najczęściej występującą grupą chłoniaków spośród wszystkich nowotworów układu chłonnego (ok. 35%), w tym chłoniaków agresywnych (80%). W Europie częstość występowania DLBCL szacuje się na kilkanaście przypadków na 100 000 ogólnej populacji na rok i wzrasta ona z wiekiem – od 2/100 000 w wieku 20-24 lat, 45/100 000 w wieku 60-64 lat do 112/100 000 w wieku 80-84 lat. Ponad 50% chorych na DLBCL ma więcej niż 65 lat.

Opis wnioskowanego świadczenia

Rytuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym ludzko-mysim, wytwarzanym dzięki zastosowaniu metod inżynierii genetycznej, które jest glikozylowaną immunoglobuliną, zawierającą ludzkie sekwencje stałe IgG1 oraz złożone z łańcuchów lekkich i ciężkich mysie sekwencje zmienne. Przeciwciało to jest wytwarzane w hodowli zawiesiny komórek ssaków (komórki jajnika chomika chińskiego) i oczyszczane poprzez zastosowanie metod wybiórczej chromatografii i wymiany jonów oraz procedur swoistej inaktywacji i usuwania wirusów.

Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w >95% przypadków wszystkich chłoniaków nieziarniczych (NHL) z komórek B. Antygen

CD20 występuje na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. 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. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcy, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.

Produkt MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych stosuje się u dorosłych w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (NHL). Produkt MabThera jest zarejestrowany w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią; w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne; w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon).

Wnioskowane wskazanie obejmuje kody ICD-10: C82 - leczenie indukcyjne chłoniaka grudkowego, leczenie podtrzymujące po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne chłoniaka grudkowego, leczenie chłoniaka grudkowego w fazie nawrotu lub oporności na leczenie po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne oraz C83 – leczenie chłoniaków nieziarniczych rozlanych.

Do wniosku dołączony został uzgodniony program lekowy „Rytuksymab w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (ICD 10 C82, C83)”. Kryteria włączenia do programu obejmują potwierdzonego histologicznie chłoniaka złośliwego typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania lub potwierdzonego histologicznie chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B, z udokumentowaną w badaniu obecnością antygeny CD20 na powierzchni komórek chłoniaka; wiek powyżej 18 roku życia; stan ogólny według WHO 0-2; wyrównaną niewydolność krążenia lub niewydolność wieńcową (jeżeli występują); dobrze kontrolowane nadciśnienie tętnicze (jeżeli występuje). Przy kwalifikacji wymagane jest przeprowadzenie szeregu badań morfologicznych i radiologicznych, stosownie do wskazań lekarskich podczas diagnostyki chłoniaka w danej lokalizacji.

Alternatywna technologia medyczna

Jako komparator dla rytuksymabu w podaniu podskórnym we wnioskowanej populacji pacjentów w analizie wnioskodawcy prawidłowo wskazano rytuksymab w podaniu dożylnym.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy AKL wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej (skuteczności i profilu bezpieczeństwa) rytuksymabu (MabThera) w podaniu podskórnym (RTX s.c.) w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, zgodnie ze wskazaniami do stosowania określonymi w ChPL MabThera w podaniu podskórnym, a także porównanie efektywności klinicznej RTX s.c. względem refundowanej technologii opcjonalnej - rytuksymabu (MabThera) w podaniu dożylnym (RTX i.v.).

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 wieloośrodkowe, otwarte badania RCT niskiej/średniej jakości, porównujące bezpośrednio rytuksymab s.c. z rytuksymabem i.v. – badania SparkThera - etap II (bezpieczeństwo) i SABRINA (skuteczność + bezpieczeństwo), a także badanie

MABCUTE oceniające skuteczność i bezpieczeństwo rytuksymabu s.c. w zestawieniu z obserwacją kliniczną (dla którego aktualnie są dostępne jedynie wstępne wyniki analizy bezpieczeństwa). Do badań włączeni byli pacjenci z chłoniakiem grudkowym, poddani skojarzonej terapii indukcyjnej (badanie SABRINA), terapii podtrzymującej lub u których wystąpił nawrót choroby (badanie SparkThera) oraz (w badaniu MABCUTE) chorzy na FL i inne indolentne chłoniaki NHL odporne na leczenie lub u których nastąpił nawrót choroby.

Dwa spośród trzech badań klinicznych uwzględnionych w analizie nie zostały zakończone (SABRINA, MABCUTE). Dodatkowo w przypadku dwóch prac (SparkThera, MABCUTE) analiza opiera się na danych, które zostały opublikowane jedynie w formie abstraktów konferencyjnych.

Nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa rytuksymabu s.c. u pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B oraz u wcześniej leczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym podawanych terapii indukcyjnej rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią. Skuteczność rytuksymabu s.c. w tych populacjach została potwierdzona w oparciu o akceptowane przez EMA tzw. podejście *clinical bridging*, które zakłada, że potwierdzając skuteczność leku dla jednego ze wskazań, uzyskane wyniki można odnieść do pozostałych subpopulacji pacjentów, w których dany lek może być stosowany.

Analiza wyników skuteczności na podstawie badania SABRINA wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (RTX s.c. vs RTX i.v.) w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie ogółem, uzyskania odpowiedzi całkowitej, progresji, a także stabilizacji choroby.

W analizie przeprowadzonej przez niezależnych badaczy, która potwierdziła ocenę analityków zaangażowanych w badanie kliniczne, po zakończeniu terapii indukcyjnej, odpowiedź na leczenie ogółem (CR, CRu i PR) obserwowano odpowiednio u 86% pacjentów (RTX s.c.) i 88% badanych (RTX i.v.), zaś odpowiedź całkowitą (CR i CRu) u 27% pacjentów przyjmujących RTX s.c. i 19% z grupy RTX i.v., progresję choroby u 6% (RTX s.c.) i 2% (RTX i.v.), zaś stabilizację choroby u 3% pacjentów przyjmujących RTX s.c. i 0% pacjentów z grupy RTX i.v.

Obecnie nie są jeszcze dostępne wyniki analizy skuteczności badania MABCUTE.

Bezpieczeństwo stosowania

Wykazano, iż RTX s.c. jest ogólnie dobrze tolerowany i profil bezpieczeństwa RTX s.c. jest podobny do profilu bezpieczeństwa RTX i.v. z wyjątkiem ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz reakcji związanych z podaniem leku (zarówno w badaniu SABRINA jak i SparkThera), które istotnie statystycznie częściej raportowano w grupie pacjentów leczonych RTX w podaniu podskórnym względem RTX w podaniu dożylnym, co odzwierciedla ocenianą drogę podania leku.

We wszystkich włączonych do analizy 3 badaniach RCT brało udział 497 pacjentów (SparkThera – 154, SABRINA – 127, MABCUTE – 216 pacjentów) i ta grupa chorych została włączona do analizy bezpieczeństwa (analiza mITT dla bezpieczeństwa – wszyscy pacjenci zrandomizowani do grup, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę ocenianej interwencji/komparatora). Natomiast ocenianą interwencję otrzymało 356 pacjentów (SparkThera – 77, SABRINA – 63, MABCUTE – 216 pacjentów).

W badaniu SparkThera tylko u jednego pacjenta (1,3%) w grupie rytuksymabu s.c. odnotowano pozytywny wynik testu na obecność ludzkich przeciwciał przeciwchimerycznych (HACA, ang. *Human Anti-Chimeric Antibodies*) na początku badania (przed podaniem leczenia - *predose*), a także w późniejszych testach w trakcie terapii. W badaniu SABRINA odnotowano po rozpoczęciu badania pozytywny wynik testu na obecność HACA u 2 spośród 62 (3,2%) pacjentów w grupie RTX s.c. oraz u 2 spośród 65 (3,1%) pacjentów w grupie RTX i.v. Nie stwierdzono wpływu obecności przeciwciał przeciwchimerycznych na bezpieczeństwo terapii u tych pacjentów. Testy na obecność HACA odbywały się w każdym cyklu terapii indukcyjnej oraz okresowo podczas terapii podtrzymującej. W grupie rytuksymabu i.v. najniższy odsetek pacjentów z pozytywnym wynikiem testu na obecność ludzkich przeciwciał przeciwludzkich (HAHA, ang. *Human Anti-Human Antibodies*) zaobserwowano

w 5. cyklu terapii (9% pacjentów), natomiast najwyższy w 7. i 8. cyklu terapii (17% pacjentów), z kolei w grupie rytuksymabu s.c. najniższy odsetek zaobserwowano w 8. cyklu terapii (4% pacjentów), natomiast najwyższy w 6. cyklu terapii (8% pacjentów).

W obydwu badaniach z udziałem chorych na chłoniaka nieziarniczego grudkowego podczas fazy leczenia indukcyjnego i podtrzymującego (SABRINA) oraz podczas fazy leczenia podtrzymującego (SparkThera) ryzyko wystąpienia ostrych reakcji związanych z podaniem (ARR) podskórnym produktu MabThera oraz ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem było wyższe w grupie rytuksymabu s.c. (w porównaniu z rytuksymabem i.v.).

Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych były to zdarzenia odwracalne o charakterze miejscowym oraz o łagodnym nasileniu (w stopniu 1/2). W obydwu badaniach nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w stosunku do pozostałych punktów końcowych ocenianych w analizie bezpieczeństwa (ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, poważnych zdarzeń niepożądanych, ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych występujących u >1 pacjenta w jednej z grup).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych rytuksymabu w podaniu podskórnym (RTX s.c.) w porównaniu z rytuksymabem w podaniu dożylnym (RTX i.v.) stosowanego w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, w ramach proponowanego programu lekowego „RYTUKSYMAB w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (ICD 10: C82, C83)”.

Wykonano analizę minimalizacji kosztów. Porównano terapię z zastosowaniem rytuksymabu s.c. względem refundowanej technologii opcjonalnej - rytuksymabu w podaniu dożylnym. Założono, iż jedynym komparatorem dla rytuksymabu s.c. w rozpatrywanych wskazaniach jest rytuksymab i.v. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) (wyniki z obu perspektyw są tożsame), w horyzoncie czasowym równym długości stosowania poszczególnych rodzajów terapii: terapia RTX w skojarzeniu z chemioterapią – maksymalnie 8 cykli 21-dniowych (do 168 dni); terapia podtrzymująca (I linia) – do 2 lat; terapia podtrzymująca (kolejne linie) – do 2 lat.

W analizie uwzględniono jedynie koszty leków oraz ich podania, natomiast koszty monitorowania i leczenia działań niepożądanych uznano za koszty nieróżniące, więc zostały one pominięte. Wykorzystano model wykonany w programie MS Excel.

Wyniki analizy wnioskodawcy:

Na podstawie wyników analizy podstawowej wnioskodawcy można stwierdzić, że stosowanie RTX s.c. vs RTX i.v. w ramach pojedynczego cyklu leczenia jest tańsze o [redacted] bez RSS; [redacted] z RSS.

Na podstawie wyników analizy podstawowej wnioskodawcy można stwierdzić, że stosowanie RTX s.c. vs RTX i.v. jest tańsze dla wszystkich rozpatrywanych wskazań:

- terapia skojarzona – stosowanie RTX s.c. jest tańsze o [redacted] bez RSS; [redacted] z RSS;
- terapia podtrzymująca 1 linii – stosowanie RTX s.c. jest tańsze o [redacted] bez RSS; [redacted] z RSS;

- terapia podtrzymująca kolejnych linii – stosowanie RTX s.c. jest tańsze o [redacted] bez RSS; [redacted] z RSS.

Wykazano, iż zmiana wartości ocenianych w analizie wrażliwości parametrów w przyjętych zakresach ich zmienności nie zmienia kierunku wnioskowania w analizie ekonomicznej. We wszystkich analizowanych scenariuszach wykazano, że stosowanie RTX s.c. względem stosowania RTX i.v. jest tańszą opcją terapeutyczną. Największy rozrzut uzyskiwanych wyników obserwowano w przypadku zmiany przyjętej w analizie liczby podań leku. Wynika to z tego, iż w analizie wrażliwości analizowano wyniki przy przyjęciu bardzo skrajnych wartości minimalnych tego parametru (minimum 2 podania w terapii skojarzonej i 1 podanie w terapii podtrzymującej). Przyjmując minimalne wartości tego parametru koszty inkrementalne malały w zakresie około 85-90% (malały oszczędności inkrementalne). Sugeruje to, że różnice w kosztach podania porównywanych interwencji, oprócz samych różnic w kosztach leków, mają znaczny wpływ na wyniki analizy.

W przypadku pozostałych parametrów koszt inkrementalny wahał się w niewielkim zakresie. Tym samym, wyniki analizy wrażliwości potwierdziły stabilność wyników z analizy podstawowej. W żadnym z badanych w analizie wrażliwości przypadków koszt inkrementalny nie był równy lub wyższy wartości 0, co oznacza, iż w każdym przypadku oceniana interwencja względem komparatora jest opcją tańszą.

Na podstawie probabilistycznej analizy wrażliwości można stwierdzić, że stosowanie RTX s.c. vs RTX i.v. jest tańsze w 100% symulacji dla każdego rozpatrywanego wskazania (zarówno z RSS jak i bez RSS).

Wnioskodawca obliczył cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero i wynosi ona dla produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg, 1 fiol. á 11,7 ml, kod EAN: 5902768001099, dla poszczególnych wskazań:

- terapia indukcyjna (w skojarzeniu z chemioterapią) – [redacted];
- terapia podtrzymująca 1-szej linii – [redacted];
- terapia podtrzymująca kolejnych linii – [redacted].

Obliczenia własne Agencji

Ponieważ autorzy analizy ekonomicznej wnioskodawcy nie uwzględnili możliwości występowania RSS dla komparatora (rytuksymab i. v.) Agencja przeprowadziła obliczenia własne uwzględniając cenę komparatora uzyskaną na podstawie komunikatu NFZ dotyczącego wartości kwoty refundacji oraz ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków za okres styczeń-czerwiec 2014 r., z którego wynika, że cena komparatora dla NFZ jest o około 20% niższa od ceny uwzględnionej przez autorów AE wnioskodawcy (cena z obwieszczenia MZ, aktualna na dzień przekazywania analizy).

Na podstawie obliczeń własnych Agencji można stwierdzić, że stosowanie RTX s.c. vs RTX i.v. w ramach pojedynczego cyklu leczenia jest droższe o [redacted] bez RSS; [redacted] z RSS.

Na podstawie obliczeń własnych AOTM można stwierdzić, że stosowanie RTX s.c. vs RTX i.v. jest:

- terapia skojarzona – stosowanie RTX s.c. jest droższe o [redacted] bez RSS [redacted] z RSS;
- terapia podtrzymująca 1 linii – stosowanie RTX s.c. jest droższe o [redacted] bez RSS; tańsze o [redacted] z RSS;
- terapia podtrzymująca kolejnych linii – stosowanie RTX s.c. jest droższe o [redacted] bez RSS; tańsze o [redacted] z RSS.

Na podstawie probabilistycznej analizy wrażliwości można stwierdzić, że stosowanie RTX s.c. bez uwzględnienia RSS w miejsce RTX i.v. jest droższe w każdym rozpatrywanym wskazaniu w 100% symulacji. Uwzględniając RSS RTX s.c. w terapii skojarzonej jest droższy w 95,8% symulacji, w terapii podtrzymującej I linii RTX s.c. jest droższy w 89,1% symulacji, natomiast w terapii podtrzymującej kolejnych linii RTX s.c. jest droższy również w 89,1% symulacji.

Na podstawie obliczeń własnych Agencja oszacowała cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero dla produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg, 1 fiol. á 11,7 ml, kod EAN: 5902768001099, i dla poszczególnych wskazań wynosi ona:

- terapia indukcyjna (w skojarzeniu z chemioterapią) – [redacted];
- terapia podtrzymująca 1-szej linii – [redacted];
- terapia podtrzymująca kolejnych linii – [redacted].

Do opublikowanej analizy weryfikacyjnej Agencji wnioskodawca przedstawił uwagi polegające m.in. na podaniu ceny dla produktu leczniczego MabThera i.v. z uwzględnieniem RSS w wysokości [redacted]. Różnica w stosunku do kosztu leku oszacowanego przez Agencję wyniosła [redacted].

Przyjmując powyższe należy stwierdzić, że stosowanie RTX s.c. vs RTX i.v. w ramach pojedynczego cyklu leczenia jest droższe o [redacted] bez RSS; [redacted] z RSS.

Na podstawie obliczeń można stwierdzić, że stosowanie RTX s.c. vs RTX i.v. jest:

- terapia skojarzona – stosowanie RTX s.c. jest droższe o [redacted] bez RSS [redacted] z RSS;
- terapia podtrzymująca 1 linii – stosowanie RTX s.c. jest droższe o [redacted] bez RSS; tańsze o [redacted] z RSS;
- terapia podtrzymująca kolejnych linii – stosowanie RTX s.c. jest droższe o [redacted] bez RSS; tańsze o [redacted] z RSS.

Na podstawie probabilistycznej analizy wrażliwości można stwierdzić, że stosowanie RTX s.c. bez uwzględnienia RSS w miejsce RTX i.v. jest droższe w każdym rozpatrywanym wskazaniu w 100% symulacji. Uwzględniając RSS RTX s.c. w terapii skojarzonej jest droższy w 77,5% symulacji, w terapii podtrzymującej I linii RTX s.c. jest droższy w 59,9% symulacji, natomiast w terapii podtrzymującej kolejnych linii RTX s.c. jest droższy również w 59,9% symulacji.

Cena zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero dla produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg, 1 fiol. á 11,7 ml, kod EAN: 5902768001099, i dla poszczególnych wskazań wynosi ona:

- terapia indukcyjna (w skojarzeniu z chemioterapią) – [redacted];
- terapia podtrzymująca 1-szej linii – [redacted];
- terapia podtrzymująca kolejnych linii – [redacted].

Cena zbytu netto za opakowanie zaproponowana przez wnioskodawcę wynosi [redacted]

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.)

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości wnioskowanego produktu leczniczego nad produktami leczniczymi obecnie refundowanymi w danym wskazaniu, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Dla technologii ocenianej rytuksymab s.c. istnieje jeden refundowany komparator – rytuksymab i.v. Analiza wyników skuteczności wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (RTX s.c. vs RTX i.v.) w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych, w analizie ekonomicznej wnioskodawcy wykonano analizę minimalizacji kosztów.

Zgodnie z § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w analizie wnioskodawcy przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

Tym samym cena zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero oszacowana w ramach analizy ekonomicznej, po doliczeniu podatku VAT, odpowiada urzędowej cenie zbytu, o której mowa w art. 13 ust. 4 ustawy o refundacji.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych było oszacowanie przyszłych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego MabThera w podaniu podskórnym w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (chłoniak grudkowy oraz chłoniak rozlany z dużych komórek B), zgodnie z projektem uzgodnionego programu lekowego „Rytuksymab w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (ICD 10: C82, C83)”.

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która jest tożsama z perspektywą poszerzoną (NFZ + pacjent) ze względu na sposób finansowania rozpatrywanych interwencji. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący lata 2015-2016. Uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszt leków (koszt produktu leczniczego MabThera s.c. oraz MabThera i.v.) oraz koszt podania leków.

Rozpatrywano następujące scenariusze:

- Scenariusz aktualny – jest odzwierciedleniem obecnej sytuacji, w której chorzy na chłoniaki grudkowe lub chłoniaki rozlane z dużych komórek B są leczeni rytuksymabem i.v. w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C82, C83)”;
- Scenariusz nowy – odzwierciedla sytuację, w której rytuksymab s.c. będzie finansowany ze środków publicznych w terapii pacjentów z chłoniakiem grudkowym lub chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (rozszerzenie programu lekowego o rytuksymab s.c. – „Rytuksymab w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (ICD 10: C82, C83)”).

Populację pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) oszacowano na 1 839 pacjentów w 2015 roku i w 2016 na 1 917.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją zakładają kategorię dostępności refundacyjnej w ramach programu lekowego, a więc lek będzie dostępny bezpłatnie dla pacjenta. Wnioskodawca proponuje utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej dla produktu MabThera s.c.

Aby mogła być utworzona odrębna grupa limitowa droga podania leku musi w istotny sposób mieć wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny. Wymóg ten nie został spełniony – na zasadzie pharmacokinetic-based bridging, można jedynie wnioskować, że jeżeli rytuksymab w podaniu podskórnym nie jest gorszy niż rytuksymab w podaniu dożylnym w zakresie odpowiednich parametrów farmakokinetyki, to wyniki te można przenieść na skuteczność kliniczną (zakłada się, że jeżeli po podaniu podskórnym rytuksymabu osiągnięty zostanie poziom C_{trough} w surowicy co najmniej tak wysoki, jak uzyskuje się po podaniu dożylnym rytuksymabu, zapewni to co najmniej ten sam stopień wysycenia docelowego, który z kolei pozwoli osiągnąć ten sam poziom skuteczności terapii). Niezasadne jednak byłoby przyjęcie, że wyższość wykazana w zakresie farmakokinetyki przekłada się na wyższą skuteczność leku.

Analiza przytoczonych przez autorów BIA wnioskodawcy argumentów jednoznacznie sugeruje brak zasadności utworzenia odrębnej grupy limitowej. Niemniej jednak, ewentualnym argumentem za utworzeniem odrębnej grupy limitowej może być szerszy zakres wskazań RTX i.v. (refundowany on jest również w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów

i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” oraz w ramach katalogu chemioterapii w rozpoznaniach wg ICD-10 C81, C85, C88 i C91).

Wyniki analizy wnioskodawcy:

Podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego MabThera s.c. (rytuksymab s.c.) we wnioskowanym wskazaniu, na podstawie wariantu najbardziej prawdopodobnego, spowoduje inkrementalny spadek wydatków z perspektywy płatnika publicznego o [REDACTED]

[REDACTED]. Wyniki z perspektywy poszerzonej są tożsame z perspektywą płatnika publicznego.

Podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego MabThera s.c. (rytuksymab s.c.) we wnioskowanym wskazaniu, na podstawie wariantu minimalnego, spowoduje [REDACTED]

Natomiast na podstawie wariantu maksymalnego, [REDACTED]

[REDACTED]. Wyniki z perspektywy poszerzonej są tożsame z perspektywą płatnika publicznego.

Obliczenia własne AOTM:

Zakładając, że efektywna dla płatnika publicznego cena opakowania produktu leczniczego MabThera i.v. będzie w latach 2015 i 2016 kształtowała się na podobnym poziomie do poziomu aktualnego (z 2014 r.), tj. cena będzie o ok. 20% niższa niż uwzględniona w oszacowaniach BIA wnioskodawcy, podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego MabThera s.c. (rytuksymab s.c.) we wnioskowanym wskazaniu, na podstawie wariantu najbardziej prawdopodobnego, spowoduje inkrementalny wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego o [REDACTED]

[REDACTED]. Oznacza to, że przyjęcie ww. założenia spowoduje zmianę kierunku wnioskowania, przyjętego na podstawie wyników analizy przedłożonej przez wnioskodawcę. Wyniki z perspektywy poszerzonej są tożsame z perspektywą płatnika publicznego.

Po uwzględnieniu przedstawionej przez wnioskodawcę ceny dla produktu leczniczego MabThera i.v. z uwzględnieniem RSS w wysokości [REDACTED] (czyli uwzględniając ceny rituksymabu s.c. oraz i.v. zgodnie z RSS dla obu leków), podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego MabThera s.c. (rytuksymab s.c.) we wnioskowanym wskazaniu, na podstawie wariantu najbardziej prawdopodobnego, spowoduje oszczędności z perspektywy płatnika publicznego w wysokości [REDACTED] w pierwszym roku refundacji oraz [REDACTED] w drugim roku analizowanego okresu.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie analizy racjonalizacyjnej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono jedną wytyczną kliniczną dotyczącą stosowania rytuksymabu s.c. – jest to podsumowanie dowodów odnośnie leczenia chłoniaków nieziarniczych z zastosowaniem rytuksymabu s.c. przeprowadzone przez NICE. Opinia ta zwraca uwagę na brak statystycznie istotnych różnic odnośnie skuteczności przy porównaniu rytuksymabu s.c. z rytuksymabem i.v. (na podstawie badania SABRINA). Natomiast dane z publikacji Rule 2014 wskazują na oszczędności czasowo-kosztowe przy korzystaniu z rytuksymabu s.c. w porównaniu z rytuksymabem dożylnym.

Obydwie odnalezione rekomendacje refundacyjne (Scottish Medicines Consortium SMC 2014, National Health Service NHS England 2013) odnosiły się pozytywnie do stosowania rytuksymabu s.c. w leczeniu pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi. Obydwie jednak miały ograniczenia – SMC ograniczał populację pacjentów do: wcześniej nieleczonych pacjentów z FL (III-IV) w skojarzeniu z chemioterapią, terapii podtrzymującej pacjentów z FL, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne [rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie indukcyjne] oraz pacjentów z DLBCL [rytuksymab w skojarzeniu z CHOP]. Natomiast NHS England akceptował użycie rytuksymabu s.c. jedynie w terapii podtrzymującej pacjentów z chłoniakami (nieziarniczym FL, z komórek płaszczą MCL [*off-label*], B-komórkowym strefy brzeżnej MZL [*off-label*] oraz limfoplazmocytowym LPL [*off-label*]), u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne. NHS England nie akceptował stosowania rytuksymabu s.c. w skojarzeniu z dożylną chemioterapią.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę rytuksymab (MabThera) w podaniu podskórnym nie jest finansowany w żadnym kraju UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Wnioskodawca nie prowadzi też sprzedaży leku w żadnym kraju UE i EFTA.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 28.08.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-21320-6/DJ/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku MabThera, rituximabum, roztwór do wstrzykiwań 1400 mg, 1 fiol. a 11,7 ml, EAN 5902768001099; w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: Rytuksymab w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (ICD 10: C82 Chłoniak nieziarniczy guzkowy [grudkowy], C83 Chłoniak nieziarniczy rozlany), 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 315/2014 z dnia 3 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku MabThera (rytuksymab) (EAN: 5902768001099) we wskazaniu: leczenie chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz nieziarnicze chłoniaki rozlane z dużych komórek B w ramach programu lekowego: „Rytuksymab w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (ICD 10: C82, C83)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 315/2014 z dnia 3 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku MabThera (rytuksymab) (EAN: 5902768001099) we wskazaniu: leczenie chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz nieziarnicze chłoniaki rozlane z dużych komórek B w ramach programu lekowego: „Rytuksymab w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (ICD 10: C82, C83)”.
2. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku MabThera (rytuksymab) w podaniu podskórnym w ramach programu lekowego: „RYTUksymab w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (ICD 10: C82, C83)”. Analiza weryfikacyjna AOTM-OT-4351-25/2014.