



**Rekomendacja nr 62/2015
z dnia 31 lipca 2015 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego MabThera
(Rituximabum) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji,
100 mg, 2 fiol. a 10 ml; MabThera (Rituximabum) koncentrat
do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol. a 50 ml,
w ramach programu lekowego: leczenie aktywnej postaci
ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego
zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10 M31.3, M31.8)**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego

- MabThera (Rituximabum) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 2 fiol. a 10 ml, EAN 5909990418817;
- MabThera (Rituximabum) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol. a 50 ml, EAN 5909990418824;

w leczeniu aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10 M31.3, M31.8) na proponowanych warunkach.

Jednocześnie Prezes Agencji rekomenduje rozważenie zwiększenia możliwości rozliczenia produktu leczniczego

- MabThera (Rituximabum) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 2 fiol. a 10 ml, EAN 5909990418817;
- MabThera (Rituximabum) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol. a 50 ml, EAN 5909990418824;

w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz uwzględniając wyniki oceny wnioskowanej technologii medycznej, nie rekomenduje jej finansowania na proponowanych warunkach, tj. lek dostępny w ramach programu lekowego.

Przedstawione dowody naukowe mogą stanowić potwierdzenie, że wnioskowana technologia medyczna stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentów, u których wystąpił



nawrót choroby po wcześniejszym leczeniu cyklofosfamidem. Niemniej wskazać należy, że obserwowane różnice istotne statystycznie dotyczą efektów zdrowotnych ocenianych w krótkim okresie obserwacji (6- i 12-miesięczne obserwacje). Natomiast nie ma różnic istotnych statystycznie w efektach zdrowotnych ocenianych w 18-miesięcznej obserwacji. Co oznacza, że po tym czasie konieczne jest rozważenie zastosowanie dalszego leczenia niezależnie od tego, czy pacjent otrzymywał wcześniej rytuksymab, czy cyklofosfamid. Wytyczne wskazują, że nawrót zdarza się najczęściej około roku od zaprzestania stosowania leczenia podtrzymującego, zatem zastosowanie rytuksymabu zamiast cyklofosfamidu może nie zmieniać postępowania terapeutycznego.

Nie przedstawiono dowodów naukowych uzasadniających stosowanie rytuksymabu w populacji osób z przeciwwskazaniami do standardowej terapii, za którą uznaje się cyklofosfamid. Wskazuje się, że spektrum przeciwwskazań do standardowej terapii w znaczącej części pokrywa się z zakresem przeciwwskazań dla rytuksymabu, więc terapia produktem leczniczym Mabthera nie powinna być rozważana jako alternatywa w populacji zdefiniowanej pełnym zakresem przeciwwskazań. Szczególnie, że populacja osób z przeciwwskazaniami była pomijana w analizach wnioskodawcy.

Niepewność co do założeń dotyczących leczonej populacji, wzrost liczby hospitalizacji w rozpoznaniu M31.3 (ziarniniak Wegenera) w ramach JGP (wzrost z 856 hospitalizacji w 2010 r. do 1 207 hospitalizacji w 2014 r.) wskazywać mogą większą populację niż prognozuje to podmiot w przedstawionych analizach.

Podkreślić należy, że lek rytuksymab jest w chwili obecnej stosowany w ramach leczenia szpitalnego w zakresie jednorodnych grup pacjentów, zatem w przypadkach uzasadnionych klinicznie leczenie to może być zastosowane. O możliwości stosowania leczenia w ramach JGP wskazuje się w treści uzgodnionego programu lekowego. Zważyć zatem należy, że zmiana kategorii dostępności refundacyjnej wiąże się z wyższymi kosztami podania, diagnostyki i monitorowania leczenia, które nie są uzasadnione zmianą postępowania terapeutycznego oraz ze zmianą dostępności leczenia, gdyż nie każdy świadczeniodawca realizujący leczenie szpitalne jest zobowiązany prowadzić program lekowy. Wyniki oceny skuteczności klinicznej i praktycznej w połączeniu z relatywnie wysokim kosztem terapii nie stanowią uzasadnienia dla zmiany kategorii dostępności refundacyjnej w przedmiotowym wskazaniu. W celu zabezpieczenia ewentualnego rosnącego zapotrzebowania na zastosowanie rytuksymabu w populacji chorych z GPA lub MPA, która nie reaguje na leczenie cyklofosfamidem lub nie może być nim leczona (ze względu na nietolerancję lub przekroczenie maksymalnej dawki) warto rozważyć zwiększenie możliwości rozliczenia leku w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- MabThera (Rituximabum) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 2 fiol. a 10 ml, EAN 5909990418817;
- MabThera (Rituximabum) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol. a 50 ml, EAN 5909990418824;

w ramach programu lekowego: leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10 M31.3, M31.8)

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej: 1035.0, Rituximabum. Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Proponowana cena zbytu netto dla:

- MabThera (Rituximabum) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 2 fiol. A 10 ml, EAN 5909990418817 – [REDACTED]
- MabThera (Rituximabum) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol. a 50 ml, EAN 5909990418824 – [REDACTED]

Problem zdrowotny

Opis problemu

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA, ang. *granulomatosis with polyangiitis*, ziarniniak Wegenera) jest martwiczym zapaleniem małych i średnich naczyń (tętnic i żył), przebiegającym z tworzeniem ziarniniaków, typowo zajmujących górne i dolne drogi oddechowe oraz nerki.

Mikroskopowe zapalenie naczyń, MPA (ang. *microscopic polyangiitis*), objawia się zmianami w małych naczyniach, prowadząc do ich martwicy. Towarzyszy mu martwicze zapalenie kłębuszków nerkowych i zapalenie naczyń włosowatych w obrębie płuc.

Etiologia choroby, podobnie jak GPA, jest nieznana. Rozważa się rolę czynników genetycznych, środowiskowych i infekcyjnych. Rozpoznanie GPA i MPA opiera się na obrazie klinicznym i histopatologicznym.

Choroba może zajmować wszystkie narządy i układy. Objawy ogólne są niespecyficzne (gorączka, osłabienie, utrata masy ciała, bóle stawów i mięśni) i mogą utrzymywać się przez długi czas, zanim rozwiną się wykrywalne zmiany narządowe. W przebiegu GPA objawy ogólne obserwowane są tylko u około połowy chorych.

Najczęstszą i typową lokalizacją zmian w ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń są górne i dolne drogi oddechowe oraz nerki (70–80% przypadków). W mikroskopowym zapaleniu naczyń niewydolność nerek rozwija się u ponad 50% chorych.

Zajęcie płuc w przebiegu GPA dotyczy 50% pacjentów w momencie rozpoznania (ostatecznie 90%), a spektrum kliniczne zmian jest szerokie: od bezobjawowych nieprawidłowości, stwierdzanych jedynie w badaniach radiologicznych (30 %), gdzie stwierdza się guzki (40–70%), najczęściej mnogie, po zagrażające życiu manifestacje choroby, takie jak krwawienie pęcherzykowe (występuje u około 5% chorych).

Ponadto obserwowane są:

- zmiany w obrębie serca u 6–44% chorych z GPA - zajęcie serca występuje, częściej w przebiegu uogólnionych postaci choroby;
- zmiany w obwodowym i ośrodkowym układzie nerwowym - u około 30% chorych, zazwyczaj w późnych stadiach choroby;
- zmiany w narządzie wzroku u 50–60% chorych z GPA;
- zajęcia skóry, układu ruchu, przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego.

Ze względu na zajęcie narządów i stopień zaawansowania choroby wyróżnia się następujące postaci GPA:

1. Postać ograniczona - choroba ograniczona jedynie do górnych lub dolnych dróg oddechowych, bez objawów ogólnych i zajęcia innych narządów;
2. Postać wczesna układowa - choroba z każdym innym objawem, poza objawami zagrażającymi życiu lub zagrażającymi funkcjonowaniu innych ważnych dla życia narządów;
3. Postać układowa - choroba przebiegająca z upośledzeniem nerek (stężenie kreatyniny <500 μmol/l (5,6 mg/dl)) lub innych narządów;

4. Postać ostra - choroba przebiegająca z upośledzeniem nerek (stężenie kreatyniny $>500 \mu\text{mol/l}$ ($5,6 \text{ mg/dl}$)) lub innych narządów;
5. Postać lekooporna - choroba postępująca mimo leczenia cyklofosfamidem i glikokortykosteroidami.

Przedmiotem oceny w ramach analizowanego zlecenia jest leczenie ciężkiej lub uogólnionej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10 M31.3, M31.8).

Rokowanie

Stosowanie terapii standardowej pozwala na uzyskanie remisji choroby u około 90% chorych. Obecnie, według różnych źródeł, ponad 70-80% pacjentów z GPA przeżywa 5 lat. Nawroty choroby występują u 11-57% pacjentów, u których osiągnięto remisję, najczęściej w ciągu roku po zakończeniu leczenia immunosupresyjnego. Przewlekłe powikłania choroby dotyczą 80-90% chorych wśród nich wymienia się niewydolność nerek, w tym wymagającą dializoterapii, deformację nosa, głuchotę, zwężenie tchawicy.

Wśród głównych przyczyn zgonu chorych na GPA w pierwszym roku po rozpoznaniu choroby wymienia się zakażenia i aktywne zapalenie naczyń, co wiąże się z wysoką aktywnością choroby w momencie rozpoznania i początkiem leczenia, gdy immunosupresja jest najintensywniejsza. Szacowany odsetek zgonów z powodu powikłań leczenia jest wyższy niż z powodu aktywnego zapalenia naczyń. Obserwacja pacjentów w pierwszym roku leczenia wskazała, że najwyższe ryzyko zgonu dotyczyło chorych w podeszłym wieku oraz z niewydolnością nerek, ponieważ w tych grupach chorych istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia toksyczności leków.

Rokowanie przy mikroskopowym zapaleniu naczyń (MPA) jest różne - największe ryzyko zgonu występuje w przypadku współistnienia zmian nerkowych, w układzie krążenia i nerwowym (jedna trzecia pacjentów umiera w ciągu 5 lat od chwili rozpoznania choroby). Część pacjentów ($<50\%$) wymaga przewlekłych dializ w wyniku znacznego upośledzenia czynności nerek, co wpływa na pogorszenie rokowania.

Główną przyczyną zgonów są jednak powikłania infekcyjne rozwijające się w następstwie wprowadzenia intensywnego leczenia, rzadziej krwawienia śródpecherzykowe, które są również groźnym powikłaniem w przebiegu mikroskopowego zapalenia naczyń.

Szacowana wielkość populacji, zapadalność, chorobowość

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA) to choroba rzadka, występuje u około 5 na 100 000 osób (2,5-15 na 100 000 osób). Zapadalność jest najwyższa wśród rasy białej i w Europie rocznie wynosi około 2-10 osób na 1 mln populacji, a chorobowość około 25-70/mln populacji. Dwukrotnie częściej chorują mężczyźni. Choroba może wystąpić w każdym wieku, ale około 15% przypadków dotyczy osób < 18 r. ż. (głównie młodzieży).

Mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) to choroba bardzo rzadka. Zachorowalność w Europie wynosi około 3-11 przypadków na 1 000 000 obywateli w zależności od kraju. Choroba dotyczy głównie osób starszych.

Alternatywna technologia medyczna

W celu indukcji remisji aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA), jako standard leczenia stosuje się cyklofosfamid w połączeniu z glikokortykosteroidami (CYC+GKS).

W leczeniu nawrotów choroby można zastosować cyklofosfamid z prednizolonem (BSR/BHPR 2014).

W braku remisji lub w nawrocie choroby wskazane jest podawanie immunoglobulin lub alternatywnie: mykofenolanu mofetylu, 1,5-deoksypergualiny, globuliny antytymocytowej, infliksymabu (EULAR 2009).

Aktualnie ze środków publicznych, w ramach Wykazu leków refundowanych, we wnioskowanym wskazaniu finansowane są cyklofosfamid, glikokortykosteroidy i mykofenolan mofetylu (ziarniniak Wegenera i/lub choroby autoimmunologiczne).

Cyklofosfamid i.v. i prednizolon mogą być finansowane w ramach leczenia szpitalnego – „Jednorodne Grupy Pacjentów, kod grupy D55 (ziarniniaki, choroby płuc alergiczne i z autoimmunizacji) (wg Zarządzenia Prezesa NFZ 89/2013/DSOZ z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne).

Opis wnioskowanego świadczenia

Rytuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym ludzko-mysim, wytwarzanym dzięki zastosowaniu metod inżynierii genetycznej i jest glikozylowaną immunoglobuliną.

Produkt leczniczy MabThera jest zarejestrowany do stosowania u dorosłych w następujących wskazaniach:

- chłoniaki nieziarnicze (NHL)
- przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)
- reumatoidalne zapalenie stawów
- ziarniniakowość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń.

Przedmiotem oceny jest ostatnie ze wskazań, w którym produkt MabThera w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany do indukcji remisji u dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (Wegenera) (ang. granulomatosis with polyangiitis, GPA) i mikroskopowym zapaleniem naczyń (ang. microscopic polyangiitis, MPA).

Wniosek dotyczy finansowania produktu MabThera w ramach programu lekowego: leczenie aktywnej postaci ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10 M31.3, M31.8).

Kryteria kwalifikacji do programu muszą być spełnione łącznie i są następujące:

- wiek 18 lat i więcej;
- rozpoznanie ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA);
- ciężka lub uogólniona postać choroby, czyli choroba przebiegająca z zagrożeniem funkcji zajętych narządów lub z zagrożeniem życia;
- wysoka aktywność choroby;
- nieskuteczność lub przeciwwskazania do standardowej terapii indukującej remisję.

W projekcie programu przewidziano, że do programu można zakwalifikować również pacjentów z innymi niż wymienione postaciami ziarniniakowości z zapaleniem naczyń lub mikroskopowego zapalenia naczyń, niezależnie od wartości BVAS i poziomu przeciwciał ANCA, które z uwagi na ciężki przebieg choroby grożą znacznym pogorszeniem stanu zdrowia - po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA).

Kryteria kwalifikacji do programu pacjentów leczonych uprzednio w ramach jednorodnych grup pacjentów: do programu włączani są pacjenci, którzy byli uprzednio leczeni rytuksymabem w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP), pod warunkiem, że spełniali kryteria włączenia do programu przed zastosowaniem leku, wykazano w tym czasie skuteczność podawanego leku zgodnie z kryteriami programu i włączenia do programu będzie umożliwiało zachowanie ciągłości leczenia. W przypadku przerwy w leczeniu dłuższej niż 6 miesięcy chory wymaga ponownej kwalifikacji do programu.

Pacjent, u którego zakończono leczenie w programie z powodu spełnienia kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie, a u którego stwierdzono nawrót choroby (wzrost w skali BVAS/WG do wartości co najmniej 3 punktów), jest włączany do programu bez wstępnej kwalifikacji.

Produkt leczniczy MabThera jest obecnie refundowany ze środków publicznych i wydawany pacjentom bezpłatnie:

- w ramach programów lekowych:
 - Leczenie chłoniaków złośliwych (załącznik B.12 Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych),
 - Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” (załącznik B33. *ibidem*);
- w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniach określonych w załączniku C.51 do Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych;
- w ramach jednorodnych grup pacjentów w leczeniu GPA i MPA.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oparto na jednym pierwotnym randomizowanym badaniu (badanie RAVE), porównującym terapię skojarzoną rytuksymabem z glikokortykosteroidami (RTX+GSK) z cyklofosfamidem w skojarzeniu z glikokortykosteroidami (CYC+GSK):

- ocenionym na 5/5 punktów w skali Jadad;
- przeprowadzonym łącznie na próbie 197 pacjentów;
- z okresem obserwacji: 18 miesięcy (faza indukcji remisji – 6 miesięcy, faza podtrzymania remisji do 18 miesiąca);

i czterech badaniach jednoramiennych (Calich 2014, Miloslavsky 2014, Keogh 2006 oraz Stasi 2006):

- o łącznej populacji 97 chorych;
- ocenionym na 4-6/8 punktów w skali NICE po 3 gwiazdki w zakresie doboru próby i punktu końcowego w skali NOS na 9 możliwych;
- z okresem obserwacji: zakres średnich od 10,7 do 34,2 m-ca lub medianą 33,5 m-ca.

Wyniki analizy skuteczności:

Wyniki dotyczą podgrupy pacjentów po niepowodzeniu poprzedniej terapii po 6 miesiącach terapii indukującej remisję.

Istotnie statystycznie na korzyść terapii RTX po 6 miesiącach terapii indukującej remisję:

- więcej było pacjentów w całkowitej remisji choroby w ramieniu RTX+GSK w porównaniu z pacjentami przyjmującymi CYC+GSK: w ramieniu RTX 66,7% vs 42,0% w ramieniu CYC OR (95% CI) 2,76 (1,23;6,20); RD (95% CI) 0,25 (0,06;0,43); NNT (95% CI) 4 (3;17);
- rzadziej obserwowano nawroty choroby o ciężkim nasileniu OR (95% CI) 0,09 (0,01;0,75); RD (95% CI) -0,16 (-0,27;-0,05); NNT (95% CI) 7 (4;20);

- rzadziej obserwowano (w podziale na stopień ciężkości) zaostrzenia choroby i zaostrzenia choroby o ciężkim nasileniu OR (95% CI) 0,23 (0,08;0,69); RD (95% CI) -0,24 (-0,40;-0,08); NNT (95% CI) 5 (3;13).

Różnic istotnych statystycznie pomiędzy interwencjami nie obserwowano:

po 6 miesiącach obserwacji:

- w podgrupie chorych po niepowodzeniu poprzedniej terapii, z zajętymi nerkami ;
- w analizie danych estymowanych dotyczących nawrotów u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, jak i u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z GPA i dodatnim mianem p3-ANCA;

po 18 miesiącach obserwacji w odniesieniu do:

- całkowitej remisji w podgrupie chorych po niepowodzeniu poprzedniej terapii;
- całkowitej remisji w podgrupie chorych po niepowodzeniu poprzedniej terapii, z zajętymi nerkami ;
- częstości występowania nawrotu choroby o ciężkim nasileniu;
- częstości nawrotów nie mających ciężkiego nasilenia.

Wyniki dotyczące jakości życia oceniono na podstawie jednoramiennego badania Keogh 2006 (30% pacjentów po niepowodzeniu CYC, 70% z przeciwwskazaniami do kolejnego zastosowania CYC).

Po 12 miesiącach wartości trzech domen kwestionariusza SF-36 (ograniczenie aktywności z powodu zdrowia fizycznego, funkcjonowanie społeczne oraz witalność) uległy statystycznie istotnej poprawie w stosunku do wartości początkowych u pacjentów otrzymujących RTX+GSK [MD (SD)]:

- ograniczenie aktywności z powodu zdrowia fizycznego 1,1 (0,97), p=0,006;
- funkcjonowanie społeczne 0,9 (1,03), p=0,022;
- witalność 0,7 (0,78), p=0,019.

Brak istotności statystycznej różnic odnotowano w odniesieniu do:

- odczuwania dolegliwości bólowych;
- ogólnej percepcji zdrowia;
- sprawności fizycznej;
- ograniczenia aktywności z powodu problemów emocjonalnych.

Bezpieczeństwo

Wyniki na podstawie badania RAVE

Dla podgrupy pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii w badaniu RAVE wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono tylko w odniesieniu do częstości występowania zgonów. Zaobserwowano dwa zgony w podgrupie chorych przyjmujących RTX+GSK oraz brak zgonów w grupie przyjmującej CYC+GSK. Opisane przypadki zgonów zostały uznane przez badaczy za niezwiązane z przyjmowanym leczeniem.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa na podstawie badania RAVE

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich chorych w badaniu.

- po 6 miesiącach obserwacji (w trakcie badania)

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z chorobą, zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (zgon (z dowolnej przyczyny), nowotwory, leukopenia i trombocytopenia o stopniu nasilenia ≥ 2 , infekcje o stopniu nasilenia ≥ 3 , infekcje pęcherza moczowego spowodowane leczeniem, żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, udary mózgu, hospitalizacje oraz reakcje związane z infuzją stanowiące przeciwwskazanie do kolejnych

infuzji). Natomiast w publikacji Stone 2010 podano, że w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania różnica między grupami była istotna statystycznie ($p = 0,01$).

- po 18 miesiącach obserwacji

Istotnie statystycznie różnice na korzyść RTX zaobserwowano w odniesieniu do:

zapalenia płuc OR (95% CI) 0,25 (0,07; 0,92); RD (95% CI) -0,08 (-0,15; -0,01); NNT=13 (7; 100);
leukopenii o stopniu nasilenia ≥ 2 OR (95% CI) 0,17 (0,06; 0,48); RD (95% CI) -0,18 (-0,28; -0,09);
NNT=6 (4; 12);

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla pozostałych punktów końcowych.

Wyniki badań jednoramiennych

- działania niepożądane związane z infuzją RTX wystąpiły u 10% chorych - na podstawie badania *Stasi 2006*;
- zakażenia ogółem u 16,7% chorych - na podstawie badania *Calich 2014*;
- ciężkie przewlekłe zakażenia u 3% chorych- j.w.
- zakażenia oportunistyczne ciężkie obserwowano u 3% pacjentów - j.w.
- zakażenia nieoportunistyczne ciężkie obserwowano u 13,6% pacjentów stosujących RTX - j.w.
- zdarzenia niepożądane u 82% pacjentów stosujących RTX - *Miloslavsky 2014*;
- zakażenia i zarażenia pasożytnicze półpasiec i neuropatia popółpaścowa, które wystąpiły u 2 (20%) chorych - *Keogh 2006*;
- infekcje górnych dróg oddechowych, które wystąpiły u 5 (50%) chorych - *Keogh 2006*;
- grypa, dreszcze i duszność wystąpiły u jednego pacjenta (10%) - *Keogh 2006*
- nowotwory złośliwe o ciężkim nasileniu (u 3% pacjentów), ciężką neutropenię (1,5%), ciężką zatorowość płucną (1,5%), ciężkie zdarzenia niepożądane związane z infuzją (1,5%) - *Calich 2014*.

Neutropenia o ciężkim nasileniu nie wystąpiła u żadnego z pacjentów (na podstawie badania *Miloslavsky 2014*).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL produktu Mabthera działania niepożądane występujące u $\geq 5\%$ pacjentów z GPA i MPA otrzymujących rytuksymab to: małopłytkowość, biegunka, niestrawność, zaparcie, obrzęk obwodowy, zespół uwolnienia cytokin, zakażenie układu moczowego, zapalenie oskrzeli, półpasiec, zapalenie nosa i gardła, obniżone stężenie, hemoglobiny, hiperkaliemia, przykurcze mięśniowe, bóle stawów, ból pleców, osłabienie mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból kończyn, zawroty głowy, drżenia, bezsenność, kaszel, duszność, krwawienie z nosa, nieżyt nosa, trądzik, nadciśnienie, zaczerwienienie.

- URPL - odnaleziono dwa komunikaty (z 2 kwietnia 2007 r. oraz 7 listopada 2008 r) dotyczące przypadków postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów stosujących RTX z powodu tocznia rumieniowatego układowego, zapalenia naczyń oraz innych chorób autoimmunologicznych. Mimo że związek przyczynowy między stosowaniem RTX a PML nie został ustalony, lekarze prowadzący powinni rozważyć możliwość wystąpienia PML u wszystkich pacjentów zgłaszających się z niewystępującymi wcześniej nieprawidłowościami neurologicznymi.
- FDA - komunikat z października 2012 r. dotyczący obserwowanych działań niepożądanych (hipogammaglobulinemii) w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z GPA i MPA.

Skuteczność praktyczna

W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono wyników badań odnoszących się do skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

Należy mieć na uwadze, że na wnioskowanie na podstawie przedstawionych powyżej danych wpływ ma:

- niewielka ilość dowodów naukowych i niewielka populacja pacjentów uczestniczących w badaniach, które były podstawą oceny wnioskowanej technologii;
- populacja pacjentów objętych cytowanym badaniem randomizowanym nie była zgodna z docelową populacją pacjentów planowaną do objęcia proponowanym programem; większość chorych stanowili chorzy z GPA, a ponad jedna piąta pacjentów nie przyjmowała CYC w pierwszej linii leczenia, w analizie bezpieczeństwa połowę pacjentów stanowili nowozdiagnozowani; należy wziąć pod uwagę, że czynniki ryzyka mogły nie być równomiernie rozłożone w podgrupach w zależności od statusu choroby, ponieważ randomizacja przeprowadzona została ze stratyfikacją ze względu na ośrodek badawczy;
- wyniki badań jednoramiennych dotyczyły szerszego schematu leczenia choroby, nie tylko fazy indukcji remisji; podobnie jak w badaniu randomizowanym, znaczącą większość pacjentów stanowili chorzy z GPA, także z innymi postaciami choroby, nie tylko z ciężką lub uogólnioną; stosowana w badaniach interwencja nie była zgodna z wnioskowaną;
- w badaniach uwzględnionych w analizie cyklofosamid podawano wyłącznie doustnie; w warunkach praktyki klinicznej możliwe jest podawanie obu form leku: p.o. oraz i.v.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy dla porównania rytuksymabu w skojarzeniu z glikokortykosteroidami z cyklofosfamidem w skojarzeniu z glikokortykosteroidami została przeprowadzona z zastosowaniem technik analitycznych: analiza kosztów-użyteczności (CUA, ang. cost-utility analysis) oraz analiza kosztów i konsekwencji (CCA, ang. cost consequences analysis), przeprowadzonych z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) w 25-letnim horyzoncie czasowym (dożywotnim).

Wnioskodawca odnalazł jedną publikację analiz ekonomicznych oceniających opłacalność wnioskowanej technologii medycznej spełniającą kryteria włączenia: Latimer 2014, z której wynika, że RTX wydaje się stanowić kosztowo efektywny dodatek do schematu leczenia przy proggu wynoszącym 20 000 GBP w populacji obejmującej pacjentów, którzy wyczerpali możliwość przyjmowania cyklofosfamidu.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że przy zastąpieniu cyklofosfamidu przez rytuksymab współczynnik ICUR:

- z perspektywy NFZ wyniósłby 28 912,34 PLN bez RSS i [REDACTED] z RSS, a
- z perspektywy wspólnej 28 654,18 PLN bez RSS i [REDACTED] z RSS.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i proggu opłacalności wynoszącym 119 577 zł), wartość progowa cen zbytu netto wynosi dla produktu:

- MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg – z perspektywy płatnika publicznego 23 906,60 PLN oraz z perspektywy wspólnej 23 958,55 PLN.
- MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg – z perspektywy płatnika publicznego 9 562,64 PLN oraz z perspektywy wspólnej 9 583,42 PLN.

Z uwagi na zaproponowany instrument dzielenia ryzyka powyższe oszacowania dotyczą zarówno wariantu z RSS, jak i bez RSS.

Zmiana żadnego z parametrów nie wpływała na zmianę jakościowych wniosków z analizy. Największy wpływ na zmianę ilościowych wniosków z analizy ma zmiana źródła danych do estymacji jakości życia (wzrost wartości ICUR o 144,91%) oraz odsetek chorych z ciężkim nawrotem choroby po 12 miesiącach od remisji w ramieniu cyklofosfamidu na poziomie górnej granicy 95-% przedziału ufności (spadek wartości ICUR o około 70 %).

Obliczenia własne Agencji

W Agencji przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości z 1,5-rocznym horyzontem czasowym (na podstawie badania RAVE) oraz równymi współczynnikami SMR (ang. *Standardized Mortality Ratio* – standaryzowany współczynnik zgonów), dla wszystkich stanów na poziomie średniej (z badania Lane 2005).

Zmiana wnioskowania z analizy wnioskodawcy następuje jedynie w przypadku wariantu bez RSS z obu perspektyw przy 1,5-rocznym horyzoncie czasowym (wnioskowana technologia staje się nieopłacalna).

Na wnioskowanie o efektywności kosztowej wpływa:

- modelowanie efektów zdrowotnych poza czas objęty obserwacją w badaniach;
- koszty stosowania BSC wyznaczone w oparciu o opinie ekspertów klinicznych NICE, które mogą nie odpowiadać realiom polskim;

- oszacowanie masy i powierzchni ciała oparto o dane populacji amerykańskiej odmiennej w tym zakresie, od populacji polskiej;
- w odnalezionych badaniach nie oceniano jakości życia odpowiadającej dokładnie stanom zdrowia uwzględnionym w modelu; ponadto wykorzystano skalę SF-36, w związku z czym wystąpiła konieczność mapowania wyników zdrowotnych na skalę EQ-5D.

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.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości przedmiotowego leku, nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanymi ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analiza wpływu na budżet płatnika dostarczona przez wnioskodawcę została przygotowana z założeniem perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej obejmującej perspektywę płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z: publikacji, danych od wnioskodawcy oraz badania ankietowego z 18 ośrodków zajmujących się leczeniem GPA i MPA ().

Wprowadzenie do finansowania w ramach programu lekowego wnioskowanej technologii medycznej spowoduje wzrost wydatków:

- z perspektywy NFZ o () w I roku i () w II roku w wariantcie z RSS oraz o 5,86 mln zł (od 5,45 mln do 6,27 mln zł) w I roku i 10,28 mln zł (od 9,57 mln do 11,00 mln zł) w II roku w wariantcie bez RSS.
- z perspektywy wspólnej o () w I roku i () w II roku w wariantcie z RSS oraz o 5,90 mln zł (od 5,49 mln do 6,31

mln zł) w I roku i 10,34 mln zł (od 9,62 mln do 11,06 mln zł) w II roku w wariantcie bez RSS.

W powyższych wydatkach koszt inkrementalny produktu leczniczego MabThera w analizowanym wskazaniu wyniesie: [] w I roku i [] w II roku w wariantcie z RSS oraz [] w II roku w wariantcie bez RSS zarówno z perspektywy NFZ, jak i perspektywy wspólnej.

W analizie wpływu na budżet zwraca uwagę fakt, że zmiana kategorii dostępności RTX z leczenia szpitalnego w ramach JGP na program lekowy wpływa na:

- ponad 6-krotny i ponad 9-krotny wzrost kosztów podania leków i leczenia paliatywnego odpowiedni w pierwszym i drugim roku refundacji, pomimo iż w pierwszym roku refundacji większość pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego nadal jest leczona cyklofosfamidem.
- ponad 2-krotny i ponad 3-krotny wzrost kosztów diagnostyki i monitorowania odpowiednio w pierwszym i drugim roku refundacji, pomimo iż nadal większość pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego jest leczona cyklofosfamidem, co może wskazywać na wyższe koszty świadczeń udzielanych w ramach programu w porównaniu do leczenia w ramach JGP.

Wskazać należy, że w ograniczonym stopniu odzwierciedlają rzeczywistość płatnika publicznego przyjęte w analizie założenia dotyczące:

- niewłaściwego oszacowania populacji pacjentów w analizie wnioskodawcy, gdzie uwzględniono zaniżoną populację (uwzględniono liczbę Polaków > 19 lat podczas, gdy zgodne z projektem programu lekowego dolna granica wieku to 18 r.ż.); wyniki zostały zaktualizowane przez Agencję
- przyjęcia stałej liczby pacjentów w populacji docelowej w założonym horyzoncie czasowym bez uwzględnienia wzrostu zachorowalności; dane NFZ za lata 2010-2014 wskazują na wzrost liczby hospitalizacji w rozpoznaniu M31.3 od 866 do 1 207 (co pośrednio może świadczyć o wzroście zachorowań);
- braku potwierdzonych danych dotyczących oszacowania rozmiaru populacji docelowej;
- spadku kosztów hospitalizacji w przypadku stosowania rytuksymabu zamiast cyklofosfamidu (oba leki są dostępne w postaci dożylniej)
- podawania cyklofosfamidu wyłącznie w formie dożylniej, podczas gdy w ramach praktyki klinicznej możliwe jest stosowanie leku w postaci doustnej i dożylniej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Proponowany instrument dzielenia ryzyka zmniejsza ryzyko związane z jednostkowym kosztem terapii. Nie zabezpiecza budżetu płatnika przed wzrostem kosztów związanych z indukcją remisji po nawrotach choroby oraz zmianą oszacowań populacji w związku z przejściem do programu pacjentów leczonych uprzednio w ramach jednorodnych grup pacjentów oraz ewentualnym poszerzeniem listy przeciwwskazań do standardowej terapii inicjującej remisję w programie.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W odniesieniu do zlecenia MZ dotyczącego oceny zasadności umieszczenia w programie, w jednej z definicji nieskuteczności terapii standardowej, dodatkowego zapisu nie ujętego w uzgodnionym projekcie programu lekowego. W literaturze nie odnaleziono informacji, które bezpośrednio wskazywałyby na zasadność umieszczenia zapisu w projekcie programu lekowego uzupełnienia nawrotu, którego nie udaje się opanować ponownym zastosowaniem standardowego leczenia indukcyjnego:

- brytyjskie wytyczne kliniczne (BSR_BHPR_2014) wskazują, że w przypadku dużego nawrotu (wzrost o co najmniej 1 duży punkt w skali BVAS) pacjenci mogą być leczeni m.in. dalszymi kursami cyklofosfamidu ze zwiększeniem dawki prednizolonu;
- francuskie wytyczne FVSG 2013, po nawrocie u pacjentów wcześniej leczonych konwencjonalnymi lekami immunosupresyjnymi (6-9 infuzji cyklofosfamidu lub jego skumulowana dawka >10 g) zalecają rytuksymab, a nie cyklofosfamid.

Co więcej założenia takiego nie uwzględnia przedstawiona analiza wpływu na budżet, która zakłada, że 50% pacjentów w nawrocie będzie stosować cyklofosfamid.

Ponadto warto rozważyć następujące zmiany w opisie programu lekowego:

- usunięcie przeciwwskazań jako kryterium kwalifikacji do leczenia rytuksymabem. Nie udowodniono wpływu RTX na leczenie pacjentów z przeciwwskazaniami do cyklofosfamidu (nie przedstawiono dowodów potwierdzających zasadność takiego postępowania), co sugeruje, że nie powinna to być populacja docelowa. Ponadto, podmiot odpowiedzialny za RTX wskazuje, że przeciwwskazania do stosowania CYC i RTX są w dużej mierze tożsame, co oznacza, że dotyczą tej samej populacji;
- w kryteriach wyłączenia z programu należałoby napisać, że w przypadku wystąpienia ciężkich reakcji skórnych, które mogą mieć związek z produktem leczniczym MabThera leczenie tym lekiem powinno być przerwane na stałe (ChPL MabThera);
- przy monitorowaniu leczenia i w ramach badań przy wznowieniu leczenia RTX, należałoby uwzględnić diagnostykę w kierunku postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) (ChPL MabThera);
- w zakresie monitorowania leczenia RTX zalecenia oceny stężenia immunoglobulin i poziomu funkcjonalnych przeciwciał przed każdym cyklem terapii (z powodu możliwego wystąpienia długotrwałego niedoboru komórek B i hipogammaglobulinemii) (wytyczne NHS-NUH 2013 i BSR_BHPR 2014).

W wytycznych klinicznych ekspertów europejskich z 2011 r. (Guerry MJ et al.) poinformowano o braku konkluzji, którą można by wyciągnąć z aktualnych dostępnych danych dotyczących ewentualności podawania z rytuksymabem innych leków immunosupresyjnych. Natomiast w uzgodnionym programie lekowym, w schemacie dawkowania leków dotyczącym stosowania standardowego leczenia podtrzymującego remisję w trakcie i po zakończeniu podawania rytuksymabu pacjent może otrzymać: azatioprynę, metotreksat, leflunomid lub mykofenolan mofetylu w skojarzeniu z małymi dawkami glikokortykosteroidów.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca w ramach analizy racjonalizacyjnej zaproponował rozwiązanie polegające na wprowadzeniu do ustawy o refundacji obowiązku obniżenia ceny urzędowej każdego leku dostępnego w ramach programów lekowych i chemioterapii, przy każdej kolejnej decyzji refundacyjnej o 0,5% w stosunku do ceny obowiązującej w poprzedniej decyzji refundacyjnej.

W opinii wnioskodawcy proponowane rozwiązanie pozwoli zaoszczędzić z budżetu płatnika co najmniej ok. 20,6 mln PLN w analizowanym horyzoncie czasowym, co pozwoli wyrównać koszty poniesione z tytułu objęcia refundacją wnioskowanej technologii medycznej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 dokumentów odnoszących się do stosowania wnioskowanej technologii medycznej:

- BSR/BHPR 2014, *The British Society for Rheumatology i British Health Professionals in Rheumatology* - Rytuksymab rekomendowany jest w indukcji remisji u pacjentów nowozdiagnozowanych, z nawrotem choroby oraz z oporną postacią choroby.

- KE 2011– Komitet Ekspertów *Cambridge Biomedical Research Centre* wskazuje, że RTX jest skuteczny w indukcji remisji u pacjentów wcześniej nieleczonych i może być preferowany szczególnie kiedy chce się uniknąć zastosowania CYC (przewlekłe infekcje, nietolerancja lub nadwrażliwość na CYC, nowotwory, wysokie ryzyko niepłodności). RTX jest także skuteczną terapią w opornych i nawrotowych postaciach zapalenia naczyń związanego z ANCA i jest zalecany po niepowodzeniu konwencjonalnej terapii.
- NHS-NUH 2013, *National Health Service – Nottingham University Hospitals NHS Trust* - Rytuksymab może być stosowany w indukcji remisji u pacjentów, u których nie jest wskazane stosowanie cyklofosfamidu, u których terapia cyklofosfamidem była nieskuteczna, z pierwszym nawrotem choroby.
- FVSG 2013, *French Vasculitis Study Group* - Rytuksymab może być stosowany w pierwszej linii leczenia w indukcji remisji u kobiet z GPA lub MPA w wieku rozrodczym, szczególnie w wieku powyżej 30 lat. Rytuksymab nie jest zalecany w pierwszej linii leczenia u pacjentów, którzy nie wymagają stosowania cyklofosfamidu w indukcji remisji. Rytuksymab jest preferowaną opcją dla pacjentów z nawrotem GPA lub MPA, którzy otrzymali jeden pełny cykl cyklofosfamidu.
- EULAR 2009, *European League Against Rheumatism* - Rytuksymab powinien być rozważony u pacjentów, którzy nie osiągnęli remisji stosując maksymalną dawkę terapii standardowej lub mają nawrót po stosowaniu maksymalnej dawki terapii standardowej.

Zidentyfikowano 6 dokumentów dotyczących finansowania wnioskowanej technologii w terapii chorych z GPA lub MPA:

- HAS (Francja) 2015, *Haute Autorité De Santé* - w leczeniu szpitalnym we wskazaniu: w skojarzeniu z glikokortykosteroidami w indukcji remisji u dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym GPA i MPA, wnioskowany produkt leczniczy może być stosowany w I linii leczenia (decyzja lekarza). Powinien być stosowany u kobiet, szczególnie w wieku rozrodczym w wieku > 30 lat. W II linii leczenia indukcyjnego zaleca się rytuksymab zamiast cyklofosfamidu doustnego w przypadku nawrotu czy niepełnej odpowiedzi na leczenie cyklofosfamidem dożylnym lub w sytuacji nietolerancji takiego rodzaju terapii.
- NICE 2014 – *National Institute for Health and Clinical Excellence* - Rytuksymab może być stosowany w indukcji remisji u dorosłych pacjentów, u których dalsze leczenie cyklofosfamidem spowodowałoby przekroczenie maksymalnej dawki skumulowanej, z przeciwwskazaniami lub brakiem tolerancji cyklofosfamidu, które planują posiadanie dzieci, u których choroba jest aktywna lub u których doszło do progresji choroby pomimo terapii cyklofosfamidem trwającej 3–6 miesięcy lub z nowotworami uropitelialnymi w wywiadzie.
- SMC (Szkocja) 2013, - *Scottish Medicines Consortium* - Produkt leczniczy MabThera zaakceptowano do ograniczonego stosowania w obrębie szkockiego NHS do pacjentów, którzy mają nawrót po leczeniu cyklofosfamidem lub którzy nie tolerują lub nie mogą otrzymywać cyklofosfamidu.
- CDEC (Kanada) 2012, *Corporation de développement économique communautaire* - Rytuksymab jest zalecany do refundacji w leczeniu indukcji remisji u pacjentów z ciężką aktywną GPA lub MPA, u których istnieje poważna nietolerancja lub inne przeciwwskazania na cyklofosfamid lub którzy nie odpowiedzieli na leczenie cyklofosfamidem.
- PHARMAC (Nowa Zelandia) 2014, 2015, *The Pharmaceutical Management Agency* - rytuksymab może być refundowany dla pacjentów, u których zdiagnozowano zapalenie naczyń związane z ANCA po spełnieniu określonych kryteriów: w leczeniu początkowym ograniczonym do 4 tygodni terapii); w kontynuacji leczenia (ograniczone do 4 tygodni terapii). Zatwierdzono też propozycję rozszerzenia ograniczeń rytuksymabu stosowanego w szpitalach DHB w 9 nowych wskazaniach, w tym zapaleniu naczyń związanych z ANCA.
- PTAC (Nowa Zelandia) 2012, *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* - Rytuksymab powinien być finansowany, z niskim priorytetem, u pacjentów z zapaleniem naczyń związanych z przeciwciałami ANCA z przeciwwskazaniami do cyklofosfamidu lub po

niepowodzeniu konwencjonalnej terapii. Ponadto zalecono, aby PHARMAC wystąpił z prośbą do wnioskodawcy o dostarczenie kryteriów kwalifikacji pacjentów do powyższego leczenia. Większe koszty leczenia rytuksymabem w porównaniu z cyklofosfamidem, powodują że zasadne jest ograniczenie refundacji do jasno zdefiniowanej populacji pacjentów.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy MabThera w dawce 100 mg i 500 mg jest finansowany w 26 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Lek jest refundowany w 100%, z wyjątkiem Holandii i Łotwy (80%). W większości krajów lek jest finansowany bez ograniczeń, w tym w 16 (w dawce 100 mg) lub 17 (w dawce 500 mg) krajach w leczeniu zamkniętym oraz w 2 krajach (Słowacja, Węgry) dostępny w aptekach. W 2 krajach wnioskowany produkt leczniczy jest refundowany częściowo z ubezpieczeń dodatkowych (Holandia, Łotwa). W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w 7 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita* (Estonia, Grecja, Litwa, Łotwa, Portugalia, Słowacja, Węgry), natomiast dla 1 kraju (Chorwacja) nie przedstawiono przedmiotowych danych. W 6 z tych krajów lek jest finansowany w 100%, a w 1 kraju (Łotwa) w 80%. Lek jest refundowany bez ograniczeń w 6 krajach, w tym w 4 z nich w szpitalnictwie i w 2 z nich w aptekach (Słowacja, Węgry), natomiast w 1 kraju (Łotwa) jest finansowany częściowo z ubezpieczeń zdrowotnych. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 11.05.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.92.2015.10.ISU), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku MabThera (Rituximabum) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 2 fiol. a 10 ml, EAN 5909990418817; MabThera (Rituximabum) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol. a 50 ml, EAN 5909990418824, 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

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 104/2015 z dnia 30 lipca 2015 roku w sprawie oceny leku MabThera (rytuksymab), EAN: 5909990418817, w ramach programu lekowego: leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8)
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 105/2015 z dnia 30 lipca 2015 roku w sprawie oceny leku MabThera (rytuksymab), EAN: 5909990418824, w ramach programu lekowego: leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8).
3. Wniosek o objęcie refundacją leku MabThera (rytuksymab) w ramach programu lekowego: leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8). Analiza weryfikacyjna Nr: AOTMiT-OT-4351-24/2015.
4. <http://www.medonet.pl/zdrowie-na-co-dzien,artykul,1636373,1,ziarniniakowatosc-wegenera-zabojcze-zapalenie-naczyn,index.html>
5. http://www.interna.com.pl/mikroskopowe_zapalenie_naczyn.htm
6. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01363388?term=rituximab&cntry1=EU%3APL&rank=55>