

Opinia nr 11/2017

z dnia 1 grudnia 2017 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych
leku Mabthera, rituximab, koncentrat do sporządzania
roztworu do infuzji 10 mg/ml, opakowanie á 10 ml; Mabthera,
rituximab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10
mg/ml, opakowanie á 50 ml, we wskazaniu
autoimmunologiczne zapalenie trzustki (ICD10: K86.1),
w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku:

- Mabthera, rituximab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml, opakowanie á 10 ml;
- Mabthera, rituximab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml, opakowanie á 50 ml

we wskazaniu autoimmunologiczne zapalenie trzustki (ICD10: K86.1) w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, odnalezione wytyczne kliniczne i dowody naukowe uważa za zasadne objęcie finansowaniem rytuksymabu we wskazaniu autoimmunologiczne zapalenie trzustki (ICD10: K86.1).

W ramach oceny skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii odnaleziono 1 badanie stanowiące opis serii przypadków, oceniające skuteczność rytuksymabu u pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem trzustki. Wyniki badania wskazują, że 10 z 12 pacjentów stosujących rytuksymab uzyskało całkowitą remisję choroby. Analiza bezpieczeństwa wykazała, że u 3 z 12 pacjentów wystąpiły efekty uboczne związane z rytuksymabem, które zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego Mabthera

należą do działań niepożądanych, występujących bardzo często przy stosowaniu rytuksymabu. Jednak należy zwrócić uwagę na ograniczenia przedstawionych danych z uwagi na małą liczbę włączonych pacjentów oraz niską jakość badania, co obniża wiarygodność wniosku.

Ocena wpływu na budżet płatnika, przy założeniu zakresu liczebności pacjentów od 3 do 9 oraz danych kosztowych i czasu trwania terapii zgodnych z wnioskiem, wykazała, że wydatki płatnika publicznego mogą wynosić [REDACTED]

Wytyczne kliniczne umiejscawiają ocenianą technologię w panelu leków zalecanych do stosowania u pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem trzustki.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Mabthera, rituximab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml, opakowanie á 10 ml,
- Mabthera, rituximab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml, opakowanie á 50 ml

we wskazaniu autoimmunologiczne zapalenie trzustki (ICD10: K86.1) w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Autoimmunologiczne zapalenie trzustki (AZT) jest odrębną postacią zapalenia trzustki. AZT klinicznie cechuje się częstym występowaniem żółtaczki zaporowej, z towarzyszącym „guzem” trzustki lub bez niego, oraz dobrą odpowiedzią na kortykoterapię, a histologicznie – naciekiem limfoplazmocytowym i włóknieniem trzustki. Wyróżnia się 2 typy AZT, odrębne pod względem klinicznym i patologicznym. Typ I jest jedną z manifestacji układowego procesu autoimmunologicznego – tzw. choroby zależnej od IgG4 (IgG4-related disease). Cechuje się zazwyczaj zwiększonym stężeniem IgG4 w surowicy, a także zajęciem (równoczesnym albo nawet po kilku latach) przez włókniejący proces zapalny również innych narządów. Typ II jest chorobą ograniczoną do trzustki i nie towarzyszy mu zwiększone stężenie IgG4.

Na podstawie badań japońskich ocenia się, że AZT stanowi 5-6% wszystkich przypadków przewlekłego zapalenia trzustki. Częstszy jest typ I – chorują zazwyczaj mężczyźni w 7 dekadzie życia. Typ II występuje u osób młodszych (śr. ok. 40 r.ż.), bez przewagi jednej płci, a nawet u 30% chorych współistnieje z nieswoistym zapaleniem jelit.

Według ekspertów klinicznych populacja AZT to maksymalnie „kilka osób rocznie”.

W krótkim okresie rokowanie jest dobre – większość chorych dobrze odpowiada na leczenie. Rokowanie odległe jest mniej pewne ze względu na możliwość nawrotów choroby, progresji do przewlekłego zapalenia trzustki z powstawaniem złogów w przewodach trzustkowych oraz rozwoju zewnątrz- i wewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki. Podejrzewa się że autoimmunologiczne zapalenie trzustki może zwiększyć ryzyko raka trzustki.

Alternatywne technologie medyczne

Europejskie wytyczne kliniczne jako opcje terapeutyczne w leczeniu pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem trzustki wskazują oprócz rytuksymabu inne immunomodulatory, tj. tiopuryny (azatiopryna, 6-merkaptopuryna), mykofenolan mofetylu i metotreksat oraz sterydy.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów

medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 105) technologiami alternatywnymi we wskazaniu autoimmunologiczne zapalenie trzustki mogłyby być produkty lecznicze zawierające ww. substancje:

- prednizon, azatropina, metotreksat – refundowane w Polsce we wskazaniach pozarejestacyjnych („choroby autoimmunizacyjne inne niż wymienione w ChPL”);
- 6-merykaptopuryna – nierefundowane w Polsce we wskazaniu „autoimmunologiczne zapalenie trzustki”;
- mykofenolan mofetylu – nierefundowane w Polsce we wskazaniu „autoimmunologiczne zapalenie trzustki”, ale refundowane w „chorobach autoimmunizacyjnych u pacjentów z niedoborami odporności”.

Mając na uwadze, że we wnioskowanym wskazaniu u danego świadczeniobiorcy wyczerpano wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych), jako ewentualne technologie alternatywne dla produktu leczniczego Mabthera można wskazać produkty lecznicze zawierające: 6-merykaptopurynę oraz mykofenolan mofetylu.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Mabthera zarejestrowane wskazania do stosowania to:

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

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność kliniczną wnioskowanej technologii.

Ocenę skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa rytuksymabu u pacjentów z AZT przeprowadzono na podstawie 1 odnalezionego badania:

- Hart 2013 – jednośrodkowe, prospektywne, seria przypadków, brak informacji o randomizacji i o zaślepieniu, mediana czasu leczenia: 20 miesięcy, interwencja: rytuksymab (dodatkowo część pacjentów otrzymała prednizon i/lub tiopurynę i/lub protezowanie dróg żółciowych); liczba pacjentów ogółem (włączano pacjentów z I typem AZT) n=116, w tym 12 otrzymujących rytuksymab;

Jakość badania oceniono jako niską.

Skuteczność praktyczna

Wyniki badania wskazują, że 10 z 12 pacjentów uzyskało całkowitą remisję choroby. Jeden pacjent uzyskał częściową remisję choroby i jeden pacjent uzyskał niepełną remisję choroby.

Zgodnie z definicją przedstawioną w badaniu Hart 2013 częściowa remisja choroby to poprawa bez ustąpienia zmian zapalnych (klinicznych, radiograficznych lub biochemicznych), bez ciągłego zapotrzebowania na leczenie steroidowe. To poprzedza całkowitą remisję, jednak jej przetrwanie ponad 4 miesiące terapii rytuksymab wymaga dalszych badań.

Natomiast niepełna remisja choroby według autorów badania to poprawa zmian zapalnych (klinicznych, radiograficznych lub biochemicznych), z ciągłym zapotrzebowaniem na rytuksymab plus leczenie równoległe (sterydy lub stenty dróg żółciowych), co często w pierwszych 6 tygodniach po uruchomieniu rytuksymab.

Pacjenci otrzymali od 5 do 18 dawek rytuksymabu w okresie od 5 miesięcy do 32 miesięcy. Czas obserwacji od podania dawki początkowej wynosił od 1 miesiąca do 63 miesięcy.

Bezpieczeństwo

W badaniu włączonym do analizy bezpieczeństwa nie raportowano zgonów w grupie pacjentów otrzymujących rytuksymab.

Ponadto wyniki badania wskazują, że u 3 pacjentów wystąpiły efekty uboczne związane z rytuksymabem, tj.:

- u 1 pacjenta wystąpiła reakcja związana z podaniem pierwszej dawki rytuksymabu (dreszcze i ból głowy – nie pojawiły się przy kolejnych wlewach);
- u 1 pacjenta wystąpiła późna postać neutropenii (bezwzględna liczba neutrofilów wynosiła $<250/\mu\text{l}$) 2,5 miesiąca po pierwszej infuzji, co wymagało użycia czynnika symulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF). Następująca infuzja została opóźniona o 1 tydzień bez dalszych następstw mielosupresyjnych lub zakaźnych;
- u 1 pacjenta zdiagnozowano prawdopodobne zapalenie oskrzelików, powodujące zapalenie płuc, rzadko związane ze stosowaniem rytuksymabu.

Zgodnie z ChPL Mabthera do działań niepożądanych występujących bardzo często należą: zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, zapalenie oskrzeli, neutropenia, leukopenia, neutropenia z gorączką, trombocytopenia, działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczynioworuchowy, nudności, świąd, wysypka, łysienie, gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy, obniżony poziom IgG.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Mabthera nie jest zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu. Brakuje również danych umożliwiających pełną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa rytuksymabu stosowanego w AZT, wobec czego relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania leku w tym wskazaniu pozostaje niekreślona.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest fakt, że badanie uwzględnione w analizie klinicznej charakteryzuje się niską jakością i zostało przeprowadzone na małolicznej populacji pacjentów z AZT typu I, spośród których zaledwie 12 osób stosowało wnioskowaną terapię. Ponadto nie odnaleziono badań dotyczących pacjentów z II typem AZT oraz badań oceniających skuteczność kliniczną oraz punktów końcowych odnoszących się do czasu przeżycia i jakości życia chorych.

Efektywność technologii alternatywnych

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Konsensusie Ekspertów z 2017 r. (Okazaki 2017) wyniki wczesnych badań wykazały wysoki odsetek remisji w nawracającym autoimmunologicznym zapaleniu trzustki (AZT) przy zastosowaniu immunomodulatorów, takich jak tiopuryny (azatiopryna i 6-

merkaptopuryna) oraz mykofenolanu mofetylu. Jednak w większej serii przypadków czas przeżycia bez nawrotów był podobny zarówno w przypadku pacjentów leczonych kortykosteroidami + lek immunomodulujący jak i leczonych tylko kortykosteroidami bez leczenia podtrzymującego. Mimo, że rytuksymab zalecany jest jako technologia alternatywna w przypadku pacjentów mających przeciwwskazania do leczenia steroidami, to w razie braku jego dostępności mogą być zastosowane inne immunomodulatory.

Zgodnie z Konsensusem Ekspertów (Okazaki 2017), międzynarodowe badanie retrospektywne (Hart 2013) wykazało skuteczną indukcję u 56 z 68 (85%) pacjentów z nawrotem choroby poprzez dodanie azatiopryny i skuteczną remisję u 86% pacjentów, którzy otrzymali immunomodulatory. Choć oczekuje się, że wykorzystanie immunomodulatorów jako terapii drugiego rzutu w przypadkach opornych na leczenie będzie coraz bardziej znaczące, to należy je stosować z ostrożnością, gdyż mogą powodować poważne działania uboczne.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie z wnioskiem wartość netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia oszacowano na [REDAKTOWANO]. Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia określono na 3 cykle (1 cykl – 3 miesiące).

Nie zidentyfikowano leków generycznych.

Ceny dla produktów leczniczych mogących stanowić technologie alterantywne dla wnioskowanej przyjęto z obwieszczenia Ministwa Zdrowia z dn. 25.10.2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych:

- 6-merykaptourynę (6-MP): Mercaptopurinum VIS, tabl. 50 mg, opakowanie 30 szt., kod EAN 5909990186112 – urzędowa cena zbytu 21,06 zł;
- mykofenolan mofetylu (MMF): Mycophenolate Mofetil Accord, kaps. twarde, 250 mg, opakowanie 100 szt., kod EAN 5909990754472) – urzędowa cena zbytu 99,36 zł.

Dawkowanie przyjęto na podstawie schematu leczenia z badania Hart 2013, odpowiednio dla 6-MP – 1 mg/kg/dzień (masa ciała – 70 kg), dla MMF 750–1000 mg 2 razy dziennie.

Zgodnie z przyjętymi założeniami średni koszt 3-cykli (1 cykl – 3 miesiące) leczenia terapiami alterantycznymi tj. 6-merykaptouryną oraz mykofenolanem mofetylu 1 pacjenta z grupy docelowej wyniesie w przypadku produktów leczniczych zawierających:

- 6-merykaptourynę – ok. 351 zł brutto; obliczenia przeprowadzono przy założeniu, że lek będzie dostępny jako nierefundowany we wskazaniach pozarejestacyjnych (off-label);
- mykofenolan mofetylu – ok. 1 962 zł brutto – obliczenia wykonano przy założeniu, że lek będzie refundowany jako off-label, a pacjent ma „chorobę autoimmunizacyjną z niedoborami odporności”.

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

Według ekspertów klinicznych populacja docelowa to maksymalnie „kilka osób rocznie”.

Przy założeniu zakresu liczebności pacjentów od 3 do 9 oraz danych kosztowych i czasu trwania terapii zgodnych z wnioskiem, wydatki płatnika publicznego będą wynosić [REDAKTOWANO].

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono wytyczne międzynarodowe, Konsensus Ekspertów z 2017 r. (Okazaki 2017) odnoszące się do stosowania rytuksymabu w leczeniu pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem trzustki w następujących przypadkach:

- wysokie ryzyko nietolerancji na sterydy:
 - zaleca się rytuksymab lub inne immunomodulatory, tj. tiopuryny (azatiopryna, 6-merkaptopuryna), mykofenolan mofetylu i metotreksat,
 - nie zaleca się sterydów;
- remisja:
 - w przypadku rozproszonej powiększonej trzustki przed Tx (nie można ocenić ogniska pierwotnego guza, wg klasyfikacji TNM); opóźnionej radiologicznej remisji; wysokiego stężenia w surowicy IgG4 > 2xUNL po Tx; ≥ 2 OOI lub bliższe IgG4-SC stosuje się sterydy lub immunomodulatory (rytuksymab lub inne immunomodulatory, tj. tiopuryny (azatiopryna, 6-merkaptopuryna), mykofenolan mofetylu i metotreksat),
 - w przypadku szybkiej odpowiedzi radiologicznej na Tx; prawidłowego poziomu IgG4 po Tx; braku OOI przed Tx zalecana jest obserwacja;
- nawrót:
 - w przypadku pojawienia się nawrotu zarówno po obserwacji jak i zastosowaniu sterydów lub immunomodulatorów zalecane jest ponowne leczenie sterydami lub immunomodulatorami (rytuksymab lub inne immunomodulatory, tj. tiopuryny (azatiopryna, 6-merkaptopuryna), mykofenolan mofetylu i metotreksat).

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 02.11.2017 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.4570.2017.2.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Mabthera, rituximab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml, opakowanie á 10 ml, Mabthera, rituximab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml, opakowanie á 50 ml, we wskazaniu: autoimmunologiczne zapalenie trzustki (ICD10: K86.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości 386/2017 z dnia 28 listopada 2017 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku MabThera (rituximab) we wskazaniu: autoimmunologiczne zapalenie trzustki (ICD-10: K86.1) oraz raportu nr OT.422.8.2017 „Mabthera (rituximab) we wskazaniu: autoimmunologiczne zapalenie trzustki (ICD10: K86.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”. Data ukończenia: 24 listopada 2017 r.