

Opinia nr 30/2019

z dnia 12 kwietnia 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Mabthera (rytuksymab) we wskazaniu: twardzina układowa (ICD 10: M34) w ramach ratunkowego dostępu do technologii 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 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mabthera (rytuksymab) we wskazaniu: twardzina układowa (ICD 10: M34), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych omawianej technologii.

W toku analizy klinicznej odnaleziono badania dotyczące zastosowania rytuksymabu, zarówno odnoszące się do skuteczności klinicznej jak i praktycznej. W ramach punktów końcowych oceniano m.in. zmiany natężonej pojemności życiowej płuc (FVC), zdolności dyfuzji gazów w płucach (DLCO), oceny zdrowia wg kwestionariusza HAQ i zmian wyników w zmodyfikowanej skali Rodnana (mRSS). Wyniki odnoszące się zarówno do skuteczności klinicznej jak i praktycznej, mimo odnotowywanych korzyści względem wyników pierwotnych, nie wskazują jednoznacznie na skuteczność terapii rytuksymabem w leczeniu twardziny układowej. Należy wskazać, że wnioski o skuteczności terapii, płynące z tych badań są ograniczone ze względu na niewielkie liczebności populacji, zwłaszcza badań randomizowanych, co najprawdopodobniej związane jest z rzadkim charakterem choroby. W związku z powyższym, otrzymane wyniki należy traktować z ostrożnością zarówno w kontekście uzyskania, jak i nieuzyskania istotności statystycznej wyników dla badanego punktu końcowego.

Analiza bezpieczeństwa wskazuje, że w badaniu Boonstra 2017 nie stwierdzono żadnego zgonu. Ogólnie stwierdzono 88 (u 16 pacjentów) przypadków zdarzeń niepożądanych (AEs) podczas trwania badania: w grupie RTX: 52 przypadki, a w grupie kontrolnej: 36 przypadków.

W grupie RTX wystąpiło 7 przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych. Natomiast w grupie kontrolnej zareportowano 4 przypadki ciężkich AEs (duża utrata masy ciała wymagająca założenia gastrostomii i 3 zdarzenia związane z owrzodzeniami paliczków). W badaniu Daoussis 2010 w grupie RTX u 1 osoby (liczba pacjentów - 8) stwierdzono infekcje układu oddechowego 3 miesiące po podaniu drugiego cyklu RTX. Na podstawie powyższych wyników, można zauważyć częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych w grupie stosującej RTX, jednak należy mieć na uwadze ograniczone wnioskowanie na podstawie powyższych badań ze względu na niską liczbę pacjentów.

Wnioski płynące z analizy badań włączonych w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa praktycznego są zbliżone do tych płynących z oceny klinicznej.

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na ewentualną możliwość zastosowania rytuksymabu we wnioskowanym wskazaniu.

Prezes Agencji uwzględniając powyższe wyniki oraz fakt, wyczerpania pozostałych możliwości terapeutycznych, pozytywnie opiniuje zastosowanie rytuksymabu we wnioskowanym wskazaniu. Mając na uwadze możliwość pojawienia się na rynku polskim generycznych leków zawierających rytuksymab, powinien zostać zastosowany najtańszy dostępny preparat.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mabthera (rytuksymab) we wskazaniu: twardzina układowa (ICD 10: M34) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

ICD 10: M34 – twardzina układowa (łac. *sclerosis systemica*, ang. *scleroderma*);

Twardzina układowa (SSc) jest rzadką chorobą układową tkanki łącznej charakteryzującą się postępującym włóknieniem skóry i narządów wewnętrznych, prowadzącym do ich niewydolności, zaburzeń morfologii i funkcji naczyń krwionośnych oraz nieprawidłowości układu immunologicznego. Twardzina układowa jest chorobą przewlekłą, postępującą, prowadzącą do kalectwa.

Obraz kliniczny choroby w znacznej mierze zależy od jej podtypu. Wczesne objawy są niespecyficzne i obejmują: zmęczenie, bóle głowy, depresję, nieznacznie podwyższoną temperaturę, zaburzenia naczynioruchowe w obrębie kończyn (sinica, marmurkowatość skóry, nadwrażliwość na zimno), świąd skóry. Początkowo mogą również występować parestezje. U pacjentów z ograniczonymi stwardnieniami skóry występuje objaw Raynauda (skurcz naszyć w obrębie dłoni).

Wyróżnia się następujące postacie kliniczne choroby:

- postać ograniczoną charakteryzującą się takimi objawami jak: zwapnienia w tkankach miękkich, objaw Raynauda, zaburzenia czynności przełyku, stwardnienie skóry palców rąk, teleangiektazje skórne, przy czym zmiany obejmują twarz i dalsze części kończyn górnych i dolnych;
- postać uogólnioną, w której zmiany są symetryczne, rozlane i szybko postępujące obejmujące twarz, bliższe części kończyn i tułów; dynamika zajęcia skóry i narządów wewnętrznych jest większa, a przebieg gwałtowny szczególnie w okresie początkowym;
- twardzina układowa bez zmian skórnych (objawy ze strony układów i narządów wewnętrznych z charakterystycznymi zmianami narządowymi i/lub serologicznymi);

- zespół nakładania cech klinicznych twardziny układowej z objawami innej układowej choroby tkanki łącznej (RZS, zapalenia skórno-mięśniowego, tocznia rumieniowatego układowego, mieszanej choroby tkanki łącznej);
- zespół dużego ryzyka rozwoju twardziny układowej (twardzina wczesna) bez cech stwardnienia skóry, ale z występowaniem niektórych objawów (zmiany serologiczne, objaw Raynauda); postać ta najczęściej rozwija się w ciągu 5 lat do twardziny układowej (u 65 do 80% pacjentów).

W patogenezie choroby występują trzy procesy: wczesne zmiany w ścianie naczyń i uszkodzenie śródbłonna, nacieki zapalne i indukcja włóknienia.

Twardzina układowa jest chorobą rzadką. Zachorowalność według danych Orphanet ocenia się na 1/ 6500 osób dorosłych. Choroba częściej dotyka kobiet (stosunek kobiet do mężczyzn 4:1). Częstość występowania choroby nie jest zależna od zróżnicowania geograficznego i rasowego.

Zapadalność na SSc wynosi 4-12/mln/rok. Szacuje się, że w Polsce choruje około 10 000 osób. Szczyt zachorowań przypada między 30. a 50. r.ż.

Rokowanie zależy od obecności i rozległości zmian w narządach wewnętrznych i podtypu klinicznego. Choroba ma charakter przewlekły i postępujący. Do czynników złego rokowania należą: białkomocz, cechy restrykcji w badaniach czynnościowych płuc (FVC < 80%), zmniejszenie DLCO, nadciśnienie płucne, duszność wysiłkowa (NYHA > II), wiek w chwili wystąpienia pierwszych objawów choroby (ryzyko wzrasta wraz z wiekiem), rozległość zajęcia skóry (mRss > 10), wysoki stopień niepełnosprawności (HAQ-DI > 1,0).

Ponad połowa zgonów związana jest z włóknieniem płuc, tętniczym nadciśnieniem płucnym i zajęciem serca. Do pozostałych przyczyn zgonu należą zakażenia, nowotwory i powikłania sercowo-naczyniowe niezwiązane bezpośrednio z SSc. Stosunkowo dobra prognoza jest w przypadku SSc ograniczonej do skóry (10-letnie przeżycie obserwuje się u około 80-90%). Chorzy z zajęciem serca przeżywają średnio 9 lat od rozpoznania. Spośród pacjentów z zajęciem samych płuc 10 lat przeżywa 60% chorych. Odsetek 3-letnich przeżyć z odpowiednio leczonym nadciśnieniem płucnym szacuje się na około 65%.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27.02.2019 r. spośród wskazanych w wytycznych terapii, które można stosować w leczeniu twardziny układowej, wszystkie są aktualnie w Polsce refundowane.

W związku z powyższym uznano, że w rozważanym przypadku nie ma technologii lekowej, która mogłaby stanowić alternatywną terapię dla wnioskowanej populacji. Należy jednak zauważyć, że zgodnie z wytycznymi w leczeniu twardziny układowej, u niektórych pacjentów można zastosować świadczenia takie jak: autologiczny przeszczep komórek macierzystych, fototerapię lub pozaustrojową fotoferezę.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Mabthera zawiera substancję leczniczą rytuksymab w postaci fiolek zawierających koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji 10 mg/ml.

Rytuksymab (RTX) wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B.

Antygen CD20 występuje zarówno na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest złączany z jej powierzchnią. 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 pośrednio uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do

lizy komórek B. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygenu CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.

Produkt leczniczy Mabthera jest zarejestrowany do stosowania u pacjentów dorosłych we wskazaniach:

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

Produkt leczniczy nie jest zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu, tym samym jego zastosowanie będzie odbywać się poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label).

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania włączono do analizy:

- 2 badania randomizowane z grupą kontrolną (RCT, *ang. randomized clinical trial*) w ramach oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa:
 - Boonstra 2017 – badanie podwójnie zaslepione; interwencja: infuzja RTX + metyloprednizolon, paracetamol, klemastyna, komparator: placebo (PLC) - 0,9% NaCl + paracetamol, klemastyna; liczba pacjentów: interwencja – 8 osób, komparator – 8 osób; okres obserwacji: 24 miesiące;
 - Daoussis 2010 – interwencja: RTX, komparator: standardowe leczenie; liczba pacjentów: interwencja – 8 osób, komparator – 6 osób.
- 2 badania prospektywne oceniające skuteczność praktyczną i bezpieczeństwo:
 - Daoussis 2017 – publikacja opisująca wielośrodkowe, prospektywne badanie obejmujące pacjentów z udokumentowaną śródmiąższową chorobą płuc (*ang. interstitial lung disease, ILD*) związaną z twardziną układową; interwencja: RTX, komparator: standardowe leczenie; liczba pacjentów: interwencja: 33, komparator: 18; mediana okresu obserwacji: 2 lata (1-7 lat);
 - Jordan 2014 – publikacja opisująca badanie, w którym porównywanymi grupami byli pacjenci z twardziną układową stosujący RTX oraz pacjenci nieleczeni RTX; dane pochodzą z 42 ośrodków uczestniczących w EUSTAR (European Scleroderma Trial and Research); interwencja: RTX; liczba pacjentów: 63 (ocenionych w badaniu); okres obserwacji: 6 miesięcy;

Do opracowania włączono również publikację Narvaez 2019, która zawierała przegląd systematyczny oraz opis serii przypadków.

Ocenę ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniach randomizowanych dokonano zgodnie z narzędziem Cochrane Collaboration. W obu randomizowanych badaniach, ryzyko związane z utajeniem kodu randomizacji oceniono na niejasne, natomiast w badaniu Daoussis 2010 ryzyko związane z wykonaniem (związane z zaślepieniem uczestników i badaczy) oceniono na wysokie. W odniesieniu do pozostałych domen ryzyko popełnienia błędu było niskie.

Ocenę włączonych badań prospektywnych przeprowadzono w skali NOS dla badań kliniczno-kontrolnych:

- Badanie Daoussis 2017 uzyskało 6 z 9 możliwych punktów. Punktację obniżono z powodu niskiej jakości badania w odniesieniu do doboru pacjentów (nieokreślona reprezentatywność

grupy klinicznej oraz brak informacji, czy pacjenci byli dobierani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej), oraz ekspozycji (różne odsetki pacjentów w porównywanych grupach);

- Badanie Jordan 2014 uzyskało 8 z 9 możliwych punktów. Punktację obniżono z powodu niskiej jakości badania w odniesieniu do doboru pacjentów (brak informacji, czy pacjenci byli dobierani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej).

Skuteczność kliniczna

Boonstra 2017

Nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie w między badanymi grupami w odniesieniu do jakości życia ocenianej zgodnie z kwestionariuszami SF-36 (36-elementowy kwestionariusz oceny jakości życia, ang. *36-item short form survey*) i EQ-5D (kwestionariusz oceny jakości życia, ang. *Euro-Quality of Life Questionnaire*).

U żadnego pacjenta nie odnotowano istotnej klinicznie poprawy w odniesieniu do FVC lub DLCO (minimalna istotna różnica to: 10%).

Nie stwierdzono różnic między grupami odnośnie przeżycia bez progresji (ang. *progression free survival*, PFS). Jeden pacjent zmarł po przerwaniu leczenia (grupa placebo).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zmianach względem wartości początkowych w okresie obserwacji 24 miesięcy między porównywanymi grupami dla:

- natężonej pojemności życiowej (ang. *forced vital capacity*, FVC), oznaczającej największą objętość powietrza, jaką można wydmuchać z płuc podczas maksymalnego, szybkiego wydechu;
- zdolności dyfuzji gazów w płucach (ang. *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*, DLCO), stanowiącej badanie czynnościowe układu oddechowego oceniającej różnicę między ciśnieniami cząstkowymi wdychanego i wydychanego tlenku węgla, który wykorzystywany jest w tym teście jako gaz wskaźnikowy;
- oceny zdrowia wg kwestionariusza HAQ (ang. *Health Assessment Questionnaire*), będącego narzędziem oceniającym wpływ objawów chorobowych na życie i funkcjonowanie pacjenta w pięciu głównych aspektach: śmierci, niesprawności, skutków ubocznych działania leków, dyskomfortu i kosztów ekonomicznych;
- zmian wyników w zmodyfikowanej skali Rodnana (ang. *modified Rodnan Skin Scale*, mRSS), stanowiącej złoty standard oceny zajęcia skóry w twardzinie układowej; Ocena polega na badaniu palpacyjnym skóry w obrębie 17 obszarów anatomicznych, w obrębie każdego obszaru ocenia się grubość skóry według 4-stopniowej skali (między 0 — prawidłowa grubość skóry a 3 — skóra bardzo pogrubiała). Wyniki z poszczególnych obszarów są sumowane, a łączny wynik pacjenta mieści się w zakresie od 0 (brak zajęcia skóry) do maksymalnie 51 punktów (skóra pogrubiała we wszystkich obszarach).

Zmiany wartości względem wartości początkowych wynosiły:

- mRSS:
 - w grupie RTX: -5,3;
 - w grupie PLC: -1,9.
- FVC:
 - W grupie RTX: +4;
 - W grupie PLC: -1,4.

- DLCO:
 - W grupie RTX: -6,0;
 - W grupie PLC: -2,2.
- Kwestionariusz HAQ:
 - W grupie RTX: -0,0675;
 - W grupie PLC: 0,2313.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zmianach względem wartości początkowych FVC, DLCO, oceny zdrowia wg HAQ oraz mRSS między porównywanymi grupami.

Odsetek pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy w postaci:

- poprawy > 5 punktów w mRSS, wynosi:
 - 50% (4/8) w grupie RTX;
 - 25% (2/8) w grupie PLC.
- istotnej poprawy klinicznej w odniesieniu do HAQ (minimalna istotna różnica to: 0,5 pkt), wynosi:
 - 12,5% (1/8) w grupie RTX;
 - 0% (0/8) w grupie PLC.
- poprawy wyniku tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (ang. *high-resolution computer tomography*, HRCT) (-10% lub więcej w zmianie średniego zajęcia płuc) wynosi:
 - 28,6% (2/7) w grupie RTX;
 - 0% (0/8) w grupie PLC.
- stabilnego wyniku odnośnie zajęcia płuc w badaniu HRCT (zmiany zajęcia płuc między -10% i +10%), wynosi:
 - 57,1% (4/7) w grupie RTX;
 - 87% (7/8) w grupie PLC.
- pogorszenie w HRCT (+10% zajęcia płuc), wynosi:
 - 14,3% (1/7) w grupie RTX;
 - 12,5% (1/8) w grupie PLC.

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do obecności komórek odpornościowych w skórze pomiędzy porównywanymi grupami oraz w ocenianych grupach względem wartości początkowych.

Daoussis 2010

- FVC - średni wzrost wskaźnika względem wartości początkowych po rocznym okresie obserwacji:
 - w grupie badanej był istotny statystycznie (wartość początkowa: 68,13 (\pm 19,69) vs wartość po roku: 75,63 (\pm 19,73));
 - w grupie kontrolnej nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Odnotowano istotnie statystycznie wyższą medianę procentowej poprawy w grupie RTX (10,25%) niż w grupie PLC (5,04%).

- DLCO - średni wzrost wskaźnika względem wartości początkowych:
 - w grupie badanej był istotny statystycznie (baseline: 52,25 (\pm 20,71) vs. po roku: 62,00 (\pm 23,21));
 - w grupie kontrolnej nie był istotny statystycznie.

Mediana procentowej poprawy DLCO w grupie RTX wyniosła 19,46%, natomiast w grupie kontrolnej: 7,5%, różnice te były istotne statystycznie.

W 24. miesięcznym okresie obserwacji stwierdzono widoczną poprawę w czynności płuc u pacjentów leczonych RTX (FVC: 71,5 (\pm 21,3); DLCO: 55,2(\pm 25,1)).
- HRCT - Wynik względem wartości początkowych po 24. miesiącach terapii:
 - w grupie badanej nie zmienił się;
 - w grupie kontrolnej różnica nie była istotna statystycznie.
- mRSS - Spadek punktacji w skali mRSS względem wartości początkowych po roku obserwacji:
 - w grupie badanej był istotny statystycznie (baseline: 13,5 (\pm 6,84) vs. po roku: 8,37(\pm 6,45));
 - w grupie kontrolnej nie był istotny statystycznie.

Mediana procentowej poprawy mRSS w grupie RTX wyniosła 39,25%, a w grupie kontrolnej: 20,80%, różnice te nie były istotne statystycznie.
- HAQ - Zmiana wyniku względem wartości początkowych:
 - w grupie badanej była istotna statystycznie ((baseline: 0,687 vs. po roku: 0,312);
 - w grupie kontrolnej nie była istotna statystycznie.

Skuteczność praktyczna

Daoussis 2017

- Analiza Kaplana-Meiera nie wykazała różnic między grupami w odniesieniu do przeżycia.
 - FVC
Różnica wyniku między wartością początkową a wynikiem po 2 latach leczenia:
 - w grupie badanej była istotna statystycznie (baseline: 80,60 (\pm 21,21) vs. po 2 latach: 86,90 (\pm 20,56));
 - w grupie kontrolnej nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Różnica wyniku między wartością początkową FVC a wynikiem po 7 latach leczenia:
 - w grupie badanej nie była istotna statystycznie;
 - w grupie kontrolnej była istotna statystycznie (odpowiednio: 61,11 (\pm 15,73) vs. baseline: 77,72 (\pm 18,29)).

Dla porównania obu grup, wykazano istotną statystycznie większą poprawę FVC w grupie RTX niż w grupie kontrolnej.
- DLCO
Poprawa w odniesieniu do DLCO po 2. letnim okresie obserwacji:
 - w grupie badanej nie była istotna statystycznie;

- o w grupie kontrolnej wartość DLCO nie uległa zmianie.

Dla porównania grupy RTX z grupą kontrolną w odniesieniu do zmian DLCO nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

Poprawa w odniesieniu do DLCO po 7. letnim okresie obserwacji:

- o w grupie badanej nie była istotna statystycznie;
- o w grupie kontrolnej wartość DLCO uległa istotnemu statystycznie obniżeniu (początkowo: 64,50 (\pm 25,56) vs. po 7 latach: 51,08 (\pm 15,69)).

Porównanie obu grup wykazało brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do DLCO.

- Ocena mRSS - Poprawa względem wartości początkowych:
 - o w grupie badanej była istotna statystycznie (baseline: 14,72 (\pm 10,52) vs. po roku: 8,83 (\pm 7,83) vs. po 2 latach: 5,93 (\pm 5,15) vs. po 3 latach: 4,53 (\pm 5,29) vs. po 4 latach: 5,37 (\pm 8,34));
 - o W grupie kontrolnej była istotna statystycznie mierzona w skali mRSS względem wartości początkowych (baseline: 17,78 (\pm 9,48) vs. po 2 latach: 13,72 (\pm 9,67) vs. po 3 latach: 15,53 (\pm 9,53) vs. po 4 latach: 13,64 (\pm 8,56)); Po roku obserwacji wyniki nie były istotne statystycznie.

W grupie RTX w porównaniu z komparatorem wykazano istotną statystycznie poprawę w mRSS we wszystkich analizowanych okresach obserwacji z wyjątkiem okresu obserwacji wynoszącym 4 lata.

Jordan 2014

Podczas okresu obserwacji wynoszącego 7 miesięcy (zakres: 5-9 miesięcy) w grupie RTX mRSS istotnie statystycznie zmniejszył się względem wartości początkowych (baseline: 18,1 vs po 7 miesiącach: 14,4) co stanowiło istotny statystycznie spadek o 15%.

Istotne statystycznie zmniejszenie mRSS stwierdzono w podgrupie:

- pacjentów z postacią ograniczoną twardziny układowej (n=35) (z 22,1 do 17,7 w ciągu 6 miesięcy obserwacji);
- pacjentów z ciężką uogólnioną postacią choroby (n=25) (z 26,6 do 20,3 w okresie 6 miesięcy).

W badaniu dokonano porównania wyników podgrupy pacjentów z ciężką uogólnioną postacią choroby stosującej RTX (n=25) z grupą niestosującą RTX (n=25). W grupie RTX stwierdzono istotnie statystycznie niższy mRSS niż w grupie kontrolnej.

Absolutna zmiana względem wartości początkowej była istotna statystycznie (RTX: 6,3 vs. grupa kontrolna: 1,9). Według autorów badania, procentowa zmiana mRSS w grupie RTX względem wartości początkowej była istotna klinicznie w grupie RTX: spadek o 24,0 vs. 7,7.

Skuteczność RTX w leczeniu objawów płucnych twardziny układowej oceniana była u 9 pacjentów. Mediana czasu trwania choroby wyniosła 6 lat (zakres: 4-12), 66% pacjentów miało uogólnioną postać choroby.

Po zastosowaniu terapii RTX stwierdzono, iż FVC pozostała stabilna względem wartości początkowych: 60,6% vs. 61,3%.

DLCO po zastosowaniu RTX istotnie statystycznie poprawiła się względem wartości początkowych: 41,1% vs. 44,8%.

Wyniki uzyskane w grupie RTX porównano z grupą kontrolną. W odróżnieniu do grupy RTX, w grupie kontrolnej stwierdzono spadek FVC w czasie okresu obserwacji w porównaniu do wartości początkowych. Stwierdzono istotne statystycznie różnice między porównywanymi grupami w odniesieniu

do FVC zarówno w odniesieniu do procentowej zmiany (RTX: 0,4 vs. grupa kontrolna: -7,7), jak i zmiany absolutnej (RTX: 0,8 vs. grupa kontrolna: -4,8).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w DLCO pomiędzy porównywanymi grupami.

Bezpieczeństwo kliniczne

Boonstra 2017

W okresie obserwacji badania nie stwierdzono zgonu w grupie stosującej RTX. W grupie stosującej PLC zmarł 1 pacjent, który przerwał leczenie w 6 miesiącu.

W grupie RTX u 1 pacjenta stwierdzono progresję choroby (definiowana jako $\geq 30\%$ wzrostu mRSS względem wartości początkowych), natomiast w grupie placebo u 2 pacjentów doszło do progresji choroby podczas trwania badania (w tym, u pacjenta, u którego wystąpił zgon).

Ogólnie stwierdzono 88 przypadków AEs (zdarzenia niepożądane, ang. *adverse events*) w trakcie badania:

- w grupie RTX: 52 przypadki;
- w grupie PLC: 36 przypadki.

W grupie RTX wystąpiło 7 przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych, były to: nowotwór piersi, nieprawidłowy wynik histologiczny szyjki macicy wymagający przeprowadzenia histerektomii, anemia, pancytopenia oraz 3 zdarzenia związane z owrzodzeniami paliczków.

W grupie PLC zaraportowano 4 przypadki ciężkich AEs (duża utrata masy ciała wymagająca założenia gastrostomii i 3 zdarzenia związane z owrzodzeniami paliczków).

Daoussis 2010

W grupie RTX u 1 osoby stwierdzono infekcję układu oddechowego 3 miesiące po podaniu drugiego cyklu RTX. Pacjent ten wymagał 3 dniowej hospitalizacji oraz zastosowania dożylniej antybiotykoterapii i podawania tlenu.

Bezpieczeństwo praktyczne

Daoussis 2017

Podczas całego okresu obserwacji odnotowano 5 zgonów w grupie RTX. Spośród nich 3 dotyczyły osób ze stwierdzoną zaawansowaną chorobą płuc przed rozpoczęciem terapii RTX, a przyczyną śmierci była niewydolność oddechowa. U jednego pacjenta przyczyną śmierci był rak płuc, zdiagnozowany po około 1 roku od rozpoczęcia terapii RTX. Również u 1 pacjenta stwierdzono nagły zgon podczas snu, nie określono przyczyny.

W grupie RTX 3 pacjentów z ciężkim zajęciem płuc wymagało hospitalizacji i zastosowania dożylniej antybiotykoterapii z powodu infekcji płuc. W 1 przypadku przyczyną infekcji był cytomegalowirus. Jeden pacjent był hospitalizowany z powodu infekcji układu moczowego. U 1 pacjenta będącego nosicielem HBV (wirus zapalenia wątroby typu B), stosującego lamiwudynę, podczas terapii RTX stwierdzono reakcję związaną z HBV (zastosowano leczenie antywirusowe, a następnie kontynuowano leczenie RTX). U jednego pacjenta, krótko po rozpoczęciu terapii RTX stwierdzono raka prostaty – stwierdzono, iż wiek pacjenta oraz wcześniej występujące objawy ze strony układu moczowego mogły wskazywać na wcześniejszą obecność nowotworu. U 2 pacjentów stwierdzono łagodną reakcję związaną z infuzją.

W grupie kontrolnej zaraportowano 2 zgony podczas okresu obserwacji. W obu przypadkach związane one były z płucną manifestacją choroby oraz współistniejącą rozległą chorobą płuc w jednym przypadku, a w drugim z płucnym nadciśnieniem tętniczym.

Pięciu pacjentów z infekcjami płucnymi i 4 z infekcjami układu moczowego wymagało hospitalizacji i podania antybiotykoterapii. W 4 przypadkach infekcje nawracały. Jeden pacjent wymagał hospitalizacji z powodu owrzodzeń paliczków (ang. *digital ulcers*) i wymagał antybiotykoterapii i leczenia iloprostem. Jedna pacjentka podjęła decyzję o przerwaniu ciąży z powodu terapii z zastosowaniem mykofenolanem mofetylu.

Jordan 2014

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono dane dotyczące wszystkich pacjentów włączonych do badania. W grupie otrzymującej RTX powikłania kardiologiczne / nerkowe wystąpiły u 1 pacjenta, również u 1 pacjenta stwierdzono arytmie. Raportowano również: zmęczenie (u 14/56 pacjentów, 25%), infekcje (u 11/53 pacjentów, 21%), nudności (u 2/48 pacjentów, 4%) i dreszcze (u 3/48 pacjentów, 6%). Reakcje nadwrażliwości zaobserwowano u 2/54 (4%) pacjentów, co wymagało zastosowania u nich dodatkowej terapii metotreksatem (MTX). Nie stwierdzono żadnego przypadku przełomu nerkowego (ang. *renal crisis*), pomimo częstego stosowania metyloprednizolonu podczas terapii RTX. Nie zaraportowano wystąpienia żadnego przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

W Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) MabThera ocenę profilu bezpieczeństwa dokonano w podziale na pacjentów z poszczególnymi zarejestrowanymi rozpoznaniem.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa na podstawie pacjentów z chłoniakami niezarniczymi i przewlekłą białaczką limfocytową:

Najczęściej obserwowanymi niepożądanymi działaniami (DN) leku były reakcje związane z wlewem, które występowały u większości pacjentów podczas pierwszego wlewu oraz powikłania infekcyjne (głównie bakteryjne i wirusowe) występowały u ok. 30-55% pacjentów. Ponadto, do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych należą: neutro-, leuko- i trombocytopenie, obrzęk naczynioruchowy, nudności, świąd, wysypka, łysienie, gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy, obniżony poziom IgG.

Najczęściej raportowanymi poważnymi działaniami niepożądanymi były zdarzenia sercowo-naczyniowe, infekcje, DN związane z wlewem (w tym zespół uwolnienia cytokin, zespół lity guza), reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa na podstawie pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów:

Najczęściej obserwowanymi niepożądanymi działaniami (DN) leku były reakcje związane z wlewem dożylnym (częstość wyniosła 23% w przypadku pierwszego wlewu; raportowano m.in. nadciśnienie tętnicze, nudności, zaczerwienienie, gorączkę, świąd, pokrzywkę, podrażnienie gardła, uderzenia gorąca, niedociśnienie, katar, dreszcze, tachykardię, zmęczenie, ból ustnej części gardła, obrzęki obwodowe, rumień). Ciężkie, prowadzące do zgonu reakcje na wlew zgłaszano w okresie po wprowadzeniu do obrotu. Ponadto do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych należą: zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego, ból głowy, zmniejszone stężenie immunoglobulin IgM.

Poza DN obserwowanymi w badaniach, w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłoszono postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię oraz reakcję podobną do choroby posurowiczej.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa na podstawie pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń:

Do najczęstszych działań niepożądanych należą: biegunka, przykurcze mięśniowe, obrzęki obwodowe, bóle stawów, bezsenność, kaszel, nadciśnienie, duszność, krwawienie z nosa, bóle pleców, zawroty głowy, drżenia.

Ponadto, zwrócono uwagę na występowanie, m.in.: DN związanych z wlewem (w tym: zespół uwolnienia cytokin, zaczerwienienie, podrażnienie gardła i drżenia), zakażeń, DN dotyczących układu sercowo-naczyniowego, reaktywacji WZW typu B, hipogammaglobulinemii, neutropenii.

Odnalezione komunikaty na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), European Medicines Agency (EMA) oraz Food and Drug Administration (FDA) dotyczyły jedynie działań niepożądanych, które zostały już uwzględnione w aktualnym ChPL MabThera (m.in. ciężkie reakcje na wlew, zaburzenia o charakterze krążeniowo-oddechowym, ciężkie reakcje skórne, reaktywacja WZW typu B).

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej są niewielkie liczebności populacji włączonych do badań. W badaniach randomizowanych zaledwie po 8 osób stosowało RTX, zaś w badaniach obserwacyjnych było to 33 i 63 osoby, co znacząco ogranicza możliwość uogólniania wniosków co do wyników możliwych do uzyskania w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Ponadto zidentyfikowane następujące ograniczenia:

- w badaniach Daoussis 2017, Daoussis 2010 stosowano inne dawkowanie rytuksymabu niż dawkowanie wskazane w zleceniu MZ, przy czym należy wskazać, że efekty możliwe do uzyskania w wyniku stosowania terapii mogą zależeć od wielkości dawki leku;
- w badaniu Boonstra 2017 grupa RTX, poza ocenianym lekiem stosowała metyloprednizolon, paracetamol i klemastynę, natomiast grupa kontrolna, poza placebo otrzymywała paracetamol i klemastynę (bez metyloprednizolonu), co mogło mieć wpływ na maskowanie i tym samym na ocenę wyników terapii;
- w badaniu Daoussis 2010 w grupie kontrolnej stosowano terapię standardową, jednak nie wskazano z czego się składała;
- w badaniu Jordan 2014 grupę kontrolną stanowiła grupa retrospektywna (pacjenci dobrani z bazy danych EUSTAR).

Efektywność technologii alternatywnych

Nie dotyczy.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania produktu leczniczego Mabthera została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że leku nie zarejestrowano we wnioskowanym wskazaniu, nie jest możliwe określenie relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.

Ocena konkurencyjności cenowej

Na podstawie danych ze zlecenia Ministra Zdrowia koszt netto 3 cykli leczenia będzie wynosił [REDAKTOWANE] zł. Zgodnie z informacjami pochodzącymi z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych na dzień 01.03.2019 r. koszt brutto 3 cykli leczenia wyniesie 77 017,80 zł natomiast zgodnie z informacjami pochodzącymi z komunikatu DGL za okres styczeń-grudzień 2018 r.: 56 783, 18 zł.

Koszty rocznej terapii 1 pacjenta będą wynosić:

- przy uwzględnieniu ceny zgodnie ze zleceniem MZ: [REDAKTOWANE] netto;
- przy uwzględnieniu ceny zgodnie z obwieszczeniem MZ: 333 743,80 zł brutto;
- przy uwzględnieniu ceny zgodnie z komunikatem DGL: 246 060,56 zł brutto.

Ograniczenia

Ograniczeniem oceny konkurencyjności cenowej są rozbieżności w oszacowaniach w zależności od pochodzenia danych ma temat kosztów terapii.

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

Liczebność populacji docelowej została oszacowana na podstawie opinii ekspertów. W związku z rozbieżnościami w opiniach, koszty terapii z uwzględnieniem liczby pacjentów zostały oszacowane na 5 oraz 500 pacjentów.

Koszt 3 cykli terapii będzie wynosił:

- dla 5 pacjentów:
 - zgodnie ze zleceniem MZ: [REDACTED] netto;
 - zgodnie z obwieszczeniem MZ: 385 089,00 zł brutto;
 - zgodnie z komunikatem DGL: 283 915,91 zł brutto.
- Dla 500 pacjentów:
 - zgodnie ze zleceniem MZ: [REDACTED] netto;
 - zgodnie z obwieszczeniem MZ: 38 508 900,00 zł brutto;
 - zgodnie z komunikatem DGL: 28 391 591,33 zł brutto.

Koszt rocznej terapii będzie wynosił:

- dla 5 pacjentów:
 - zgodnie ze zleceniem MZ: [REDACTED] netto;
 - zgodnie z obwieszczeniem MZ: 1 668 719,00 zł brutto;
 - zgodnie z komunikatem DGL: 1 230 302,29 zł brutto.
- Dla 500 pacjentów:
 - zgodnie ze zleceniem MZ: [REDACTED] netto;
 - zgodnie z obwieszczeniem MZ: 166 871 900,00 zł brutto;
 - zgodnie z komunikatem DGL: 123 030 229,11 zł brutto.

Ograniczenia

Należy mieć na uwadze, że ocena wpływu na wydatki płatnika publicznego, została oparta o opinie ekspertów. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych pozwalających na weryfikację dokonanych oszacowań. Z uwagi na duży rozrzut w ocenie liczebności populacji obliczenia mają charakter orientacyjny i należy je traktować z ostrożnością.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W procesie wyszukiwania wytycznych dotyczących postępowania terapeutycznego w leczeniu twardziny układowej:

- PTD 2017 – Polskie Towarzystwo Dermatologiczne;
- EDF 2018 – European Dermatology Forum;
- EULAR 2016 – The European League Against Rheumatism;

- BSR/ BHPR 2016 –The British Society for Rheumatology / British Health Professionals in Rheumatology.

PTD 2017 wskazuje, że decyzja o leczeniu powinna być podejmowana indywidualnie dla każdego pacjenta po wnikliwej analizie nasilenia zmian skórnych, czasu trwania, aktywności choroby oraz dolegliwości i zmian w narządach wewnętrznych. Ponadto, w wytycznych wskazano, iż w przypadku zajęcia skóry, „zgodnie z rekomendacjami ekspertów EULAR w pierwszej linii terapii stwardnienia skóry zaleca się stosowanie MTX. W przypadku wystąpienia działań ubocznych lub nieskuteczności można stosować MMF, CYC i.v., glikokortykosteroidy w małych dawkach lub rytuksymab.” Również u pacjentów z śródmiąższową chorobą płuc (ILD) o ciężkim, postępującym przebiegu, niereagujących na leczenie MMF „można rozważyć także stosowanie rytuksymabu w monoterapii lub skojarzeniu z CYC”.

Wytyczne BSR/ BHPR 2016 wskazują na możliwość ewentualnego zastosowania rytuksymabu we wczesnej postaci twardziny układowej w leczeniu zmian skórnych.

Wytyczne EDF 2018 oraz EULAR 2016 nie odnoszą się do stosowania rytuksymabu w leczeniu twardziny układowej.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 03.11.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.930.2019.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mabthera (rytuksymab) we wskazaniu: twardzina układowa (ICD 10: M34) 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 2018 r., poz. 1510.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 88/2019 z dnia 8 kwietnia 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: twardzina układowa (ICD-10: M34) oraz raportu nr OT.422.29.2019 Mabthera (rytuksymab) we wskazaniu: twardzina układowa (ICD-10: M34) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.