



## Opinia nr 33/2019

z dnia 18 kwietnia 2019 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

#### w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: choroba Devica (ICD-10: G36), 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 leku MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: choroba Devica (ICD-10: G36), 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, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: choroba Devica (ICD-10: G36).

W ramach analizy klinicznej odnaleziono publikację Gao 2019 stanowiącą przegląd literatury z metaanalizą, której celem było ustalenie skuteczności rytuksymabu w leczeniu choroby Devica. W ramach przeglądu wykonano metaanalizę 26 badań, w których uczestniczyło 577 chorych.

Metaanaliza wykazała, że po zastosowaniu rytuksymabu istotnie statystycznie zmniejszył się o 1,56 średni odsetek rocznych nawrotów (ARR – ang. *annualized relapse rate*) oraz uzyskano niższy o 1,16 pkt wynik w skali EDSS. Spośród 528 pacjentów 330 (62,9%) osiągnęło stan wolny od progresji choroby.

Zdarzenia niepożądane odnotowano u 95 z 577 (16,46%) chorych. Dwunastu pacjentów doświadczyło poważnych zdarzeń niepożądanych, u 5 pacjentów rozwinęło się poważne zapalenie płuc, u 2 doszło do przejściowej hiperpyreksji, u kolejnych 2 stwierdzono posocznicę, u pojedynczych pacjentów rozpoznano poważną reakcję alergiczną, zakażenie układu moczowo-płciowego oraz łojotokowe zapalenie skóry.



Odnalezione wytyczne kliniczne wymieniają rytuksymab zarówno jako terapię I rzutu, jak i opcję terapeutyczną u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na poprzednią terapię immunosupresyjną.

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 leków biopodobnych 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: choroba Devica (ICD-10: G36), 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 z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Choroba Devica czyli zapalenie nerwów wzrokowych i rdzenia (NMO – ang. *neuromyelitis optica*) jest autoimmunologiczną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o charakterze zapalno-demielinizacyjnym. Obraz kliniczny NMO obejmuje przede wszystkim objawy zajęcia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego, chociaż u ponad połowy pacjentów występują również inne objawy ośrodkowe.

Częstość występowania choroby Devica waha się między 0,5–4,4/100 000 zależnie od szerokości geograficznej i jest najwyższa w populacji Dalekiego Wschodu. W Europie częstość występowania NMO wśród osób rasy białej jest znacznie niższa niż stwardnienia rozsianego (MS, ang. *multiple sclerosis*). Natomiast w krajach Dalekiego Wschodu oraz Ameryki Południowej NMO należy do najczęstszych chorób zapalno-demielinizacyjnych. Różnice te mogą wskazywać wpływ czynników genetycznych na występowanie choroby.

Naturalny przebieg choroby jest zwykle ciężki, a śmiertelność po 5 latach od rozpoznania choroby wynosi średnio 25–30%. Nasilenie objawów jest zwykle większe w postaci jednofazowej niż nawrotowej NMO, jednak niepełne remisje po kolejnych rzutach choroby również prowadzą do narastania niesprawności i pogarszają rokowanie.

Około połowa pacjentów po 7 latach trwania choroby cierpi na istotne zaburzenia funkcji ruchowych, większość chorych jest zmuszona do korzystania z wózka inwalidzkiego. Również zaburzenia widzenia w NMO cechują się szybką progresją. Po 5 latach trwania choroby u 60–70% pacjentów występuje ślepotą przynajmniej jednego oka.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Odnalezione wytyczne, w których jako alternatywną opcję terapeutyczną dla rytuksymabu stosowanego po niepowodzeniu terapii immunosupresyjnych, wymieniono stosowanie tocilizumabu. Jednakże tocilizumab (produkt RoActemra) nie jest zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu.

Natomiast jako terapie pierwszego wyboru, przed zastosowaniem rytuksymabu, w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego Gao 2019 stosowano: prednizon, cyklofosfamid, metotreksat, mitoksantron, interferon, azatioprynę, mykofenolan mofetylu, dożylną immunoglobulinę, a także zabieg wymiany osocza. Wymienione technologie są refundowane we wskazaniach obejmujących choroby autoimmunologiczne.

W związku z powyższym należy uznać brak alternatywnego aktywnego leczenia dla rytuksymabu stosowanego u pacjentów z chorobą Devica w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Mabthera zawiera substancję leczniczą rytuksymab w postaci filolek zawierających koncentrat do sporządzania 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 antygeny 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 ramach analizy klinicznej odnaleziono publikację Gao 2019 stanowiącą przegląd literatury z metaanalizą, której celem było ustalenie skuteczności rytuksymabu w leczeniu choroby Devica w zakresie odpowiedzi w Rozszerzonej Skali Stanu Niepełnosprawności (EDSS – ang. *Expanded Disability Status Scale*) oraz rocznego odsetka nawrotów (ARR – ang. *annualized relapse rate*).

Skala EDSS odnosi się do ośmiu obszarów funkcjonalnych: piramidowego, mózdkowego, pnia mózgu, zmysłowego, odbytnicy i pęcherza moczowego, wzrokowego, psychicznego i kategorii „inne”. Ocena dotyczy również zdolności poruszania się. Zakres skali 0-10 (10-najwyższy możliwy wynik). Poprawę oznacza wynik malejący. Minimalnie istotna klinicznie różnica (MICD) wynosi 0,5.

W ramach przeglądu wykonano metaanalizę 26 badań, w których uczestniczyło 577 chorych (503 kobiety oraz 67 mężczyzn, płeć była nieokreślona w 7 przypadkach). Przeciwciała przeciwko akwaporynie 4 stwierdzono u 435 na 577 pacjentów (75,39%) z chorobą Devica.

### Skuteczność

Wyniki metaanalizy porównujące efekty leczenia przed i po leczeniu rytuksymabem wykazały, że terapia rytuksymabem istotnie statystycznie:

- zmniejszyła o 1,56 średni odsetek rocznych nawrotów (ARR – ang. *annualized relapse rate*) – średnia ważona różnic (WMD – ang. *weighted mean difference*) wynosiła - 1,56 (95% CI: -1,82; -1,29);
- niższego o 1,16 pkt wyniku w skali EDSS – WMD= -1,16 (95% CI: -1,36; -0,96).

Spośród 528 pacjentów 330 (62,9%) osiągnęło stan wolny od progresji choroby.

### *Bezpieczeństwo*

Zdarzenia niepożądane odnotowano u 95 z 577 (16,46%) chorych. Odnotowano 5 zgonów (2 z powodu zapalenia płuc, 1 z powodu zakażenia układu moczowo-płciowego i zakrzepicy, 1 z powodu przeszczepu szpiku kostnego oraz 1 z powodu niewydolności serca). Dwunastu pacjentów doświadczyło poważnych zdarzeń niepożądanych, u 5 pacjentów rozwinęło się poważne zapalenie płuc, u 2 doszło do przejściowej hiperpyreksji, u kolejnych 2 stwierdzono posocznicę, u pojedynczych pacjentów rozpoznano poważną reakcję alergiczną, zakażenie układu moczowo-płciowego oraz tojotokowe zapalenie skóry.

Według ChPL MabThera do najczęstszych działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) raportowanych po zastosowaniu rytuksymabu zaliczono neutropenię, leukopenię, neutropenię z gorączką, trombocytopenia, działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczyniowo-ruchowy, nudności, świąd, wysypka, łysienie, gorączkę, dreszcze, osłabienie, ból głowy.

### *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.

### *Ograniczenia analizy*

Autorzy przeglądu Gao 2019 zwrócili uwagę, że efekt terapeutyczny rytuksymabu różni się u poszczególnych pacjentów. Przeprowadzono meta-regresję i przeanalizowano przyczyny heterogeniczności. Nie stwierdzono istotnej korelacji między wiekiem wystąpienia, czasem trwania choroby, czasem obserwacji, dawką wlewu, serostatusem AQP4-IgG i głównymi zmiennymi (ARR i EDSS). Spekulowano, że przyczyny heterogeniczności mogą być związane z różnicami w pochodzeniu etnicznym, projekcie badania i kryteriach włączenia oraz innych metodach leczenia otrzymywanych przed terapią rytuksymabem. Autorzy publikacji zwrócili również uwagę, że ograniczeniem badania jest brak dużej liczby badań wieloośrodkowych.

Dodatkowo należy wskazać, iż większość badań włączonych do przeglądu była retrospektywna, a jedynie jedno z nich stanowiło randomizowaną próbę kliniczną.

### *Efektywność technologii alternatywnych*

Nie zidentyfikowano technologii alternatywnych do wnioskowanej.

## **Ocena konkurencyjności cenowej**

Zlecenie MZ obejmuje finansowanie 8 fiolek po 50 ml produktu MabThera (rytuksymab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji. W 1 ml płynu w fiolce znajduje się 10 mg substancji czynnej, a więc w 1 fiolece 50 ml znajduje się 500 mg rytuksymabu.

Dawkowanie przedstawione w zleceniu MZ to:

- Pierwszy cykl: 2 wlewy po 1000 mg rytuksymabu w odstępach 14-dniowych.
- Kolejne cykle: 1 wlew po 1000 mg rytuksymabu co 6 miesięcy.
- Przewidziano 3 cykle leczenia.

Wartość netto analizowanego produktu leczniczego przedstawiona w zleceniu MZ wynosi [REDACTED] PLN i jest [REDACTED] od urzędowej ceny zbytu netto widniejącej na aktualnym Obwieszczeniu MZ (6 112,52 PLN).

Oszacowany koszt brutto (po doliczeniu 8% podatku VAT i 5% marży hurtowej) wnioskowanej technologii wynosi ████████ PLN i jest ████████ ceny obliczonej na podstawie danych z komunikatów DGL za okres styczeń – grudzień 2018 (4 731,93 PLN).

Produkt MabThera jest dostępny we wnioskowanej postaci (koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji) w dawce o stężeniu 500 i 100 mg. Koszt brutto za 1 mg rytuksymabu zgodny z obwieszczeniem MZ/komunikatem DGL NFZ wynosi 12,83 PLN/9,46 PLN zarówno dla opakowania 100 i 500 mg.

Koszty leczenia 1 pacjenta 3 cyklami rytuksymabu wynoszą ████████ PLN netto wg zlecenia MZ, a 51 345,20 PLN brutto wg aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz 37 855,44 PLN wg komunikatu DGL za okres I-XII.2018 r.

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

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego liczba pacjentów w skali roku, którzy mogliby zastosować wnioskowaną technologię wynosi ok 400 – 900 chorych. Uwzględniając te wartości, 3 cykle leczenia omawianą interwencją może zwiększyć wydatki płatnika publicznego o 15,8 mln – 35,6 mln PLN.

#### *Ograniczenia analizy*

Należy mieć na uwadze, że ocena wpływu na wydatki płatnika publicznego, została oparta o opinię eksperta. Nie odnaleziono dokładnych 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**

Odnaleziono 2 wytyczne kliniczne odnoszące się do postępowania terapeutycznego w leczeniu choroby Devica:

- Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS) 2013;
- European Federation of Neurological Societies (EFNS) 2010.

Odnalezione wytyczne nie wskazują jednoznacznie umiejscowienia rytuksymabu w leczeniu pacjentów z NMO. Rytuksymab wymieniany jest zarówno jako terapia I rzutu, jak i opcja terapeutyczna u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na poprzednią terapię immunosupresyjną.

Jako terapie pierwszego wyboru, przed zastosowaniem rytuksymabu, w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego Gao 2019 stosowano: prednizon, cyklofosfamid, metotreksat, mitoksantron, interferon, azatioprynę, mykofenolan mofetylu, dożylną immunoglobulinę, a także zabieg wymiany osocza. Wymienione technologie są refundowane we wskazaniach obejmujących choroby autoimmunologiczne.

Z kolei w wytycznych NEMOS 2013, jako alternatywną opcję terapeutyczną dla rytuksymabu stosowanego po niepowodzeniu terapii immunosupresyjnych, wymieniono stosowanie tocilizumabu.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22.03.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.927.2019.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: choroba Devica (ICD-10: G36), 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 z późn. zm.), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 91/2019 z dnia 15 kwietnia 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: choroba Devica (ICD-10: G36) oraz raportu nr OT.422.31.2019 MabThera (rytuksymab) we wskazaniu:

choroba Devica (ICD-10: G36) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych