



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

MabThera (rytuksymab)

we wskazaniu:

choroba Devica (ICD-10: G36)
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.31.2019

Data ukończenia: 10 kwietnia 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Registration GmbH).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniami Roche Registration GmbH o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmioty, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Registration GmbH

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AQP4	akwaporyna 4 (aquaporin 4)
ARR	roczny odsetek nawrotów (ang. annualized relapse rate)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EDSS	rozszerzona skala niesprawności ruchowej (ang. Expanded Disability Status Scale)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142 z późn. zm.)
LETM	poprzeczne zapalenie rdzenia (longitudinally extensive transverse myelitis)
MRI	rezonans magnetyczny (magnetic resonance imaging)
MS	stwardnienie rozsiane (multiple sclerosis)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczba pacjentów w grupie / badaniu
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
NMO	zapalenie nerwów wzrokowych i rdzenia (neuromyelitis optica)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
p	poziom istotności statystycznej
PRES	zespół odwracalnej encefalopatii tylnej (posterior reversible encephalopathy syndrome)
PTS	bolesne skurcze toniczne (painful tonic spasms)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa – Prawo farmaceutyczne	Ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.).
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2018 poz. 281 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2018 poz. 1510 z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Podsumowanie	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	8
4. Problem decyzyjny	9
4.1. Problem zdrowotny.....	9
4.2. Technologia wnioskowana	11
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	12
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją	13
6. Analiza kliniczna	14
6.1. Opis metodyki przeglądu.....	14
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu	14
6.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	15
7. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie.....	18
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	19
9. Konkurencyjność cenowa	20
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	21
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	24
12. Piśmiennictwo	26
13. Załączniki.....	27
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	27

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

22-03-2019, PLD.46434.927.2019.1.AK

Wnioskowana technologia:

▪ Produkt leczniczy:

MabThera (rytuksymab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml

▪ Wnioskowane wskazanie:

choroba Devica (ICD-10: G36).

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii:

██████ PLN netto (koszt 1 fiołki)

██████ PLN netto (koszt 3 cykli leczenia)

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml we wskazaniu: choroba Devica (ICD-10: G36) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach.

Technologia lekowa, o której mowa powyżej, nie była dotychczas oceniana przez Agencję we wnioskowanym wskazaniu.

Wskazania rejestracyjne produktu leczniczego MabThera nie obejmują leczenia choroby Devica, w związku z czym wnioskowane wskazanie stanowi wskazanie „off label”.

Problem zdrowotny

Choroba Devica czyli zapalenie nerwów wzrokowych i rdzenia (NMO, 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.

Średni wiek zachorowania to 39 lat. 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.

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

Wystąpiono z prośbą o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano żadnej opinii.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono przegląd systematyczny z metaanalizą Gao 2019, do którego włączono 26 badań na temat skuteczności rytuksymabu w chorobie Devica.

Wyniki metaanalizy porównujące efekty leczenia przed i po leczeniu rytuksymabem wykazały, że terapia wnioskowaną technologią prowadziła do średniej ważonej zmiany w wysokości -1,56 (95% CI: -1,82 do -1,29) w przypadku średniego odsetka rocznych nawrotów oraz -1,16 (95% CI: -1,36 do -0,96) w przypadku wyniku w skali EDSS. Spośród 528 pacjentów 330 (62,9%) osiągnęło stan wolny od progresji choroby.

Zgodnie z wnioskami autorów przeglądu, rytuksymab zmniejsza odsetek nawrotów u chorych z chorobą Devica oraz poprawia wynik w skali EDSS.

Bezpieczeństwo stosowania

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

Wskazanie, którego dotyczy wnioski nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego MabThera. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na brak informacji odnoszących się do liczby pacjentów, u których można byłoby zastosować ocenianą technologię lekową, wyliczenia kosztów terapii rytuksymabem przedstawiono na jednego pacjenta.

Koszty leczenia 1 pacjenta 3 cyklami rytuksymabu wynosi ██████████ 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.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W rozważanym przypadku nie ma technologii lekowej, która mogłaby stanowić alternatywną terapię dla rytuksymabu u pacjentów z chorobą Devica w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem otrzymanym dnia 22.03.2019 r., znak PLD.46434.927.2019.1.AK, Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- MabThera (rytuksymab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml we wskazaniu: choroba Devica (ICD-10: G36), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Wskazania rejestracyjne produktu leczniczego MabThera nie obejmują leczenia choroby Devica, w związku z czym wnioskowane wskazanie stanowi wskazanie „off label”.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Choroba Devica

ICD-10: G36 – Inne rozsiarne procesy demielinizacyjne o ostrym przebiegu

Komentarz AOTMiT: zgodnie z aktualnie obowiązującą w Polsce klasyfikacją ICD-10, choroba Devica jest zakwalifikowana do kodu *G36.0 Zapalenie rdzenia kręgowego i nerwów wzrokowych [zespół Devica]*.

Definicja problemu zdrowotnego

Choroba Devica czyli zapalenie nerwów wzrokowych i rdzenia (NMO, 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.

Epidemiologia

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 MS (multiple sclerosis - stwardnieniem rozsianym). 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.

W znacznej większości przypadków przebieg choroby jest nawrotowy (80–90%), tylko u 10–20% pacjentów NMO przebiega jednofazowo, najczęściej pod postacią izolowanego zapalenia nerwu wzrokowego (ON, optic neuritis) bądź poprzecznego zapalenia rdzenia (LETM, longitudinally extensive transverse myelitis).

W tych przypadkach kobiety chorują równie często jak mężczyźni, podczas gdy w nawracających postaciach choroby kobiety zapadają na nią nawet 5–10-krotnie częściej. Średni wiek zachorowania to 39 lat, jest on o około 10 lat wyższy niż w przypadku MS, gdzie średnia wieku w momencie rozpoznania wynosi około 29 lat. Naturalny przebieg choroby jest zazwyczaj ciężki, od początku choroby remisje nie są całkowite i po każdym rzucie pozostają objawy rezydualne — z tego powodu szybko dochodzi do narastania niesprawności. Typowa dla NMO dynamika rzutu polega na powolnym narastaniu objawów aż do fazy plateau, a następnie na stopniowym (i zazwyczaj tylko częściowym) wycofywaniu się objawów. Stopniowe narastanie objawów rezydualnych utrzymujących się po każdym rzucie powoduje progresję w zakresie zaburzeń widzenia, objawów ruchowych, czuciowych, zaburzeń funkcji zwieraczy, dlatego bardzo istotne są wczesne rozpoznanie i wdrożenie leczenia hamującego progresję choroby.

Obraz kliniczny

Podstawowe objawy, uznane już w pierwszych opisach choroby za wiodące, to zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego. Obecnie wiadomo, że symptomatologia choroby Devica jest jednak o wiele bardziej zróżnicowana.

Zapalenie nerwu wzrokowego

Zapalenie nerwu wzrokowego w NMO cechuje się często znacznie cięższym przebiegiem niż w MS. Zmiany mogą być obustronne lub jednostronne, pojawiające się w krótkich odstępach czasu. Schorzenie może obejmować również skrzyżowanie nerwów wzrokowych, objawiające się niedowidzeniem połowicznym dwuskroniowym. Typowe objawy kliniczne to ból, ubytki w polu widzenia, błyski nasilające się przy ruchach gałką oczną. W badaniu dna oka obserwuje się zmiany świadczące o zaniku nerwu wzrokowego; odskroniowe zblednięcie tarczy nerwu wzrokowego jest zwykle bardziej wyrażone niż u chorych z MS. Nielezione zapalenia nerwów wzrokowych szybko doprowadzają do trwałej utraty wzroku. Ślepotą co najmniej jednego oka może stanowić powikłanie nawrotowego NMO w około 60%, natomiast przy przebiegu jednofazowym ryzyko to nie przekracza 22%.

Poprzeczne zapalenie rdzenia

Zajęcie rdzenia kręgowego w przebiegu choroby Devica przybiera zazwyczaj formę podłużnego rozległego LETM. Objawia się ono spastycznym niedowładem kończyn dolnych lub niedowładem czterokończynowym z zaznaczonym poziomem czucia. Często współistnieją również zaburzenia funkcji zwieraczy. Typowe objawy kliniczne w postaci nawracającej NMO to bóle korzeniowe, napadowe skurcze toniczne, objaw Lhermitte'a oraz uporczywy świąd.

Objawy zajęcia ośrodkowego układu nerwowego Wbrew pierwszym klasycznym opisom NMO zmiany w obrębie mózgowia stwierdza się u ponad połowy pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia przeciwciał przeciwko AQP4, natomiast u około 10% pacjentów obraz badania rezonansu magnetycznego (MRI, magnetic resonance imaging) mózgowia przypomina MS.

Zmiany demielinizacyjno-zapalne w przebiegu

NMO lokalizują się najczęściej w obrębie pnia mózgu i podwzgórza, ale często również okołowodociągowo oraz okołokomorowo. Związane jest to ze zwiększoną ekspresją AQP4 w tych regionach OUN. Charakterystyczne objawy zajęcia pnia mózgu to czkawka, wymioty, nudności, zawroty głowy, a także neuralgia nerwu trójdzielnego, porażenie nerwu twarzonego czy niedosłuch.

W rzadkich przypadkach może dochodzić nawet do porażenia ośrodków oddechowych i niewydolności oddechowej pochodzenia neurogennego, wymagającej zastosowania metod wspomaganego oddechu. Zmiany w okolicy trzeciej i czwartej komory oraz zmiany okołowodociągowe objawiają się wymiotami, zawrotami głowy, ataksją mózdkową oraz dysfagią. W przebiegu NMO może się również rozwinąć zespół odwracalnej encefalopatii tylnej (PRES, posterior reversible encephalopathy syndrome). Zespół ten jest związany z naczyniopochodnym, odwracalnym obrzękiem mózgu na skutek wiązania przeciwciał przeciwko AQP4 z kanałami jonowymi, a objawia się zaburzeniami świadomości, bólami głowy, zaburzeniami widzenia i zaburzeniami gałkoruchowymi. Stwierdzano go nawet u 7% pacjentów hospitalizowanych z powodu NMO.

Zaburzenia hormonalne

Zajęcie podwzgórza może objawiać się zaburzeniami hormonalnymi, takimi jak niedoczynność tarczycy, zaburzenia miesiączkowania, mlekotok i moczówka prosta. Występują także zaburzenia termoregulacji, zachowania i narkolepsja. Pacjenci z objawami narkolepsji lub innych zaburzeń funkcji podwzgórza oraz ON lub LETM powinni być diagnozowani w kierunku NMO.

Zaburzenia funkcji poznawczych

Zaburzenia funkcji poznawczych w przebiegu NMO występują z częstością porównywalną do MS (40–50%). Charakterystyczne jest częstsze upośledzenie pamięci długotrwałej (30%) w porównaniu z krótkotrwałą. Przyczyny tych zaburzeń upatruje się nie tylko w procesie zapalnej demielinizacji, ale także w stopniowym zaniku neuronów podkorowych. Obserwowane w badaniach neuropatologicznych zmiany będące ich podłożem to zanik neuronów korowych (warstwy II, III i IV), masywna aktywacja mikrogleju oraz zmiany zapalne opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu.

Ból

Ból jest częstym objawem NMO. Dotyczy on nawet ponad 80% chorych i występuje znacznie częściej niż w MS (50%). Podkreśla się związek bólu neuropatycznego z rozkładem zmian demielinizacyjnych w rdzeniu, które dotyczą głównie istoty szarej. Najbardziej nasilone dolegliwości bólowe lokalizują się w zakresie tułowia oraz kończyn dolnych, w odcinku proksymalnym. W badaniach nie zaobserwowano zależności między nasileniem bólu a czasem trwania choroby ani liczbą rzutów.

Kolejnym objawem w istotny sposób upośledzającym jakość życia pacjentów oraz negatywnie wpływającym na proces rehabilitacji są bolesne skurcze toniczne (PTS, painful tonic spasms). Są to bolesne, krótkotrwałe, zlokalizowane skurcze mięśni. Występują one u 25% pacjentów z NMO i są ściśle związane ze zmianami zapalnymi w obrębie rdzenia. W 80% przypadków PTS ujawniają się po pierwszym epizodzie zapalenia rdzenia, chociaż nie łączy się ich z objawami rzutu, pojawiają się średnio 48 dni po pierwszych objawach LETM. Sugeruje to, że podłożem zaburzeń jest nie tyle aktywna demielinizacja, ile proces powolnej remielinizacji.

Przebieg naturalny i rokowanie

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. Naturalny przebieg choroby jest obecnie coraz skuteczniej modyfikowany przez dostępne terapie, stąd też rokowanie stale się poprawia. Dlatego bardzo istotne jest wczesne rozpoznanie choroby i włączenie leczenia modyfikującego jej przebieg.

Źródło: Gospodarczyk-Szot 2016

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [ChPL MabThera, zlecenie MZ]

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	MabThera, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 50 ml (500 mg), EAN: 05909990418824
Kod ATC	L01X C02 leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne,
Substancja czynna	Rytuksymab
Wnioskowane wskazanie	Choroba Devica*
Dawkowanie (na podstawie zlecenia MZ)	Pierwszy cykl: 2 wlewy po 1000 mg rytuksymabu w odstępach 14-dniowych Kolejne cykle: 1 wlew po 1000 mg rytuksymabu co 6 miesięcy
Droga podania	Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 cykle
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Produkt MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych zawiera rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20), enzym stosowany do zwiększenia dyspersji i absorpcji jednocześnie podawanych podskórnie substancji.</p> <p>Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w >95% przypadków wszystkich chłoniaków nieziarniczych (NHL) z komórek B. Antygen CD20 występuje zarówno na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest złączany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała.</p> <p>Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcy, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.</p>

* wskazania rejestracyjne produktu leczniczego MabThera nie obejmują leczenia choroby Devica, w związku z czym wnioskowane wskazanie stanowi wskazanie „off label”.

Oprócz wskazanej w zleceniu wielkości opakowania 500 mg zarejestrowane są jeszcze 3 inne wielkości. W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie zarejestrowane prezentacje produktu MabThera.

Tabela 2. Zarejestrowane prezentacje produktu MabThera

Nazwa (własna)	Moc	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Zawartość (stężenie)	Wielkość opakowania
MabThera	100 mg	05909990418817	Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji	Podanie dożylnie	10 ml (10 mg/ml)	2 fiolki
	500 mg	05909990418824			50 ml (10 mg/ml)	1 fiolka
	1400 mg	05902768001099	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	11,7 ml (120 mg/ml)	1 folka
	1600 mg	-			13,4 ml (120 mg/ml)	1 folka

4.2.2. *Status rejestracyjny wnioskowanej technologii***Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Mabthera]**

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia: 2 czerwca 1998 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 czerwca 2008
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Chłoniaki nieziarnicze Przewlekła białaczka limfocytowa Reumatoidalne zapalenie stawów Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

Źródło: ChPL MabThera

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją

W toku pracy nad zleceniem nie otrzymano opinii ekspertów klinicznych, na podstawie których możliwa by była ocena istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.

6. Analiza kliniczna

6.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia rytuksymabem u pacjentów z chorobą Devica (ICD-10: G36) dokonano przeszukania w bazach informacji medycznej: PubMed (via Medline), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 26 marca 2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.1. niniejszego opracowania. Strategię wyszukiwania przygotowała i zaimplementowała w ww. bazach 1 osoba.

Kryteria selekcji publikacji do niniejszego opracowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z chorobą Devica	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Rytuksymab stosowany jako kolejna linia leczenia w przypadku nieskuteczności terapii immunosupresyjnych* lub w przypadku przeciwwskazań do stosowania terapii immunosupresyjnych.	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Komparator	Dowolny	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	Punkty końcowe oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne
Typ badań	Dowody z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim; Publikacje dostępne w pełnym tekście. 	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> badania dostępne jedynie w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych; badania opublikowane jedynie w postaci protokołu z badań (dotyczące tyko metodyki).

* do przeglądu systematycznego włączano badania, w których u co najmniej 50% pacjentów stosowano rytuksymab jako leczenie po nieskuteczności terapii immunosupresyjnych

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Zgodnie z art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, minister właściwy do spraw zdrowia może wydać zgodę na pokrycie kosztów leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, o ile zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. W związku z powyższym, celem niniejszego opracowania było przedstawienie dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej rytuksymabu stosowanego w leczeniu choroby Devica/zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia (neuromyelitis optica), w przypadku nieskuteczności wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego bądź przeciwwskazań do jego zastosowania

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono **przegląd systematyczny z metaanalizą Gao 2019**, do którego włączono 26 badań na temat skuteczności rytuksymabu w zapaleniu nerwów wzrokowych i rdzenia. Skuteczność leczenia w analizowanych badaniach oceniano w zakresie odpowiedzi w Rozszerzonej Skali Stanu Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status Scale, EDSS) oraz rocznego odsetka nawrotów (ang. annualized relapse rate, ARR).

Strategia wyszukiwania badań przeprowadzona przez autorów publikacji nie zawierała zawężeń ze względu na kryterium wcześniejszego leczenia, jednakże w większości z włączonych badań (19/26 publikacji) rytuksymab stosowano jako kolejną linię leczenia po nieskuteczności terapii immunosupresyjnych. Jako terapie pierwszego wyboru, przed zastosowaniem rytuksymabu, w badaniach tych stosowano: prednizon, cyklofosfamid, metotretsat, mitoksantron, interferon, azatioprynę, mykofenolan mofetylu, dożylną immunoglobulinę, a także zabieg wymiany osocza.

W badaniach włączonych do przeglądu systematycznego Gao 2019 najczęściej stosowano 2 protokoły dawkowania rytuksymabu:

- 375 mg/m² rytuksymabu podawanego raz w tygodniu przez 4 tygodnie jako leczenie indukcyjne, a następnie 1 lub 2 wlewy dożylnie po 1000 mg rytuksymabu w odstępach 2-tygodniowych jako leczenie podtrzymujące. W niektórych badaniach, wlew 375 mg/m² rytuksymabu stosowano także jako leczenie podtrzymujące.
- 1 lub 2 wlewy dożylnie po 1000 mg rytuksymabu w odstępach 2-tygodniowych jako leczenie indukcyjne, powtarzane następnie w leczeniu podtrzymującym.

Wlew podtrzymujący rytuksymabu co powtarzano co 6–9 miesięcy na podstawie stanu klinicznego pacjenta. Terapię podtrzymującą podawano gdy częstotliwość ponownego pojawienia się limfocytów B pamięci CD19+ w komórkach krwi obwodowej mierzonych za pomocą cytometrii przepływowej przekraczała 1%.

Liczba cykli rytuksymabu podawanych w badaniach włączonych do przeglądu Gao 2019 wynosiła od 2 do 16.

Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i 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.

6.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Gao 2019

Metodyka: przegląd literatury z metaanalizą.

Cel opracowania: ustalenie skuteczności rytuksymabu w leczeniu choroby Devica w zakresie odpowiedzi w Rozszerzonej Skali Stanu Niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status Scale, EDSS) oraz rocznego odsetka nawrotów (ang. annualized relapse rate, ARR).

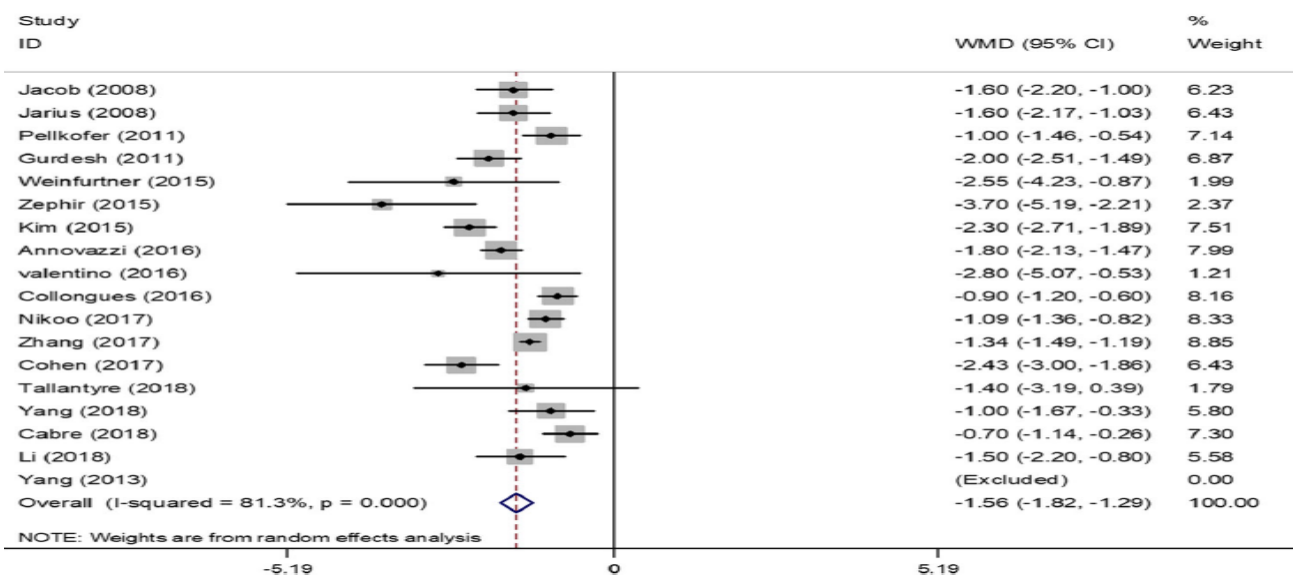
Przeszukane bazy: przeszukano bazy PubMed, Embase oraz Cochrane Library bez ograniczeń czasowych (metaanaliza obejmuje okres do sierpnia 2018 r.), w których zidentyfikowano 26 badań na temat skuteczności rytuksymabu w chorobie Devica. Włączano tylko publikacje w języku angielskim, z pominięciem opisów przypadków oraz badań z udziałem mniej niż 2 pacjentów, nie włączano też przeglądów i metaanaliz ani badań nieodwołujących się do wybranych punktów końcowych. Spośród odnalezionych badań 18 posługiwało się rocznym odsetkiem nawrotów jako miernikiem skuteczności, 22 podawało wynik w skali EDSS, a 14 odwoływało się do obu tych punktów końcowych. Różnica w ARR oraz w wyniku w skali EDSS przed i po leczeniu rytuksymabem została wykorzystana jako podstawowy wynik skuteczności.

Wyniki

➤ Skuteczność

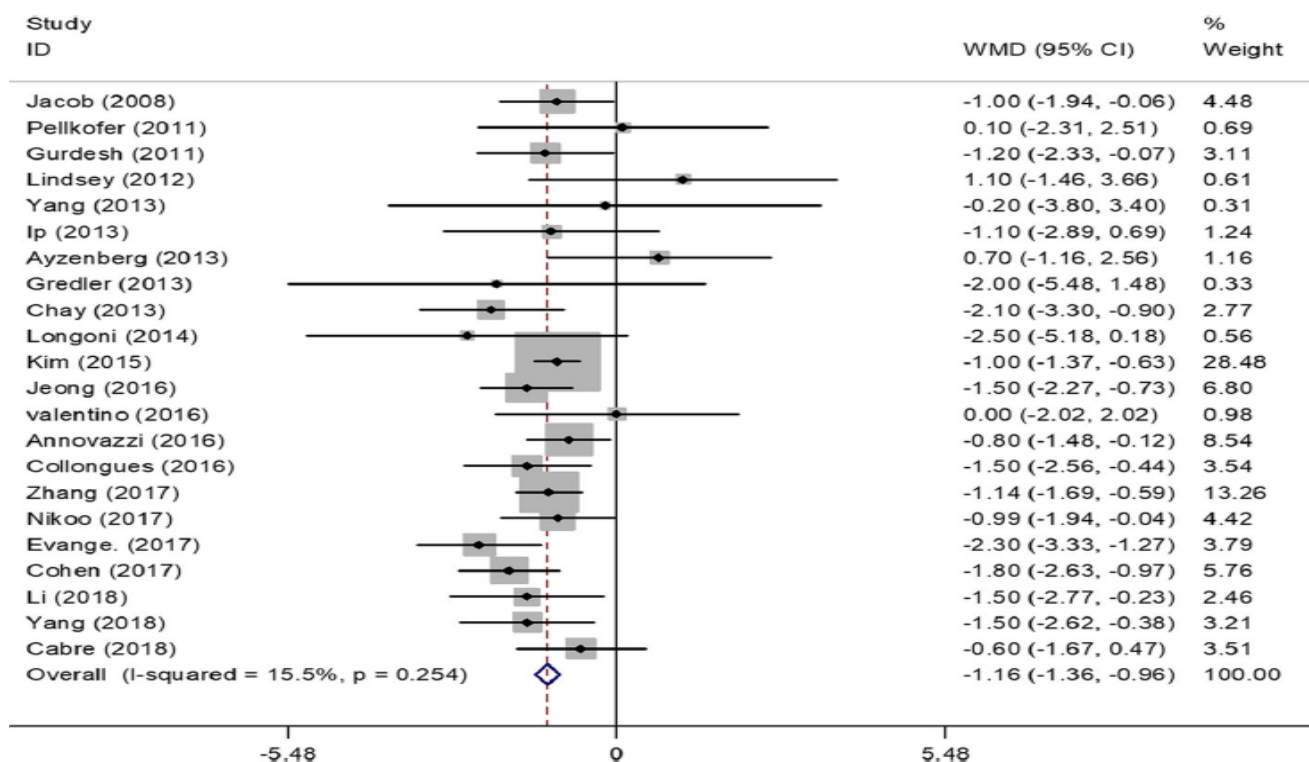
Wykonano metaanalizę 26 badań, w których uczestniczyło 577 chorych (503 kobiety oraz 67 mężczyzn, płeć była nieokreślona w 7 przypadkach). Przeciwciała przeciwko akwaporynie 4 stwierdzono u 435 na 577 pacjentów (75,39%) z chorobą Devica.

Wyniki metaanalizy porównujące efekty leczenia przed i po leczeniu rytuksymabem wykazały, że terapia rytuksymabem prowadziła do średniej ważonej zmiany w wysokości -1,56 (95% CI: -1,82 do -1,29) w przypadku średniego odsetka rocznych nawrotów oraz -1,16 (95% CI: -1,36 do -0,96) w przypadku wyniku w skali EDSS. Spośród 528 pacjentów 330 (62,9%) osiągnęło stan wolny od progresji choroby.



Rysunek 1. Wykres typu forest plot prezentujący średnią ważoną różnicę rocznego odsetka nawrotów (ARR) przed i po leczeniu rytuksymabem.

Szacowana łączna ważona średnia różnica wynosiła -1,56 była istotna statystycznie ($p < 0,0001$), jednak występowała duża heterogeniczność wyników badań ($I^2 = 81,3\%$)



Rysunek 2. Wykres typu forest plot prezentujący średnią ważoną różnicę w skali EDSS przed i po leczeniu rytuksymabem u pacjentów z NMO.

Szacowana łączna ważona średnia różnica - 1,16 była istotna statystycznie ($p < 0,0001$). Występowała umiarkowana heterogeniczność wyników badań ($I^2 = 15,5\%$).

➤ 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 łojotokowe zapalenie skóry.

Wnioski

Rytuksymab zmniejsza odsetek nawrotów u chorych z chorobą Devica oraz poprawia wynik w skali EDSS. Przyszłe badania powinny skupić się na wynikach związanych z funkcjonowaniem chorego, zdarzeniami niepożądanymi oraz kosztami leczenia.

7. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

U pacjentów leczonych produktem MabThera były raportowane bardzo rzadkie przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) zakończone zgonem. Pacjenci muszą być regularnie monitorowani pod kątem nowych lub nasilających się objawów neurologicznych lub pojawienia się objawów wskazujących na wystąpienie PML.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej terapii na podstawie ChPL MabThera przedstawiono poniżej. Ograniczono się do przedstawienia działań niepożądanych występujących bardzo często i często. W ChPL do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację: bardzo często $\geq 1/10$, często od $\geq 1/100$ do $< 1/10$.

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.

Tabela 5. Działania niepożądane zgłaszane w zbiorczej populacji objętej oceną bezpieczeństwa, otrzymującej produkt leczniczy MabThera [ChPL MabThera]

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, zapalenie oskrzeli
	Często	posocznica, zapalenie płuc, infekcje z gorączką, półpasiec, zakażenia układu oddechowego, zakażenia grzybicze, zakażenia o nieznannej etiologii, +ostre zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych, wirusowe zapalenie wątroby typu B
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	neutropenia, leukopenia, neutropenia z gorączką, trombocytopenia
	Często	niedokrwistość, niedokrwistość aplastyczna, granulocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo często	działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczyniowo-ruchowy
	Często	nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, zwiększenie LDH, hipokalcemia
Zaburzenia układu nerwowego	Często	parestezje, osłabienie czucia, pobudzenie, bezsenność, rozszerzenie naczyń, zawroty głowy, niepokój
Zaburzenia oka	Często	zaburzenia łzawienia, zapalenie spojówek
Zaburzenia serca	Często	zawał serca*, arytmia, migotanie przedsionków, tachykardia, zaburzenia serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	nadciśnienie, hipotonia ortostatyczna, niskie ciśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	skurcz oskrzeli, choroby układu oddechowego, ból w klatce piersiowej, duszność, wzmożony kaszel, nieżyt nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	nudności
	Często	wymioty, biegunka, ból brzucha, zaburzenia połykania, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, dyspepsja, jadłowstręt, podrażnienie gardła
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	świąd, wysypka, łysienie
	Często	pokrzywka, potliwość, poty nocne, choroby skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	wzmożone napięcie mięśniowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, ból pleców, ból szyi, ból
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy
	Często	ból w obrębie guza, zaczerwienienie, złe samopoczucie, zespół przeziębienia, zmęczenie, dreszcze, niewydolność wielonarządowa
Badania diagnostyczne	Bardzo często	obniżony poziom IgG

* obserwowane głównie u pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami serca i (lub) po wcześniejszej kardiotoksycznej chemioterapii; były najczęściej związane z działaniami niepożądanymi spowodowanymi wlewem

8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego MabThera. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

9. Konkurencyjność cenowa

Technologia alternatywna

W toku procesu analitycznego nie zidentyfikowano nierefundowanej alternatywnej technologii lekowej dla wnioskowanej populacji (patrz rozdz. 11. niniejszego opracowania).

10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na brak informacji odnoszących się do liczby pacjentów, u których można byłoby zastosować ocenianą technologię lekową, wyliczenia kosztów terapii rytuksymabem przedstawiono na jednego pacjenta.

Aktualny stan finansowania produktu MabThera

Zgodnie z załącznikiem do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2019 r. produkt leczniczy MabThera (rytuksymab) jest refundowany w ramach programów lekowych:

- „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C 82, C 83)”, załącznik B.12.;
- „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”, załącznik B.33.;
- „Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub Mikroskopowego Zapalenia Naczyń (MPA) (ICD-10 M31.3, M 31.8)”, załącznik B.75.;
- „Leczenie rytuksymabem ciężkiej pęcherzycy odpornej na immunosupresję (ICD-10 L 10)”, załącznik B.91.

oraz w ramach katalogu C (Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) – załącznik C.51. Lek wydawany jest pacjentom bezpłatnie.

W tabeli poniżej przedstawiono aktualnie refundowane prezentacje produktu MabThera.

Tabela 6. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta
B. Leki dostępne w ramach programu lekowego							
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol. po 10 ml	2 445,01	2 567,26	2 567,26	B.33.; B.12.; B.75.; B.91.	bezpłatny	0
MabThera, roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg	1 fiol. po 11,7 ml	7 745,78	8 133,07	8 133,07	B.12.	bezpłatny	0
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 50 ml	6 112,52	6 418,15	6 418,15	B.33.; B.12.; B.75.; B.91.	bezpłatny	0
C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym							
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol. po 10 ml	2 445,01	2 567,26	2 567,26	C.51.	bezpłatny	0

MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 50 ml	6 112,52	6 418,15	6 418,15	C.51.	bezpłatny	0
--	------------------	----------	----------	----------	-------	-----------	---

Informacje na temat finansowania produktu MabThera w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych w chorobie Devica

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 fiolce 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 [REDACTED] PLN i jest [REDACTED] 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.

Tabela 7. Dane kosztowe dla terapii produktem leczniczym MabThera/1 pacjenta – dawkowanie na podstawie zlecenia MZ

Dane kosztowe	MabThera/1 pacjent		
	Dane MZ – zlecenie (koszt netto/brutto)	Obwieszczenie MZ (Urzędowa cena zbytu/Cena hurtowa brutto)	Dane DGL NFZ
Dawkowanie zgodne ze zleceniem MZ			
Koszt I cyklu (terapia indukcyjna) Koszt 4 opakowań leku MabThera 500 mg* (2 wlewy po 1000 mg rytuksymabu)	[REDACTED]	24 450,08 PLN/ 25 672,60 PLN	18 927,72 PLN
Koszt II i III cyklu (terapia podtrzymująca) Koszt 4 opakowań leku MabThera 500 mg* (2 wlewy po 1000 mg rytuksymabu)	[REDACTED]	24 450,08 PLN/ 25 672,60 PLN	18 927,72 PLN
Łączny koszt III cykli leczenia	[REDACTED]	48 900,16 PLN/ 51 345,20 PLN	37 855,44 PLN

* W 1 opakowaniu produktu MabThera 500 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, znajduje się 1 fiolka 50 ml zawierająca 500 mg rytuksymabu. Koszt netto jednej fiolki na podstawie zlecenia MZ to [REDACTED] PLN, natomiast zgodnie z obwieszczeniem MZ, urzędowa cena zbytu wynosi 6 112,52 PLN, a cena hurtowa brutto – 6 418,15 PLN.

DGL – Departament Gospodarki Lekami NFZ

Agencja przedstawiła ponadto alternatywne oszacowanie kosztu stosowania rytuksymabu, przyjętego na podstawie badań włączonych do przeglądu systematycznego **Gao 2019**. W analizowanych badaniach, poza sposobem dawkowania rytuksymabu zbliżonego do przyjętego w zleceniu MZ, stosowano również schemat dawkowania polegający na podawaniu rytuksymabu w dawce 375 mg/m² raz w tygodniu przez okres 4 tygodni jako leczenie indukcyjne, a następnie 1 lub 2 wlewy dożylnie po 1000 mg rytuksymabu w odstępach 2-tygodniowych jako leczenie podtrzymujące.

Do obliczeń przyjęto założenie, że średnia powierzchnia ciała dorosłego człowieka o masie 70 kg i 170 cm wzrostu wynosi 1,80 m².¹

¹ https://zpc.wum.edu.pl/sites/zpc.wum.edu.pl/files/obliczania_dawek_lekow_2.pdf

Podanie rytuksymabu w dawce 375 mg/m² przy założeniu średniej powierzchni ciała 1,80 m², oznacza konieczność zapewnienia pacjentowi dawki 675 mg rytuksymabu. Ze względu na fakt, że produkt MabThera jest dostępny we wnioskowanej postaci (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) jedynie w dawce o stężeniu 500 i 100 mg, w obliczeniach Agencji założono, że do pokrycia zapotrzebowania 675 mg rytuksymabu na tydzień wykorzystane zostanie 1 opakowanie produktu MabThera 500 mg (1 fiol. po 500 mg) oraz 1 opakowanie produktu MabThera 100 mg (2 fiol. po 100 mg). W obliczeniach wykorzystano koszt pełnych opakowań leku. Agencja podkreśla jednak, że opakowanie produktu MabThera 100 mg (2 fiol. po 100 mg) nie podlega ocenie w zleceniu MZ.

Tabela 8. Dane kosztowe dla terapii produktem leczniczym MabThera/1 pacjenta – dawkowanie na podstawie badań klinicznych

Dane kosztowe	MabThera/1 pacjent
	Dane MZ – zlecenie (koszt netto/brutto)
Dawkowanie zgodne z badaniami klinicznymi	
Koszt I cyklu (terapia indukcyjna) Koszt 4 opakowań leku MabThera 500 mg oraz 4 opakowań MabThera 100 mg* (4 wlewy rytuksymabu w dawce 375 mg/m ²)	████████████████████
Koszt II i III cyklu (terapia podtrzymująca) Koszt netto 4 opakowań leku MabThera 500 mg* (2 wlewy po 1000 mg rytuksymabu)	████████████████████
Łączny koszt III cykli leczenia	████████████████████

* Koszt netto opakowania MabThera 500 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, w którym znajduje się 1 fiolka 50 ml zawierająca 500 mg rytuksymabu przyjęto na podstawie zlecenia MZ (██████████ PLN). Koszt brutto wnioskowanej technologii oszacowano po doliczeniu 8% podatku VAT i 5% marży hurtowej (██████████ PLN)

Koszt opakowania MabThera 100 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, w którym znajdują się 2 fio ki 10 ml zawierające po 100 mg rytuksymabu przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ (koszt netto 2 445,01 PLN, koszt brutto 2 567,26 PLN)

DGL – Departament Gospodarki Lekami NFZ

Należy mieć na uwadze również fakt, że rytuksymab może być stosowany w skojarzeniu i jest podawany w warunkach szpitalnych, co wpływa na wzrost kosztów takiej terapii. W ChPL MabThera zawarto informację, że rytuksymab powinien być podawany pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym stale dostępny jest sprzęt i leki niezbędne do prowadzenia resuscytacji. Zaznaczono także, że przed każdym podaniem produktu MabThera należy podać premedykację w postaci leku przeciwgorączkowego i przeciwhistaminowego (np. paracetamol i difenhydramina). U pacjentów, którzy nie otrzymują produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą glikokortykosteroid, należy rozważyć podanie premedykacji z glikokortykosteroidem.

11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania terapeutycznego w leczeniu choroby Devica, w dniu 27.03.2019 r. przeszukano następujące strony internetowe:

- European Federation of Neurological Societies (EFNS);
- Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE);
- Neuromyelitis optica study group (NEMOS).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 wytyczne kliniczne: 1 europejską (EFNS 2010) i 1 niemiecką Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS 2013).

Rytuksymab został wymieniony we wszystkich odnalezionych rekomendacjach klinicznych jako lek stosowany w NMO. Rytuksymab jest rekomendowany głównie w pierwszej linii leczenia, jednak w wytycznych NEMOS rekomendowano go także u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na poprzednią terapię immunosupresyjną. W wytycznych NEMOS, u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego rekomendowano również zastosowanie tocilizumabu.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Wytyczne kliniczne

Organizacja, rok	Zalecane postępowanie terapeutyczne				
<p>Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS)</p> <p>2013</p>	<p>„Azatiopryna i rytuksymab są obecnie najczęściej stosowanymi terapiami pierwszego rzutu w NMO”</p> <p>„Azatiopryna i rytuksymab są sugerowane jako terapie pierwszego rzutu. Rytuksymab jest coraz częściej uznawany za ustaloną terapię o długoterminowej skuteczności i dopuszczalnym profilu bezpieczeństwa u pacjentów z NMO.”</p> <p>„Rytuksymab to kolejna opcja leczenia pierwszego rzutu w NMO / NMOSD* oraz u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na poprzednią terapię immunosupresyjną (np. azatiopryną).”</p> <table border="1" data-bbox="400 1189 1445 1709"> <tr> <td data-bbox="400 1189 1445 1256" style="text-align: center;">Długoterminowa terapia NMO</td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 1256 1445 1451" style="text-align: center;"> <p>Terapia kombinowana*</p> <p><u>(w tym połączenie rytuksymabu z metotreksatem lub dożylnymi immunoglobulinami (IVIg))</u></p> <p>Tocilizumab</p> <p>III linia</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 1451 1445 1559" style="text-align: center;"> <p>Mycophenolate Mofetil, Mitoxantrone, Methotrexate</p> <p>II linia</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 1559 1445 1709" style="text-align: center;"> <p>Azatiopryna ↔ Rytuksymab</p> <p>(IVIg°)</p> <p>I linia</p> </td> </tr> </table> <p>* Obejmuje:</p> <p>a) połączenie steroidów z cyklosporyną A lub metotreksatem lub azatiopryną</p> <p>b) połączenie immunosupresji z przerywaną wymianą plazmy</p> <p>c) połączenie rytuksymabu z metotreksatem lub dożylnymi immunoglobulinami (IVIg)</p> <p>° IVIg u pacjentów z przeciwwskazaniami do immunosupresji, szczególnie u dzieci</p> <p>W przypadku działań niepożądanych lub słabej odpowiedzi na leczenie, można przechodzić z azatiopryny na rytuksymab lub odwrotnie, lub też do mykofenolanu mofetylu, metotreksatu lub mitoksantronu. Jeśli wystąpi progresja choroby i jeśli powyższe leczenie nie zadziała, można stosować leczenie skojarzone lub nowsze środki, takie jak tocilizumab</p>	Długoterminowa terapia NMO	<p>Terapia kombinowana*</p> <p><u>(w tym połączenie rytuksymabu z metotreksatem lub dożylnymi immunoglobulinami (IVIg))</u></p> <p>Tocilizumab</p> <p>III linia</p>	<p>Mycophenolate Mofetil, Mitoxantrone, Methotrexate</p> <p>II linia</p>	<p>Azatiopryna ↔ Rytuksymab</p> <p>(IVIg°)</p> <p>I linia</p>
Długoterminowa terapia NMO					
<p>Terapia kombinowana*</p> <p><u>(w tym połączenie rytuksymabu z metotreksatem lub dożylnymi immunoglobulinami (IVIg))</u></p> <p>Tocilizumab</p> <p>III linia</p>					
<p>Mycophenolate Mofetil, Mitoxantrone, Methotrexate</p> <p>II linia</p>					
<p>Azatiopryna ↔ Rytuksymab</p> <p>(IVIg°)</p> <p>I linia</p>					

<p>European Federation of Neurological Societies (EFNS)</p> <p>2010</p>	<p>Rytuksymab jest rekomendowany w pierwszej linii, w następujących schematach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opcja 1: i.v. 375 mg/m² na tydzień przez 4 tygodnie (protokół chłoniaka) • Opcja 2: 1000 mg podane dwukrotnie, z 2-tygodniową przerwą pomiędzy wstrzyknięciami (protokół reumatoidalnego zapalenia stawów) • Opcja 1 i 2: ponowne wstrzyknięcie po 6 do 12 miesięcy; jednak optymalny czas leczenia nie jest znany
---	---

***NMOSD** – „spektrum choroby Devica” (ang. Neuromyelitis optica spectrum disorders)

Technologia alternatywna

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 219 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.

Zgodnie z ustawową definicją, ratunkowy dostęp do technologii lekowych jest zasadny jeśli: „zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych”. W związku z powyższym, wyżej wymienione technologie nie mogą zostać uznane za komparatory dla rytuksymabu, który zgodnie z założeniami RDTL, mógłby być refundowany dopiero po wyczerpaniu wszystkich dostępnych terapii.

Z kolei w wytycznych NEMOS 2013, jako alternatywną opcję terapeutyczną dla rytuksymabu stosowanego po niepowodzeniu terapii immunosupresyjnych, wymieniono stosowanie tocilizumabu. Agencja zwraca jednak uwagę, że tocilizumab (produkt RoActemra) nie jest zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu.

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.

12. Piśmiennictwo

Badania	
Gao 2019	Gao F, Chai B, Gu C1, Wu R, Dong T, Yao Y, Zhang Y. Effectiveness of rituximab in neuromyelitis optica: a meta-analysis. BMC Neurol. 2019 Mar 6;19(1):36.
Rekomendacje kliniczne	
NEMOS 2013	Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS); Corinna Trebst, Sven Jarius, Achim Berthele, Friedemann Paul, Sven Schippling, Brigitte Wildemann, Nadja Borisow, Ingo Kleiter, Orhan Aktas, Tania Kümpfel, i Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS), Listopad 2013
EFNS 2010	EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica; J. Sellner; M. Boggild; M. Clanet; R. Q. Hintzen; Z. Illes; X. Montalban; R. A. Du Pasquier; C. H. Polman; P. S. Sorensen; B. Hemmer, Czerwiec 2010
Pozostałe publikacje	
ChPL MabThera	Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mabthera
Obwieszczenie Ministra Zdrowia	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r.
Gospodarczyk-Szot 2016	Gospodarczyk-Szot K, Nojszewska M, Podlecka-Piętowska A, Zakrzewska-Pniewska B. Zapalenie nerwów wzrokowych i rdzenia Devica (NMO) oraz choroby ze spektrum NMO. Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (4): 196–205.

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 26.03.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Devic syndrome[Title/Abstract] OR Devic's disease[Title/Abstract] OR neuromyelitis optica[Title/Abstract] OR NMO[Title/Abstract]	4 025
2	"Neuromyelitis Optica"[Mesh]	2 482
3	#1 OR #2	4 025
4	"Rituximab"[Mesh]	18 610
5	Rituximab[Title/Abstract] OR MabThera[Title/Abstract] OR rituxan[Title/Abstract]	12 462
6	#4 OR #5	20 861
7	#3 AND #6	240
	Filters: Full text	232
	Filters: English, Polish	209

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 26.03.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp myelo optic neuropathy/	7 220
2	(Devic syndrome or Devic's disease or neuromyelitis optica or NMO).ab,kw,ti.	7 247
3	#1 OR #2	8 393
4	exp rituximab/	70 070
5	(Rituximab or MabThera or rituxan).ab,kw,ti.	40 680
6	#4 OR #5	72 238
7	#3 AND #6	1 056
	limit to: full text	832
	limit to: english or polish	804

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 26.03.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Neuromyelitis Optica] explode all trees	18
2	(Devic syndrome or Devic's disease or neuromyelitis optica or NMO):ti,ab,kw	9 914
3	#1 OR #2	9 914
4	MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees	933
5	(Rituximab or MabThera or rituxan):ti,ab,kw	3 048
6	#4 OR #5	3 048
7	#3 AND #6	26