



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 373/2019 z dnia 18 listopada 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku MabThera (rituximab) we wskazaniu: toczeń rumieniowaty układowy z zajęciem narządów (ICD-10: M32.1)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku MabThera (rituximab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml (4 fiołki à 50 ml), we wskazaniu: toczeń rumieniowaty układowy z zajęciem narządów (ICD-10: M32.1).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Zgodnie z dodatkowymi uwagami dot. zlecenia MZ wnioskowana terapia dotyczy leczenia pacjenta z toczeniem rumieniowatym układowym (SLE)/zespołem Sjogrena, zapaleniem naczyń związanych z IgA, chorobą Hashimoto, od września w związku z zaostrzeniem SLE – kłębuszkowym zapaleniem nerek – zespół nerczycowy. Wcześniejsze leczenie obejmowało: sterydy, mykofenolan mofetilu, cyklofosfamid.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Produkt MabThera stosuje się u dorosłych w następujących wskazaniach:

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

We wnioskowanym wskazaniu odnaleziono dwa badania RCT dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa rytuksymabu (RTX) względem placebo. Badanie EXPLORER (Merrill 2010) dotyczyło leczenia toczenia rumieniowatego układowego (SLE) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, badanie LUNAR (Rovin 2012) dotyczyło leczenia pacjentów z proliferacyjną nefropatią toczniową (LN). W badaniu EXPLORER 52 tygodniu nie odnotowano żadnej różnicy dla całkowitych



odpowiedzi klinicznych lub częściowych odpowiedzi klinicznych między grupą rytuksymabu (12,4% z CR i 17,2% z PR), a grupą placebo (15,9% z CR i 12,5% z PR) w stosunku do ogólnego odsetka odpowiedzi (29,6% vs. 28,4%). Ogólny odsetek odpowiedzi nerek na leczenie w badaniu LUNAR wynosił odpowiednio 56,9% w grupie dla rytuksymabu i 45,8% w grupie placebo ($P = 0,18$).

Ponadto włączono 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą: Lan 2012, Alshaiqi 2018 oraz Duxbury 2012, w których przedstawiono wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa RTX w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego (SLE) (w tym nefropatii toczniowej).

Wynik metaanalizy LAN 2012 wskazuje, że leczenie RTX miało znaczący wpływ na zmianę aktywności choroby w skali BILAG w porównaniu do wartości wyjściowych ($p < 0,00001$). Do oceny zmian aktywności w skali SLEDAI włączono 5 badań. Badania oceniono jako niehomogeniczne. Wynik metaanalizy także wskazuje, że leczenie RTX miało znaczący wpływ na zmianę aktywności choroby w skali SLEDAI w porównaniu do wartości wyjściowych ($p < 0,00001$). W wyniku metaanalizy uzyskano także istotnie znaczące obniżenie dawki prednizonu oraz poziomu białka w moczu.

W nowszej metaanalizie Alshaiqi 2018 odnotowano istotny statystycznie spadek w aktywności choroby w skali BILAG zarówno w LN- nefropatii toczniowej (średnia różnica = -10; 95% CI [-4,37 do -15,63]; $p < 0,001$) i SLE (średnia różnica = -10,16; 95% CI [-8,36 do -11,97]; $p < 0,001$). Średnia różnica dla ogólnego wyniku wyniosła -10,15; 95% CI [8,43 do -11,87]; $p < 0,001$.

Zmiany w wyniku SLEDAI zostały zgłoszone w 4 badaniach, heterogenicznych względem siebie. Wynik SLEDAI znacząco spadł zarówno w LN (średnia różnica = -10,59; 95% CI [-9,40 do -11,78]; $p < 0,001$) i SLE (średnia różnica = -6,90; 95% CI [-4,17 do -9,63]; $p < 0,001$) pacjentów po terapii RTX. Średnia różnica dla ogólnego wyniku wyniosła -10; 95% CI [-8,91 do -11,09]; $p < 0,001$.

Według autorów omawianych metaanaliz różnice w wynikach badań RCT i badań obserwacyjnych wynikały m. innymi z różnych kryteriów włączenia pacjentów do badań. Do badań RCT włączano osoby z aktywnym SLE, którzy wcześniej nie otrzymywali wysokich dawek kortykosteroidów i leków immunosupresyjnych, jednocześnie wykluczano osoby wcześniej stosujące CYC.

Na podstawie odnalezionych wytycznych klinicznych jako komparator wskazano belimumab.

Bezpieczeństwo stosowania

W cytowanych RCT bezpieczeństwo stosowania: częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach. W grupie rytuksymabu częściej występowała neutropenia, leukopenia i niedociśnienie. Połączenie rytuksymabu z MMF i kortykosteroidami nie spowodowało żadnych nowych lub nieoczekiwanych sygnałów bezpieczeństwa.

Zdarzenia niepożądane, w tym te, które mogły być związane z badaniem leku, występowały z podobną częstotliwością w obu grupach leczenia. Neutropenia, leukopenia i niedociśnienie występowały częściej w grupie rytuksymabu. Związane z infekcją zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstotliwością w ramionach placebo i rytuksymabu do 78 tygodni (odpowiednio 90% i 85% pacjentów).

W dostępnej literaturze z innych wskazań stosowania leku (badania Tay 2009, i Yang 2013, Sarah 2016) raportowano jedynie w pojedynczych przypadkach rozwoju gorączki podczas neutropenii i aspiracyjnego zapalenia płuc.

Należy jedna zwrócić uwagę na fakt, że producent w ChPL wskazał na szereg bardzo często występujących działań niepożądanych (jak np.: zakażenia bakteryjne, wirusowe, neutropenia, nudności, gorączka, dreszcze, obniżony oz. IgG) oraz opublikowano 2 komunikaty na stronach URPL dot. stosowania tego leku. Jeden z nich wskazujący na możliwość reakcji na wlew dożylny prowadzący do zgonu zalecał stosowanie w premedykacji 100 mg metyloprednizolonu.

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.

Badania obserwacyjne wskazują, że jest lekiem skutecznym w leczeniu toczenia rumieniowatego z zajęciem i bez zajęcia nerek. Powinien być stosowany u chorych z nawrotem zajęcia nerek w przebiegu choroby oraz u chorych z nawrotem choroby.

EULAR zaleca zastosowanie rytuksymabu u chorych z utrzymującą się aktywnością choroby i u chorych z częstymi zaostrzeniami, najczęściej w połączeniu z hydroksychlorochiną i glikokortykosteroidami.

Konkurencyjność cenowa

Zgodnie ze złożonym wnioskiem koszt jednego cyklu (2 wlewy dożylnie po 1000 mg) terapii lekiem MabThera (4 fiołki po 50 ml, 10 mg/ml) jest wysoki.

Oprócz wnioskowanego leku zidentyfikowano następujące zarejestrowane w Polsce produkty lecznicze zawierające rytuksymab: Blitzima, Ritemvia, Rituzena, Rixathon, Riximyo i Truxima. Aktualnie na liście refundacyjnej znajdują się produkty lecznicze Blitzima, MabThera i Riximyo.

Na podstawie wytycznych klinicznych stwierdzono, że komparatorem dla rytuksymabu we wnioskowanym wskazaniu będzie stosowanie belimumabu. Należy jednak zaznaczyć, że belimumab jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim czynnym toczniowym zapaleniem nerek. W przypadku przeciwwskazań do stosowania belimumabu brak komparatora dla wnioskowanej terapii.

Na podstawie aktualnej listy refundacyjnej można oszacować, że koszt takich samych dwóch wlewów najtańszego odpowiednika, leku Riximyo, jest niższy. Powyższe koszty odnoszą się do 26 tygodni terapii. Oszacowania nie uwzględniają ewentualnych RSS.

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

Przyjmując częstości występowania toczenia rumieniowatego układowego na 20-50/100 000 (Szczeklik 2018) można oszacować, że zgodnie z opinią eksperta od 38 do 288 pacjentów będzie stosować rytuksymab.

Koszty NFZ oszacowane na podstawie złożonego wniosku wynoszą [REDAKTOWANE] dla 26 tygodni terapii i [REDAKTOWANE] dla 52 tygodni terapii. Te same koszty oszacowane na podstawie listy refundacyjnej wynoszą odpowiednio 0,46-3,48 mln zł i 0,93-6,97 mln zł dla leku MabThera oraz 0,42-3,13 mln zł i 0,84-6,27 mln zł dla leku Riximyo. Koszty leku Benlysta wynoszą 0,88-6,60 mln zł dla 13 tygodni terapii, 1,41-10,56 mln zł dla 26 tygodni terapii oraz 2,64-19,81 mln zł dla 52 tygodni terapii. Powyższe oszacowania nie uwzględniają ewentualnych RSS.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne (EULAR i BSR), dotyczące leczenia toczenia rumieniowatego układowego (SLE). Zgodnie z którymi w przypadku postaci SLE odpornej na inne leki immunosupresyjne powinno się rozważyć stosowanie rytuksymabu lub belimumabu. Należy zaznaczyć, że zgodnie z ChPL belimumab (Benlysta) jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim czynnym toczniowym zapaleniem nerek. W przypadku przeciwwskazań do stosowania belimumabu komparatora dla wnioskowanej terapii nie można wskazać.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.95.2019 „MabThera (rituximab) we wskazaniu toceń rumieniowaty układowy z zajęciem narządów (ICD-10: M32.1)”. Data ukończenia: 13 listopada 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Roche).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Roche) 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 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Roche).