

Opinia nr 103/2019

z dnia 20 listopada 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Mabthera (rytuksymab) we wskazaniu: toczeń rumieniowaty układowy z zajęciem narządów (ICD-10: M32.1) 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 2019 poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mabthera (rytuksymab) we wskazaniu: toczeń rumieniowaty układowy z zajęciem narządów (ICD-10: M32.1), 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 lekowej.

W ramach oceny klinicznej włączono 2 badania RCT (randomizowane badania kliniczne, ang. *randomized controlled trial*) oraz 3 przeglądy systematyczne z metaanalizami. Uwzględniając populację uwzględnioną w zleceniu za komparator dla rytuksymabu (RXT) w opracowaniu uznano najlepszą terapię wspomagającą.

W randomizowanym badaniu LUNAR odnotowano w okresie obserwacji 52 tygodni, istotnie statystycznie 2 razy wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia częściowej odpowiedzi nerkowej (jeden z pierwszorzędowych punktów końcowych w badaniu) w grupie stosującej RTX w stosunku do grupy otrzymującej PLC. W badaniu EXPLORER, nie odnotowano jednak różnic istotnych statystycznie w ramach ocenianych w badaniu pierwszorzędowych punktów końcowych.

Wyniki metaanaliz wskazują na możliwą skuteczność wnioskowanej technologii medycznej. W metaanalizie Lan 2012 remisja choroby została odnotowana w 460 przypadkach. U 65,9 % pacjentów osiągnięto częściową lub całkowitą remisję (w tym u 25,2% częściową remisję oraz u 33,3% całkowitą remisję). W metaanalizie Duxbury 2012 całkowitą odpowiedź

na leczenie uzyskało 46,7% pacjentów, natomiast częściową odpowiedź na leczenie 37,9% pacjentów.

Zgodnie z odnalezionymi badaniami RCT, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w ramach punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa między grupami RXT oraz PLC. Należy jednak wskazać, że w badaniu LUNAR neutropenia, leukopenia i niedociśnienie występowały częściej w grupie stosującej rytuksymab. Zdarzenia niepożądane związane z infekcją oraz zdarzenia niepożądane związane z infuzją, występowały z podobną częstotliwością w grupach stosujących zarówno placebo, jak i rytuksymab w obu badaniach.

W badaniu EXPLORER najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie stosującej rytuksymab były: zaburzenia żołądkowo – jelitowe (10,2%), zaburzenia ze strony układu nerwowego (14,2%), zaburzenia żołądkowo – jelitowe (14,2%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (11,8%), i zaburzenia ogólne (10,7%).

Autorzy przeglądów systematycznych wskazują korzystny profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii lekowej.

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na stosowanie rytuksymabu, jako terapię możliwą do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu.

Mając na uwadze możliwość zastosowania leków generycznych zawierających rytuksymab, powinien zostać uwzględniony najtańszy dostępny produkt leczniczy.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mabthera (rytuksymab) we wskazaniu: toczeń rumieniowaty układowy z zajęciem narządów (ICD-10: M32.1) 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 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Toczeń rumieniowaty układowy (SLE, ang. *lupus erythematosus systemicus*) to choroba autoimmunologiczna rozwijająca się wskutek złożonych zaburzeń układu odpornościowego, prowadzących do przewlekłego procesu zapalnego w wielu tkankach i narządach.

Częstość występowania w populacji rasy białej wynosi 20-50/100 000. Zapadalność szacuje się na 35/100 000 osób rocznie. Kobiety chorują 6-10-krotnie częściej niż mężczyźni.

SLE ma bardzo zróżnicowane nasilenie, przebiega z zaostrzeniami i remisjami, obejmuje wiele tkanek i narządów. Z reguły objawy narządowe i nieprawidłowości w badaniach pomocniczych, które dominowały na początku choroby, występują również w późniejszym okresie. Przez dłuższy czas mogą więc dominować objawy ze strony jednego narządu, nadające chorobie charakterystyczną postać, np. skórno-stawową, nerkową, neuropsychiatryczną, hematologiczną. Jednak w miarę rozwoju choroby zwykle dołączają się (przejściowo lub na stałe) nowe objawy. U 10-40% chorych dochodzi do długotrwałych (>1 rok) remisji lub okresów bez zaostrzeń choroby. U ~70% chorych pomimo osiągnięcia wstępnej remisji lub małej aktywności choroby dochodzi do zaostrzenia, a u 17-38% ma ono ciężki przebieg. U ludzi starszych SLE przebiega nieco łagodniej.

Przy właściwym rozpoznaniu i leczeniu 10 lat przeżywa około 80% chorych, a 20 lat – 65%. Jednak u ponad połowy chorych dochodzi do trwałego uszkodzenia narządów. Progresa uszkodzeń narządowych zależy w znacznym stopniu od obecności nadciśnienia tętniczego i stosowania GKS, korzystnie wpływa natomiast stosowanie hydroksychlorochiny. Rokowanie nie jest gorsze u chorych

z toczniowym zapaleniem nerek; pomimo leczenia u 20% chorych rozwija się schyłkowa niewydolność nerek. Nawroty SLE w nerce przeszczepionej zdarzają się wyjątkowo rzadko (2%). Umieralność wśród chorych na SLE jest 3 razy większa niż w populacji ogólnej. Przyczyną zgonu we wczesnym okresie choroby są najczęściej zakażenia oraz ciężkie zmiany narządowe (zajęcie OUN, układu sercowonaczyniowego, ostre toczniowe zapalenie płuc, ciężka nefropatia), a później – powikłania leczenia (zakażenia), następstwa przyspieszonej miażdżycy oraz zakrzepica.

Alternatywne technologie medyczne

Uwzględniając wytyczne kliniczne, charakter zlecenia Ministra Zdrowia oraz informacje dotyczące populacji zawarte we wniosku, jako technologię alternatywną dla wnioskowanej terapii uznano BSC (najlepszą terapię wspomagającą, ang. *best supportive care*).

Zgodnie z wytycznymi możliwym komparatorem byłby belimumab, natomiast ze względu na przeciwwskazania do stosowania ujęte w ChPL Benlysta (belimumab), nie został uznany za technologię alternatywną.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

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

Rytuksymab (RTX) wiąże się swoiście z przeźbłonowym 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;
- pęcherzyca zwykła.

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:

- 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą, w których przedstawiono wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa RTX w leczeniu tocznia rumieniowatego układowego (SLE) (w tym nefropatii toczniowej):
 - Lan 2012 – przegląd obejmował 2 badania RCT oraz 19 badań obserwacyjnych; liczba pacjentów wyniosła 611 (222 pacjentów z nefropatią toczniową); Mediana okresu

obserwacji wyniosła 18,2 miesiący; 94,3% pacjentów miało nawrotową chorobę lub oporną na standardowe leczenie immunosupresyjne.

- Alshaiki 2018 – przegląd obejmował 31 badań w tym 2 badania RCT, 16 badań retrospektywnych oraz 14 prospektywnych; przegląd dodatkowo miał na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania RXT w leczeniu nefropatii toczeniowej (LN) oraz toczenia neuropsychiatrycznego (NPSLE); liczba pacjentów z SLE wyniosła 866, natomiast z LN wyniosła 223; Średni okres obserwacji wyniósł 10,6 miesiąca (zakres 3-38 miesiący)
- Duxbury 2012 – przegląd obejmował 30 badań, w tym 2 badania RCT i 28 badań retrospektywnych, prospektywnych, seri przypadków, badań kliniczno kontrolnych i otwartych badań z randomizacją; celem przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa RTX w leczeniu toczenia rumieniowatego układuowego (SLE).

Włączone przeglądy sytematyczne z metaanalizą oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook. Publikacje Lan 2012 oraz Duxbury 2012 oceniono na 5/5 punktów, natomiast publikacje Alshaiki 2018 na 4/5 punktów, ze względu na brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy.

- 2 badania randomizowane z grupą kontrolną (RCT, *ang. randomized clinical trial*) w ramach oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa:
 - Badanie EXPLORER (Merrill 2010) – badanie II/III fazy, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie; dotyczyło leczenia toczenia rumieniowatego układuowego (SLE) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; w grupie badanej 169 pacjentów otrzymywało rytuksymab, natomiast w grupie kontrolnej 88 pacjentów otrzymywało placebo; okres obserwacji wynosił 52 tygodnie.
 - LUNAR (Rovin 2012) – badanie III fazy, randomizowane, podwójnie zaślepienie, które dotyczyło leczenia pacjentów z proliferacyjną nefropatią toczeniową (LN); w grupie badanej 72 pacjentów otrzymywało rytuksymab, natomiast w grupie kontrolnej 72 pacjentów otrzymywało placebo; okres obserwacji wynosił od stycznia 2006 roku do stycznia 2008 roku.

Jakość randomizowanych badań LUNAR ora EXPLORER oceniono wg Cochrane Handbook. W publikacji LUNAR, w związku z brakiem opisu procesu randomizacji, alokacji pacjentów do grup oraz niekopletności wyników (brak opisu utraty pacjentów z badania), ryzyko wystąpienia błędów systematycznych w tych obszarach określono jako niejasne. W publikacji EXPLORER, w związku z brakiem opisu procesu randomizacji i alokacji pacjentów do grup, ryzyko wystąpienia błędów systematycznych w tych obszarach określono jako niejasne. Nie zidentyfikowano ryzyka wystąpienia błędów systematycznych w pozostałych obszarach.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- różnica ryzyk – RD *ang. risk difference*;
- ryzyko względne – RR *ang. relative risk*;

W badaniach odniesiono się do następujących punktów końcowych:

- całkowita odpowiedź nerkowa – CRR/CR *ang. complete renal response*;
- częściowa odpowiedź nerkowa – PRR/PR *ang. partial renal response*;
- brak odpowiedzi – NR *ang. no response*.

W analizie posłużono się skalami:

- BILAG - skala aktywności tocznia rumieniowatego układuowego, ang. *The British Isles Lupus Assessment Group*. Jest to skala aktywności pozwalająca na ocenę aktywności choroby w momencie rozpoznania i śledzenie jej zmian w czasie. Skala aktywności choroby BILAG została sklasyfikowana wg 9 systemów. Aktywność choroby jest podzielona na pięć poziomów: Grade A - bardzo aktywna, Grade B - umiarkowana, Grade C - łagodna, Grade D - stabilna oraz Grade E – nie występuje. Normalnie całkowity wynik nie jest liczony. Jednak skala BILAG może być przekształcona na skalę aktywności choroby przez przypisanie odpowiednich punktów do poziomów: A= 9, B= 3, C= 1, D= 0, E =0, co w sumie daje wynik 72. Niższy wyniki świadczą o mniejszej aktywności choroby.
- SLEDAI – ang. *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*. Skala odnosi się do aktywności choroby. W zależności od występujących objawów, przyznawane są punkty. Za wysoką aktywności SLE przemawia uzyskanie, co najmniej 25 punktów. Wyższa liczba punktów oznacza wyższą aktywność SLE.

Skuteczność kliniczna

Badanie LUNAR

Odnotowano istotnie statystycznie 2 razy wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia PRR w grupie stosującej RTX w stosunku do grupy otrzymującej PLC w okresie obserwacji 52 tygodnie: RR=2,00 (95% CI: 1,05; 3,82); RD=0,15 (95% CI: 0,02; 0,29).

Spośród osób z PRR, 7 (32%) z 22 pacjentów w grupie rytuksymabu i tylko 1 (9%) z 11 pacjentów w grupie placebo uzyskało pełną odpowiedź w odniesieniu do białkomoczu.

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do wskaźnika ogólnej odpowiedzi nerek (CRR+PRR), CRR oraz NR.

Średni spadek punktacji w skali BILAG po 52 tygodniach obserwacji, względem wartości początkowej wyniósł dla RTX -8,5 (SD 7,8) oraz -8,6 (SD 5,14) dla PLC. Różnica nie była istotna statystycznie.

Badanie EXPLORER

W badaniu nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupami stosującymi RXT oraz PLC w zakresie CR+PR, CR, PR oraz NR.

Średni spadek punktacji w skali BILAG po 52 tygodniach obserwacji, względem wartości początkowej wyniósł dla RTX -5,9 (SD 4,5) oraz -5,8 (SD 4,0) dla PLC.

Metaanaliza LAN 2012

Remisja choroby została odnotowana w 460 przypadkach. U 65,9 % pacjentów osiągnięto częściową lub całkowitą remisję (w tym 25,2% częściową remisję, 33,3% całkowitą remisję).

Do oceny zmian aktywności w skali BILAG włączono 4 badania, określone jako homogeniczne. Wynik metaanalizy wskazuje, że leczenie RTX miało znaczący wpływ na zmianę aktywności choroby w skali BILAG w porównaniu do wartości wyjściowych.

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.

Metaanaliza Alshaiqi 2018

Odsetki łączne pacjentów z CR wyniosły 51% u pacjentów z LN, 90% u pacjentów z NPSLE i 46% u pacjentów ze SLE, łączny odsetek całkowitych odpowiedzi wyniósł 49%. Między badaniami występowała znacząca heterogeniczność.

Odsetki łącznie pacjentów z PR na RTX wyniosły 27% i 34% odpowiednio dla LN i SLE, przy ogólnym odsetku częściowej odpowiedzi wynoszącym 32%.

4 badania dostarczyły danych dotyczących zmian w ocenie choroby wg BILAG w stosunku do wartości początkowej. Między badaniami stwierdzono dużą heterogeniczność. Odnotowano istotny statystycznie spadek w aktywności choroby w skali BILAG zarówno w LN (średnia różnica = -10 punktów (95% CI: -4,37; -15,63)) i SLE (średnia różnica = -10,16 punktów (95% CI: -8,36; -11,97)). Średnia różnica dla ogólnego wyniku wyniosła -10,15 punktów (95% CI: -8,43; -11,87).

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; -11,78)) i SLE (średnia różnica = -6,90 p (95% CI: -4,17; -9,63)) pacjentów po terapii RTX. Średnia różnica dla ogólnego wyniku wyniosła -10 (95% CI: -8,91; -11,09).

Metaanaliza Duxbury 2012

Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskało 46,7% pacjentów, częściową odpowiedź na leczenie 37,9% pacjentów, ogólną odpowiedź na leczenie 82,8% osób.

Do metaanalizy oceniającej wyniki leczenia przy użyciu skali SLEDAI włączono 12 badań. Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskało 56,6% pacjentów, częściową odpowiedź na leczenie 30,9% pacjentów oraz ogólną odpowiedź na leczenie 77,1% osób.

Dodatkowo przedstawiono odpowiedź na leczenie w populacji z LN (11 badań). Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskało 36,1% pacjentów, częściową odpowiedź na leczenie 37,4% pacjentów, ogólną odpowiedź na leczenie 72,1%.

Bezpieczeństwo

LUNAR

Zgony

Dwa zgony wystąpiły w grupie przyjmującej RTX (nie zostały uznane za związane z przyjmowaniem RXT), natomiast w grupie PLC nie wystąpił żaden zgon.

Zdarzenia niepożądane

Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach: 39,7% w grupie RXT oraz 43,7% w grupie PLC. W grupie rytuksymabu częściej występowała neutropenia, leukopenia i niedociśnienie.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 34,2% pacjentów z grupy RXT oraz u 33,8% pacjentów z grupy PLC.

Neutropenia, leukopenia i niedociśnienie występowały częściej w grupie rytuksymabu. Związane z infekcją zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością w ramionach placebo i rytuksymabu do 78 tygodni (odpowiednio 90% i 85% pacjentów).

Zdarzenia niepożądane związane z infuzją (zdefiniowane jako dowolne zdarzenia niepożądane występujące w ciągu 24 godzin od podania wlewu) występowały z podobną częstością w obu ramionach leczenia. Zdarzenia niepożądane związane z infuzją występowały najczęściej po pierwszym wlewie, a ich częstość zmniejszała się wraz z kolejnymi wlewami. Poważne zdarzenia niepożądane związane z infuzją zgłoszono u 2 pacjentów otrzymujących placebo i u 1 pacjenta otrzymującego rytuksymab z dodatnim wynikiem testu HACA.

EXPLORER

Zgony

Jeden pacjent w grupie placebo zmarł (zatrzymanie krążeniowo – oddechowe). Zgon nastąpił po 1 miesiącu po wycofaniu się z badania. W grupie rytuksymabu zmarło 3 pacjentów, w tym 1 pacjent na skutek perforacji jelita, drugi na skutek zatrucia wielolekowego, zaś u trzeciego z pacjentów przyczyna śmierci nie była znana.

Częstotliwość występowania poważnych powikłań związanych z badanym lekiem, była podobna w grupach pacjentów otrzymujących placebo i rytuksymab (36,4% pacjentów otrzymujących placebo i 37,9% u pacjentów leczonych rytuksymbem).

Zdarzenia niepożądane związane z infuzją występowały w podobnym odsetku podczas pierwszego cyklu infuzji. W drugim cyklu występowały z mniejszą częstotliwością w grupie placebo niż w grupie rytuksymabu. Zdarzenia niepożądane związane z infuzją miały głównie łagodny i przemijających charakter. Zgłoszono tylko jeden epizod obrzęku naczynioruchowego.

Najczęstszymi zdarzeniami w grupie placebo były: zaburzenia ze strony układu nerwowego (13,6%), ogólne (10,2%), zaburzenia żołądkowo – jelitowe (10,2%). W grupie rytuksymabu zaś: zaburzenia żołądkowo – jelitowe (10,2%), zaburzenia ze strony układu nerwowego (14,2%), zaburzenia żołądkowo – jelitowe (14,2%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (11,8%), i zaburzenia ogólne (10,7%).

Odsetki pacjentów u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z infekcją były porównywalne w obu grupach (dla rytuksymabu 82,2%, a dla placebo 83,0%). Sepsa wystąpiła u 2,3% pacjentów otrzymujących placebo i u 1% pacjentów otrzymujących rytuksymab. Odsetek pacjentów, u których rozwinęło się poważne zakażenie był większy w grupie placebo (17,0%) niż w grupie rytuksymabu (9,5%).

Metaanaliza Lan 2012

Zdarzenia niepożądane odnotowano u 111 (16,8%) pacjentów, w tym zakażenie u 70 (63,1%), ostrą reakcję na infuzję u 21 (18,9%), ciężką reakcję alergiczną u 11 (9,9%), chorobę posurowiczą u 7 (6,3%) i opóźnioną reakcją na infuzję u 2 (1,8%).

Metaanaliza Alshaiki 2018

Pod względem wystąpienia zdarzeń niepożądanych RTX był dobrze tolerowany przez większość pacjentów włączonych do badań. Najczęstszymi zdarzeniami niepożadanymi były infekcje, ostre lub opóźnione reakcje na wlew oraz małopłytkowość.

Metaanaliza Duxbury 2012

Profil bezpieczeństwa RTX był porównywalny z lekami immunosupresyjnymi. Wystąpiły rzadkie przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii, ciężkich reakcji anafilaktycznych, a także bardzo rzadkie przypadki toksycznej nekrolicy naskórka

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) MabThera podczas leczenia odnotowywano działania niepożądane bardzo często ($\geq 1/10$):

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, zapalenie oskrzeli), zaburzenia krwi i układu chłonnego (neutropenia, leukopenia, neutropenia z gorączką, trombocytopenia), zaburzenia układu immunologicznego (działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczyniowo-ruchowy), zaburzenia żołądka i jelit (nudności), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (świąd, wysypka, łysienie), Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy), badania diagnostyczne (obniżony poziom IgG).

Na stronie URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) odnaleziono 2 komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu. Ostatni komunikat z 8.11.2013 r. dotyczył wykonywania badań przesiewowych w kierunku zakażenia HBV u wszystkich pacjentów, u których planuje się rozpoczęcie terapii lekiem MabThera (rytuksymab).

Komunikat z 5.08.2011 r. dotyczył reakcji na wlew dożylny rytuksymabu. Zawarto w nim informację, że od czasu dopuszczenia rytuksymabu do obrotu, jako leku stosowanego w leczeniu RZS u chorych, którzy otrzymywali rytuksymbab zgłaszano reakcje na wlew dożylny, prowadzące do zgonu. W związku

z tym przed rozpoczęciem wlewu dożylnego produktu Mabthera, pacjenta należy poddać premedykacji oraz ściśle monitorować pacjentów ze schorzeniami kardiologicznymi oraz pacjentów, u których wcześniej występowały reakcje niepożądane o charakterze krążeniowo-oddechowym.

Na stronie FDA Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*) odnaleziono komunikat z 25.09.2013 r. ws. nowych zaleceń dotyczących zmniejszenia ryzyka reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B przy stosowaniu leków hamujących układ immunologiczny i przeciwnowotworowych, w tym rytuksymabu.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest heterogeniczność badań włączonych do metaanaliz (m.in. zróżnicowane okresy obserwacji, różne schematów dawkowania RTX oraz dodatkowe stosowanie w skojarzeniu innych leków oraz ich poziom dawkowania) stanowiących elementy oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa.

Ponadto brak jest możliwości weryfikacji czy badania włączone do metaanaliz dotyczyły bezpośrednio populacji określonej w zleceniu czyli pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym (SLE)/zespołem Sjogrena, zapaleniem naczyń związanych z IgA, chorobą Hashimoto, z zaostrzeniem SLE – kłębuszkowym zapaleniem nerek – zespół nercycowy.

Ponadto ograniczeniami oceny klinicznej są następujące aspekty:

- do przeglądów włączono tylko 2 badania RCT, które ze względu na dużą heterogeniczność z badaniami obserwacyjnymi nie zostały włączone do metaanaliz. Należy mieć na uwadze, że ogranicza to możliwość wnioskowania na podstawie tych przeglądów, ponieważ badania obserwacyjne są uznawane za badania niższej jakości niż badania RCT;
- część z włączonych badań było przeprowadzone na małej grupie pacjentów.

Efektywność technologii alternatywnych

Nie dotyczy.

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.

Ekspert kliniczny wskazał na korzystną realację korzyści do ryzyka.

Ocena konkurencyjności cenowej

Na podstawie danych ze zlecenia Ministra Zdrowia koszt netto wnioskowanego 1 cyklu leczenia (2 wlewy dożylnie po 1000 mg w odstępie dwóch tygodni 24 tyg. przerwy) będzie wynosił [REDACTED].

Zgodnie z informacjami pochodzącymi z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 1 listopada 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych koszt brutto 1 cyklu leczenia wyniesie 12 089,80 PLN brutto dla produktu leczniczego Mabthera oraz dla produktu leczniczego stanowiącego lek biopodobny, Riximyo (rytuksymab) 10 875,08 PLN brutto.

Koszt wskazany w zleceniu Ministra Zdrowia jest [REDACTED] niż ten wskazany w Obwieszczeniu MZ. Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i. ust. 2. w przypadku gdy zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 albo 2, dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, o której mowa w art. 11 ustawy o refundacji, kwota określona w decyzji

administracyjnej w sprawie wydania zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z instrumentem dzielenia ryzyka, jeżeli został zawarty.

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 38 oraz 288 pacjentów.

Koszt 1 cyklu (26 tygodni) terapii będzie wynosił:

- dla produktu leczniczego MabThera (rytuksymab):
 - zlecenie MZ: ██████████;
 - Obwieszczenie MZ: od 0,46 mln PLN do 3,48 mln PLN;
- Dla produktu leczniczego Riximyo (rytuksymab):
 - Obwieszczenie MZ: od 0,42 mln PLN do 3,13 mln PLN.

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:

- BSR 2017 – British Society of Rheumatology;
- EULAR 2019 – The European League Against Rheumatism.

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne, 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. Jak podają wytyczne BSR 2017 (ang. British Society of Rheumatology) terapie biologiczne tj. belimumab lub rytuksymab powinny być rozważone indywidualnie dla każdego przypadku pacjenta, w przypadku braku reakcji na inne leki immunosupresyjne z powodu ich nieskuteczności lub nietolerancji. Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi EULAR z 2019 r. stosowanie rytuksymabu należy rozważyć w przypadku choroby zagrażającej życiu, odpornej na leczenie, z nietolerancją, czy też przeciwwskazaniami do standardowej terapii immunosupresyjnej, z zastrzeżeniem o nieskuteczności więcej niż jednego leku przed podaniem rytuksymabu. Rytuksymab zgodnie z zaleceniami EULAR powinien być rozważany po niepowodzeniu terapii pierwszego rzutu (CYC, MMF) lub w chorobie nawrotowej.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.10.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.5809.2019.1AB), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mabthera (rytuksymab) we wskazaniu toczeń rumieniowaty układowy z zajęciem narządów (ICD-10: M32.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), na podstawie 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) oraz raportu nr OT.422.95.2019 MabThera (rituximab) we wskazaniu toczeń rumieniowaty układowy z zajęciem narządów (ICD-10: M32.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.