



## Opinia nr 107/2019

z dnia 27 listopada 2019 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rituximab) we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu zimnego (ICD-10: D59.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

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 r. poz. 784 z późn. zm.) **pozytywnie opiniuje** zasadność finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rituximab) we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu zimnego (ICD-10: D59.1)

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego MabThera (rituximab) we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu zimnego.

Wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania rytuksymabu w monoterapii lub w skojarzeniu z fludarabiną w leczeniu pacjentów z niedokrwistością autoimmunohemolityczną z obecnością przeciwciał typu zimnego.

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii odnaleziono 2 badania prospektywne (Berentsen 2004 i Schollkopf 2006) oraz 1 badanie retrospektywne (Berentsen 2006), odnoszące się do zastosowania rytuksymabu w leczeniu przewlekłej choroby zimnych aglutynin.

Wyniki badania Berentsen 2004 wykazały, że u 14 z 27 pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie po 1 cyklu rytuksymabem (RTX), natomiast u 6 z 10 pacjentów odpowiedź zaobserwowano po leczeniu kolejnym cyklem RTX lub RTX z skojarzeniem z interferonem. W badaniu Schollkopf 2006 na leczenie RTX odpowiedziało 9 pacjentów, w tym 1 uzyskał całkowitą odpowiedź, a 8 częściową odpowiedź. Natomiast zgodnie z badaniem Berentsen 2006 na leczenie rytuksymabem w monoterapii lub w skojarzeniu odpowiedziało 31 pacjentów, tj. 60% leczonych RTX. Wyniki w zakresie bezpieczeństwa ocenianej technologii



w badaniu Schollkopf 2006 wykazały występowanie u pojedynczych pacjentów gorączki, kaszlu, bólu głowy, nudności, biegunki, dreszcze, zawroty głowy, które zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego MabThera należą do działań niepożądanych, występujących często lub bardzo często przy stosowaniu rytuksymabu. Jednak należy zwrócić uwagę na ograniczenia przedstawionych danych wynikające z małej liczby włączonych pacjentów leczonych rytuksymabem oraz niskiej jakości badań. Powyższe obniża wiarygodność wnioskowania.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rituximab) we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu zimnego (ICD-10: D59.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, 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**

Niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu zimnego (ang. *cold agglutinin disease*, CAD, choroba zimnych aglutynin) należy do grupy rzadkich niedokrwistości. Jej mechanizm polega na produkowaniu przez organizm ludzki przeciwciał skierowanych przeciwko własnym krwinkom czerwonym. Przeciwciała (aglutyniny) powodują uszkodzenie krwinki czerwonej, jej rozpad (hemolizję) i w konsekwencji niedokrwistość.

CAD charakteryzuje się zróżnicowanym przebiegiem klinicznym: od schorzenia przejmijającego, samoograniczającego się, o dobrym rokowaniu, którego leczenie opiera się przede wszystkim na unikaniu ochłodzenia organizmu, noszenia ciepłej odzieży i suplementacji kwasu foliowego do postaci ciężkich, wymagających leczenia immunochemioterapią.

Choroba zimnych aglutynin stanowi 15% przypadków autoimmunohemolitycznej niedokrwistości. Zapadalność wynosi około 1 mln na rok. Szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę. CAD występuje 2 razy częściej u kobiet.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania rytuksymabu w monoterapii lub w skojarzeniu z fludarabiną w I linii leczenia pacjentów z niedokrwistością autoimmunohemolityczną z obecnością przeciwciał typu zimnego.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego nie ma terapii alternatywnej wobec ocenianej technologii w leczeniu niedokrwistości autoimmunohemolitycznej z obecnością przeciwciał typu zimnego. Rytuksymab jest jedynym lekiem zalecanym w CAD. Podkreślono, że aktualnie w ocenianym wskazaniu stosuje się steroidoterapię (prednizon, metyloprednizolon, deksametazon) oraz cyklofosfamid.

W związku z powyższym nie zidentyfikowano możliwych do zastosowania aktywnych komparatorów.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Produkt leczniczy MabThera zawiera rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20), enzym stosowany do zwiększenia dyspersji i absorpcji jednocześnie podawanych podskórnie substancji. Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) MabThera jest wskazany w leczeniu:

- chłoniaki nieziarnicze;

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

Wnioskowane wskazanie – „niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu zimnego“ nie znajduje odzwierciedlenia we wskazaniach zarejestrowanych dla ocenianego leku, 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**

Do analizy włączono:

- Berentsen 2004 – wieloośrodkowe, prospektywne, jednoramienne badanie II fazy. Do badania włączono 27 pacjentów z pierwotnym CAD, u których zastosowano terapię rytuksymabem (RTX) w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8, 15 i 22 dnia. Przed leczeniem RTX 12 osób nie było leczonych, a pozostali otrzymywali kortykosteroidy, leki alkilujące, analogi puryn lub splenektomie. Pacjentom, którzy nie odpowiedzieli w ciągu 3 miesięcy lub którzy mieli nawroty w okresie badania, proponowano leczenie II linią z zastosowaniem kombinacji RTX i IFN (interferon). Okres obserwacji wynosił 6 miesięcy;
- Schollkopf 2006 – wieloośrodkowe, prospektywne badanie. Do badania włączono 20 pacjentów, w tym 13 z idiopatycznym CAD oraz 7 z CAD związanym z nowotworem limfoproliferacyjnym z komórek B. Pacjentom podawano rytuksymab w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. 4 wlewy co tydzień, przez 4 tygodnie. Okres obserwacji wynosił 48 tygodni;
- Berentsen 2006 – wieloośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne. Do badania włączono 86 pacjentów z CAD, w tym 23 pacjentów nie otrzymywało leczenia farmakologicznego, a 63 pacjentów otrzymało od 1 do 8 cykli spośród różnych terapii. Rytuksymab otrzymywało 40 pacjentów, a rytuksymab w skojarzeniu 12 pacjentów (RTX + interferon).

W ramach przedstawionych publikacji oceniano następujące punkty końcowe:

- całkowitą odpowiedź na leczenie (CR, ang. *complete response*);
- częściową odpowiedź na leczenie (PR, ang. *partial response*);
- brak odpowiedzi (NR, ang. *nonresponders*).

#### *Skuteczność*

Wyniki badania Berentsen 2004 wykazały:

- u 14 z 27 pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie po 1 cyklu RTX;
- u 6 z 10 pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie po kolejnym cyklu RTX lub RTX+INF;
- łącznie pacjenci po 20 z 37 cykli uzyskali ogólną odpowiedź na leczenie na poziomie 54%;
- pacjenci osiągnęli medianę wzrostu poziomu hemoglobiny o 40 g/l (4 g/dl);
- mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła 1,5 miesiąca;
- mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 11 miesięcy;
- po 12 miesiącach większość pacjentów miała nawroty.

Wyniki badania Schollkopf 2006 wykazały:

- na leczenie RTX odpowiedziało 9 (45%) pacjentów, w tym 1 uzyskał CR i 8 uzyskało PR;
- po 48 tygodniach obserwacji 6 z 9 pacjentów miało nawrót choroby;
- mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 6,5 miesięcy.

Wyniki badania Berentsen 2006 wykazały:

- choroby autoimmunologiczne inne niż CAD odnotowano u 8% pacjentów;
- objawy ze strony układu krążenia wywołane zimnem wystąpiły u 91% pacjentów;
- zaostrzenie niedokrwistości hemolitycznej podczas gorączki wystąpiły u 74%;
- co najmniej 51% pacjentów otrzymało transfuzję czerwonych krwinek;
- na leczenie RTX w monoterapii odpowiedziało 23 spośród 40 pacjentów;
- na leczenie RTX w skojarzeniu odpowiedziało 8 spośród 12 pacjentów.

### *Bezpieczeństwo*

#### Berentsen 2004

Podczas stosowania rytuksymabu nie wystąpiły żadne poważne zdarzenia niepożądane związane z infuzją. Jeden pacjent zgłosił ból mięśni podczas pierwszej infuzji. Toksyczność hematologiczną związaną ze stosowaniem RTX zaobserwowano u 1 pacjenta (przemijająca neutropenia stopnia 4 według WHO, gorączka stopnia 2 i zakażenie stopnia 1). Dwóch pacjentów bez odpowiedzi na leczenie, którzy byli leczeni rytuksymabem w monoterapii, zmarło z powodu niepowiązanych chorób, odpowiednio po 12 i 4 miesiącach.

#### Schollkopf 2006

Leczenie rytuksymabem było dobrze tolerowane. Nie zaobserwowano poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją. 8 pacjentów zgłosiło objawy, takie jak gorączka, kaszel, ból głowy, nudności, biegunka, dreszcze lub zawroty głowy, które ustąpiły samoistnie we wszystkich przypadkach. U 3 pacjentów wystąpiło niedociśnienie w odpowiedzi na infuzję soli fizjologicznej. Przerwanie dalszego leczenia nie było w żadnym przypadku konieczne.

#### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

Zgodnie z ChPL MabThera, do bardzo często występujących działań niepożądanych należą: zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, zapalenie oskrzeli, neutropenia, leukopenia, neutropenia z gorączką, trombocytopenia, działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczyniowo-ruchowy, nudności, świąd, wysypka, łysienie, gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy, obniżony poziom IgG.

Natomiast do często występujących działań niepożądanych należą: posocznica, zapalenie płuc, infekcje z gorączką, półpasiec, zakażenia układu oddechowego, zakażenia grzybicze, zakażenia o nieznanym etiologii, ostre zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych, wirusowe zapalenie wątroby typu B, niedokrwistość, niedokrwistość aplastyczna, granulocytopenia, nadwrażliwość, hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, zwiększenie LDH, hipokalcemia, parestezje, osłabienie czucia, pobudzenie, bezsenność, rozszerzenie naczyń, zawroty głowy, niepokój, zaburzenia łzawienia, zapalenie spojówek, zawał serca, arytmia, migotanie przedsionków, tachykardia, zaburzenia serca, nadciśnienie, hipotonia ortostatyczna, niskie ciśnienie, skurcz oskrzeli, choroby układu oddechowego, ból w klatce piersiowej, duszność, wzmożony kaszel, nieżyt nosa, wymioty, biegunka, ból brzucha, zaburzenia połykania, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, dyspepsja, jadłowstręt, podrażnienie gardła, pokrzywka, potliwość, poty nocne, choroby skóry, wzmożone napięcie

mięśniowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, ból pleców, ból szyi, ból w obrębie guza, zaczerwienienie, złe samopoczucie, zespół przeziębienia, zmęczenie, dreszcze, niewydolność wielonarządowa.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL oraz Agencja ds. Żywności i Leków ang. *Food and Drug Administration* – FDA) odnaleziono informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania leków zawierających rytuksymab.

Odnaleziono dwa komunikaty URPL:

- z dn. 8 listopada 2013 r. – dotyczący konieczności wykonywania badań przesiewowych w kierunku zakażenia HBV u wszystkich pacjentów, u których planuje się rozpoczęcie terapii lekiem MabThera (rytuksymab). Ponadto wskazano, że pacjenci z aktywnym zapaleniem wątroby typu B nie powinni być leczeni rytuksymabem, a pacjenci z dodatnimi wynikami badań serologicznych w kierunku zakażenia wirusem HBV (ale bez stwierdzonego aktywnego procesu chorobowego) przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem powinni być skonsultowani przez specjalistę chorób zakaźnych;
- z dn. 5 sierpnia 2011 r. – dotyczący reakcji na wlew dożylny rytuksymabu. Wskazano, że od czasu dopuszczenia rytuksymabu do obrotu, jako leku stosowanego w leczeniu RZS u chorych, którzy otrzymywali rytuksymab zgłaszano reakcje na wlew dożylny, prowadzące do zgonu. Podkreślono, że przed każdym wlewem dożylnym rytuksymabu należy zawsze zastosować premedykację lekiem przeciwbólowym/przeciwgorączkowym (np. paracetamol) oraz lekiem przeciwhistaminowym (np. difenhydraminę). Należy także ściśle monitorować pacjentów ze schorzeniami kardiologicznymi oraz pacjentów, u których wcześniej występowały reakcje niepożądane o charakterze krążeniowo-oddechowym. W przypadku wystąpienia anafilaksji lub innej ciężkiej reakcji nadwrażliwości czy reakcji na wlew dożylny należy natychmiast przerwać podawanie rytuksymabu oraz włączyć odpowiednie leczenie.

Odnaleziony komunikat FDA z 25 września 2013 r. wskazuje nowe zalecenia dotyczące zmniejszenia ryzyka reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B przy stosowaniu leków hamujących układ immunologiczny i przeciwnowotworowych, w tym rytuksymabu. FDA zatwierdziła w tzw. Boxed Warning informację o ryzyku reaktywacji wirusa oraz konieczność zawarcia dodatkowych zaleceń dotyczących badań przesiewowych, monitorowania i postępowania z pacjentami przyjmującymi rytuksymab.

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących rytuksymabu na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency* – EMA).

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Ocena relacji korzyści do ryzyka przeprowadzona przez EMA we wskazaniach rejestracyjnych nie znajduje zastosowania w niniejszym wskazaniu, ze względu na fakt, iż stanowi ono wskazanie pozarejestracyjne.

Zdaniem eksperta klinicznego korzyści zdrowotne związane z zastosowaniem leku MabThera u chorych z rozpoznaniem niedokrwistości autoimmunohemolitycznej z obecnością przeciwciał typu zimnego są większe niż ryzyko stosowania.

#### *Ograniczenia analizy*

Podstawowym ograniczeniem analizy jest fakt, iż nie odnaleziono badań, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rytuksymabu z innym aktywnym leczeniem w analizowanym wskazaniu. Odnalezione dowody naukowe są klasyfikowane na niższych poziomach hierarchii doniesień naukowych, co istotnie ogranicza wnioskowanie na ich podstawie.

Dodatkowo na niepewność powyższych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- mała liczebność grup leczonych RTX;
- brak opisu dawkowania w publikacji Berentsen 2006.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności stosowania BSC (ang. *best supportive care*) (będącego komparatorem w rozpatrywanym problemie decyzyjnym) w analizowanej populacji pacjentów.

#### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Należy wskazać, że aktualnie na liście leków refundowanych znajdują się produkty lecznicze zawierające rytuksymab, takie jak:

- Blitzima, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg (1 208,98 PLN brutto);
- Blitzima, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg (3 022,45 PLN brutto);
- MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg (2 566,24 PLN brutto);
- MabThera, roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg (8 133,07 PLN brutto);
- MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg (6 417,31 PLN brutto);
- Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg (1 087,51 PLN brutto);
- Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg (2 718,77 PLN brutto).

Oszacowania kosztu wnioskowanej miesięcznej terapii rytuksymabem dla 1 pacjenta przeprowadzono w trzech wariantach i wynosi on:

- na podstawie danych z wniosku – ██████████
- na podstawie danych z obwieszczenia Ministra Zdrowia dla leku MabThera – 12 089,80 PLN brutto;
- przy wykorzystaniu najtańszego refundowanego odpowiednika, tj. leku Riximyo – 10 875,08 PLN brutto.

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

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego populacja pacjentów z rozpoznaniem niedokrwistości autoimmunohemolityczną z obecnością przeciwciał typu zimnego i wskazaniami do leczenia rytuksymabem obejmuje około 100 pacjentów. Oszacowany koszt terapii z perspektywy płatnika publicznego, zakładając wnioskowany miesięczny okres leczenia wyniosą:

- na podstawie danych z wniosku dla leku MabThera – ██████████
- na podstawie danych z obwieszczenia Ministra Zdrowia dla leku MabThera – 1,21 mln PLN;
- przy wykorzystaniu najtańszego refundowanego odpowiednika, tj. leku Riximyo – 1,09 mln PLN.

#### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne odnoszące się do stosowania rytuksymabu w niedokrwistości autoimmunohemolitycznej z obecnością przeciwciał typu zimnego:

- British Society for Haematology (BSH) 2016 (Wielka Brytania);

- American Society for Haematology (ASH) 2016 (Stany Zjednoczone).

Odnalezione rekomendacje kliniczne wskazują na niską skuteczność farmakoterapii u pacjentów z CAD. Jedynie rytuksymab stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z fludarabiną jest zalecany jako pierwsza linia leczenia pacjentów z niedokrwistością autoimmunohemolityczną z obecnością przeciwciał typu zimnego.

#### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.1879.2019.3.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego MabThera (rituximab) we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu zimnego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, 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 Opinii Rady Przejrzystości nr 387/2019 z dnia 25 listopada 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, MabThera (rituximab) we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu zimnego oraz raportu nr OT.422.98.2019 MabThera (rituximab) we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu zimnego. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.