

Opinia nr 4/2020

z dnia 15 stycznia 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: guz zapalny oczodołu w przebiegu choroby IgG4-zależnej (ICD-10: H05.1) 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: guz zapalny oczodołu w przebiegu choroby IgG4-zależnej (ICD-10: H05.1), 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 skuteczności włączono 2 badania retrospektywne stanowiące opisy serii przypadków oraz 2 przeglądy systematyczne. W badaniu Ebbo 2017 (rytuksymab (RXT) w II linii leczenia), u 7 z 8 pacjentów wystąpiła całkowita odpowiedź kliniczna oraz całkowita lub częściowa odpowiedź radiologiczna.

W przeglądzie systematycznym Detiger 2019, rytuksymab zwykle był włączany w ramach leczenia II i III linii. Z 57 pacjentów leczonych wnioskowaną terapią, dobrą odpowiedź uzyskano u 53 pacjentów. Nawrót choroby wystąpił u 5 pacjentów.

W przeglądzie Andrew 2013 odnotowano 10 pacjentów z ocznymi objawami w przebiegu IgG4-RD, u których stosowano RXT. W ciągu 1 miesiąca od rozpoczęcia terapii RXT pełna odpowiedź wystąpiła u 9 pacjentów. Nawrót odnotowano u 2 pacjentów, którzy zostali ponownie poddani terapii RXT i wyleczeni.

Powyższe dowody naukowe, wskazują na potencjalną skuteczność wnioskowanej terapii we wskazaniu guz zapalny oczodołu w przebiegu choroby IgG4-zależnej. Należy jednak mieć na uwadze ograniczenia analizy, które związane są m.in. z faktem, że odnalezione przeglądy

systematyczne opierają się jedynie na dowodach niskiej jakości badań pierwotnych, takich jak opisy przypadków czy serie przypadków. Warto mieć również na uwadze, że liczby pacjentów włączanych do tych badań są niewielkie.

Ponadto nie odnaleziono badań, które odnoszą się do bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii lekowej we wnioskowanym wskazaniu.

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych odnoszących się do określonego wnioskiem wskazania.

Mając na uwadze możliwość zastosowania leków generycznych zawierających rytuksymab, w omawianym przypadku, 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: guz zapalny oczodołu w przebiegu choroby IgG4-zależnej (ICD-10: H05.1) 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

Choroba związana z IgG4 (ang. *IgG4-related disease*, IgG4-RD) należy do hiper-IgG4-gammaglobulinemii. Choroby te mogą dotyczyć każdego narządu, jednak najczęściej rozwijają się w trzustce, przewodzie wątrobowo-żółciowym, gruczołach ślinowych, oczodole oraz węzłach chłonnych. Wystąpienie objawów chorobowych wiąże się zwykle z masywnym zajęciem danego narządu.

W większości przypadków początek choroby jest podostry, bez obecności objawów ogólnoustrojowych, stąd rozpoznanie ustalane jest zwykle przypadkowo podczas diagnostyki laboratoryjnej lub radiologicznej. W badaniach obrazowych obserwuje się powiększenie narządu będące wynikiem obrzęku i toczącego się w nim procesu zapalnego. Zmiany obserwowane w biopsjach tkankowych zależą od zajętego obszaru anatomicznego oraz czasu trwania choroby.

Zarówno gruczoły łzowe, jak i tkanki miękkie oczodołu są często zajęte w przebiegu IgG4-RD i mogą być ich pierwszym objawem. Histopatologicznie stwierdza się włóknienie wielogniskowe oraz eozynofilowe włóknienie śródnaczyniowe. Zmianom tym towarzyszy jedno- lub dwustronny bezbolesny obrzęk gruczołów łzowych, bez istotnego upośledzenia ostrości wzroku i suchego zapalenia rogówki oraz spojówek (łac. *keratoconjunctivitis sicca*).

Etiologia nie jest znana. Dotychczas nie udało się określić ścisłego związku między pojawianiem się choroby a predyspozycją genetyczną lub antygenową. Stwierdzono częstsze występowanie przeciwciał przeciw laktoferrynie i anhydracie II u chorych z IgG4-RD.

Rokowanie w chorobach IgG4-RD jest zazwyczaj dobre, zależy od zajętego narządu, wielkości nacieku zapalnego oraz współwystępujących chorób IgG4-RD. Nieleczona choroba zwykle postępuje, początkowo obserwuje się nacieczenie limfoplazmatyczne, w końcowej fazie – rozległe włóknienie. Z czasem trwania choroby może dojść do zajęcia kolejnych narządów, dlatego stężenia IgG i IgG4 powinny być systematycznie kontrolowane w celu profilaktyki dysfunkcji wielonarządowej.

Alternatywne technologie medyczne

Uwzględniając brak wytycznych klinicznych odnoszących się do leczenia pacjentów w omawianej populacji, otrzymaną opinię eksperta oraz charakter zlecenia Ministra Zdrowia uznano, że brak jest obecnie alternatywnych technologii medycznych.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy MabThera (rytuksymab) zawiera koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji w ampułkach á 500 mg.

Rytuksymab (RTX) wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B.

Antygen CD20 występuje zarówno na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest złączany z jej powierzchnią. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała. Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i pośrednio uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.

Produkt leczniczy Mabthera jest zarejestrowany do stosowania u pacjentów dorosłych we wskazaniach:

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

Produkt leczniczy nie jest zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu (guz zapalny oczodołu w przebiegu choroby IgG4-RD (ICD 10: H05.1)), 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 przeglądu dowodów naukowych odnaleziono:

- 2 badania retrospektywne stanowiące opisy przypadków:
 - Ebbo 2017 – Opis serii przypadków pacjentów z objawami ocznymi w przebiegu IgG4-RD, na podstawie rejestru pacjentów z IgG4-RD; W badaniu uwzględniono pacjentów u których wystąpił guz zapalny oczodołu; pacjenci byli włączani do rejestru w latach 2009-2016; interwencja: rytuksymab (RXT); liczba pacjentów: 147 osób w rejestrze w tym 25 z objawami ocznymi, natomiast ostatecznie włączono 19 przypadków (I linia leczenia). W ramach leczenia II rzutu zastosowano RXT u 8 pacjentów.
 - Lee 2015 – opis serii 3 przypadków z objawami ocznymi w przebiegu IgG4-RD; interwencja: rytuksymab (RXT) w ramach I linii leczenia, zastosowany u 1 pacjenta.
- 2 opracowania wtórne w postaci przeglądów systematycznych:
 - Detiger 2019 – do przeglądu włączono pacjentów z objawami ocznymi w przebiegu IgG4-RD; do przeglądu włączono 35 badań, w których zidentyfikowano 95 pacjentów leczonych c/b DMARDs (leki modyfikujące przebieg choroby (ang. *conventional and*

biologic disease-modifying antirheumatic drugs). Dawkowanie RTX nie było podane we wszystkich badaniach. Dawka zwykle wynosiła 1 g w 2 dawkach podawanych co 2 tygodnie. RTX zwykle był włączany w ramach leczenia II i III linii.

- Andrew 2013 – przegląd systematyczny z metaanalizą; do przeglądu włączono pacjentów z objawami ocznymi w przebiegu IgG4-RD1; W przeglądzie odnaleziono 10 przypadków pacjentów (w tym 5 pewnych lub prawdopodobnych) z ocznymi objawami w przebiegu IgG4-RD, u których zastosowano leczenie RTX.

Skuteczność

Opisy przypadków

Ebbo 2017

Wszyscy pacjenci (n=19) w I linii leczenia otrzymali prednizon z czego u 12 pacjentów został on podany w ramach terapii ocznych objawów IgG4-RD. Nawrót choroby wystąpił u 13 pacjentów (68,4%) po pierwszym rzucie leczenia.

U wszystkich (z wyjątkiem 1) pacjentów leczonych RTX wystąpiła całkowita odpowiedź kliniczna oraz całkowita lub częściowa odpowiedź radiologiczna.

Lee 2015

W 3 opisanych przypadkach RTX okazał się skuteczny – brak nawrotu choroby w trakcie 2 letniego okresu obserwacji.

Przeglądy systematyczne

Detiger 2019

U pacjentów leczonych RTX (n=57), dobra odpowiedź wystąpiła u 53 pacjentów (93%).

U jednego pacjenta (2%) wystąpiła oporność na leczenie, natomiast u 3 pacjentów (5%) w trakcie leczenia RTX nastąpił postęp choroby.

Nawrót choroby po terapii RTX wystąpił u 5 pacjentów (9%).

Po zakończeniu leczenia indukcyjnego RTX u 11 pacjentów (19%) konieczne było zastosowanie leczenia podtrzymującego: GKS u 5 pacjentów, mykofenolan mofetylu u 2 pacjentów, RTX u 1 pacjenta. W przypadku 2 pacjentów nie podano rodzaju terapii podtrzymującej.

Andrew 2013

W ciągu 1 miesiąca od rozpoczęcia terapii RTX pełna odpowiedź wystąpiła u 9 z 10 pacjentów u których zastosowano RTX (w tym u wszystkich pewnych lub prawdopodobnych). Nawroty choroby wystąpiły u 2 pacjentów i zostały one wyleczone ponowną terapią RTX.

Bezpieczeństwo

W odnalezionych badaniach nie zidentyfikowano odwołań do bezpieczeństwa stosowania omawianej terapii we wnioskowanym wskazaniu.

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 ładu 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 rytuksymab 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 brak odnalezionych badań randomizowanych z grupą kontrolną oraz badań z dużą liczbą uczestników. Odnalezione dowody naukowe opierają się jedynie na seriach i opisach przypadków.

Ponadto ograniczeniami oceny klinicznej są następujące aspekty:

- w badaniu Ebbo 2017 nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących poszczególnych pacjentów, w związku z czym nie jest możliwe ustalenie, czy RTX był stosowany u pacjentów z objawami ocznymi IgG4-RD;
- w badaniu Lee 2015, RTX został zastosowany jedynie u 1 pacjenta;
- W przeglądzie Andrew 2013 odnaleziono 10 przypadków pacjentów w tym 5 pewnych lub prawdopodobnych z ocznymi objawami w przebiegu IgG4-RD, u których zastosowano leczenie RTX. Należy mieć zatem na uwadze, że brak jest pełnej pewności w przypadku niektórych pacjentów, co do ostatecznej diagnozy choroby;
- w odnalezionych badaniach nie przedstawiono informacji dotyczących bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

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 pozytywną realację korzyści do ryzyka.

Ocena konkurencyjności cenowej

Na podstawie danych ze zlecenia Ministra Zdrowia koszt netto wnioskowanego 1 cyklu leczenia (2 podania po 2 fiołki, co 14 dni) będzie wynosił [REDAKTOWANE].

Zgodnie z informacjami pochodzącymi z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych koszt brutto 1 cyklu leczenia wyniesie 25 669,24 PLN brutto dla produktu leczniczego Mabthera.

Zgodnie z komunikatem Departamentu Gospodarki Lekowej Narodowego Funduszu Zdrowia za styczeń 2018 - luty 2019 roku, koszt 1 cyklu leczenia produktem leczniczym Mabthera, jednego pacjenta, wyniósłby 18 897,91 PLN brutto.

Koszty rocznej (52 tygodnie) terapii 1 pacjent oszacowano na:

- zgodnie z danymi ze zlecenia Ministra Zdrowia: [REDAKTOWANE];
- zgodnie z danymi z Obwieszczenia Ministra Zdrowia: 154 015,44 PLN brutto;
- zgodnie z danymi z komunikatu Departamentu Gospodarki Lekowej Narodowego Funduszu Zdrowia: 113 387,40 PLN brutto.

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

Nie odnaleziono danych epidemiologicznych, które pozwoliłyby na określenie wielkości populacji docelowej. Ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny wskazał, że oceniane wskazanie dotyczy pojedynczego przypadku. W związku z tym odstąpiono od szacowania wpływu na budżet płatnika, zaś koszty stosowania rytuksymabu w przeliczeniu na 1 pacjenta przedstawiono we wcześniejszej części.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono wytycznych wydanych przez specjalistyczne towarzystwo naukowe dotyczące leczenia pacjentów z IgG4-RD. W odnalezionej publikacji Iaccarino 2019, w ramach której przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wszystkich dostępnych zaleceń, wytycznych, konsensusów oraz innych opracowań dotyczących leczenia IgG4-RD wskazano, iż żadna z odnalezionych prac nie może być uznana za wiarygodną i opartą na wysokiej jakości dowodach wytyczną kliniczną. Podobną ocenę aktualnie dostępnych wytycznych klinicznych wskazał w swojej opinii ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny. W publikacji Iaccarino 2019 za najbardziej wartościowe opracowanie uznano międzydiscyplinarny konsensus ekspertów. Dodatkowo przedstawiono zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z IgG4-RD opracowane i zamieszczone w przeglądzie systematycznym Detiger 2019.

- Detiger 2019 – w publikacji wskazano, że u pacjentów z nawrotową, ciężką postacią choroby lub w przypadku chorych z zaburzeniami wzroku powinno się stosować RTX w połączeniu z GKS. Terapię RTX należy powtarzać co 6 miesięcy przez okres 2 lat;
- Khosroshahi 2015 (międzynarodowy konsensus ekspertów) - Wytyczne opracowane na podstawie konsensusu 42 międzynarodowych ekspertów z 8 różnych specjalizacji dotyczące leczenia pacjentów z IgG4-RD. Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania RXT podczas leczenia.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.12.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.6325.2019.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mabthera (rytuksymab) we wskazaniu: guz zapalny oczodołu w

przebiegu choroby IgG4-zależnej (ICD10: H05.1) 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.422.116.2019 MabThera (rituximab) guz zapalny oczodołu w przebiegu choroby IgG4-zależnej (ICD-10: H05.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.