

Opinia nr 116/2020

z dnia 21 września 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Mabthera (rytuksymab) we wskazaniu: przewlekła ciężka choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ICD10:T86.0), 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 2020 r., poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: przewlekła ciężka choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ICD10:T86.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, pod warunkiem zastosowania najtańszego preparatu rytuksymabu spośród dostępnych w Polsce.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: przewlekła ciężka choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ICD10:T86.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL).

Do analizy klinicznej włączono 1 przegląd systematyczny z metaanalizą, 4 badania prospektywne i 3 badania retrospektywne. Zgodnie z wynikami metaanalizy *Kharfan-Dabaja 2009*, całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 0,66. Częstość odpowiedzi na leczenie wynosiła 13%–100% w przypadku cGvHD przebiegającej z zajęciem skóry, 0–83% w przypadku cGvHD przebiegającej z zajęciem jamy ustnej, 0%–66% w przypadku cGvHD przebiegającej z zajęciem wątroby i 0%–38% w przypadku cGvHD przebiegającej z zajęciem płuc.

Odpowiedź na leczenie rytuksymabem oceniano również w 7 badaniach, które zostały opublikowane po przeglądzie systematycznym. Odpowiedź na leczenie oceniano w różnych odstępach czasowych od rozpoczęcia badania. Największa liczba (n=5) badań dotyczy wyników w okresie 1 roku obserwacji: częstość wystąpienia całkowitej odpowiedzi mieści się w przedziale 0%–18%, częściowej odpowiedzi mieści się w przedziale 14%–77%, stabilnej choroby mieści się w przedziale 17%–43%, progresji mieści się w przedziale 3%–22%, braku odpowiedzi mieści się w przedziale 0–100%.

Z odnalezionego przeglądu systematycznego z metaanalizą Kharfan-Dabaja 2009 wynika, że do powszechnie występujących zdarzeń niepożądanych należą reakcje związane z infuzją oraz powikłania infekcyjne. Wyniki te potwierdzają się w pozostałych badaniach, opublikowanych po przeglądzie systematycznym.

Odnalezione wytyczne kliniczne zalecają włączenie rytuksymabu w ramach drugiej linii leczenia, jednocześnie nie wymieniają one innego leku o podobnym poziomie dowodów, który byłby w Polsce dostępny.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: przewlekła ciężka choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ICD10:T86.0), 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. z 2020 r., poz. 1398).

Zgodnie z informacjami umieszczonymi w zleceniu MZ, wnioskowana populacja dotyczy pacjentów z rozpoznaniem ciężkiej przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGvHD – ang. *Chronic Graft-versus-Host Disease*), która wystąpiła po alloprzeszczepie szpiku z powodu przewlekłej białaczki szpikowej do ostrej białaczki limfoblastycznej. Dotychczasowe leczenie pacjentów obejmowało m.in.:

- Białaczka: imatynib, leczenie wg PALG ALL + dazatynib, alloHSCT;
- GvHD – metylprednizolon, cyklosporyna, imatynib, mykofenolan mofetylu.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

cGvHD jest stanem zagrażającym życiu, który może wystąpić u pacjentów po przeszczepie komórek macierzystych z krwi lub szpiku kostnego, zwanego przeszczepem hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT), w celu leczenia niektórych nowotworów krwi lub szpiku kostnego (FDA 2017). GvHD jest wynikiem reakcji alogenicznych limfocytów T, podanych wraz z przeszczepieniem lub rozwijających się z niego, skierowanej przeciwko antygenom biorcy. W zależności od obrazu wyróżnia się 2 typy GvHD : ostrą (ang. *acute GvHD* – aGvHD) i przewlekłą (ang. *chronic GvHD* – cGvHD) (AOTMiT 2020).

Zgodnie z danymi Orphanet u około 35%–50% biorców przeszczepu komórek krwiotwórczych (HSCT) rozwinie się ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (aGvHD) (Jacobsohn 2007). Odsetek cGvHD u dorosłych biorców alloprzeszczepów waha się od 30% do 40%, a w przypadku rozległej cGvHD, którzy będą wymagać drugiej lub kolejnych linii leczenia od 5% do 6%.

Zgodnie z opinią eksperta roczna liczba transplantacji allogenicznych w Polsce wynosi około 700, należy więc założyć że ciężka przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi nieodpowiadająca na standardowe leczenie może dotyczyć około 10% przypadków, czyli liczbę pacjentów należy szacować na około 50–70 rocznie.

Około 50% pacjentów z ostrą GvHD będzie miało ostatecznie objawy przewlekłej GvHD.

Alternatywne technologie medyczne

Mając na względzie wytyczne kliniczne, opinię eksperta klinicznego oraz leczenie zastosowane we wnioskowanej populacji alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające, które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Rytuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym wiążącym 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Mabthera, lek jest wskazany do stosowania w:

- chłoniakach nieziarniczych (NHL – ang. *non-Hodgkin lymphoma*);
- przewlekłej białaczce limfocytowej (PBL);
- reumatoidalnym zapaleniu stawów;
- ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń;
- pęcherzycy zwykłej.

Wskazanie oceniane nie zawiera się w powyższych.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Do analizy klinicznej włączono:

- 1 przegląd systematyczny z metaanalizą:
 - Kharfan-Dabaja 2009 – przegląd, do którego włączono:
 - 3 badania prospektywne oceniające skuteczność rytuksymabu w sterydoopornej cGvHD, niezależnie od liczby pacjentów włączonych do badania;
 - 4 badania retrospektywne oceniające skuteczność rytuksymabu w sterydoopornej cGvHD, do których włączono przynajmniej 5 pacjentów;
- 4 badania prospektywne:
 - Teshima 2009 – do badania włączono 7 pacjentów z ciężką cGvHD, wykazującą oporność na prednizon w dawkach większych niż 0,5 mg/kg przez 30 dni w ciągu ostatnich 12 miesięcy leczenia, którzy dostawali stabilne dawki cyklosporyny lub takrolimus. Okres obserwacji w badaniu wynosił 1 rok;
 - Kim 2010 – do badania włączono 37 pacjentów ze sterydooporną cGvHD wymagającą leczenia. Okres obserwacji w badaniu wynosił 1 rok;
 - McIver 2010 – do badania włączono 21 pacjentów, którzy w latach w okresie pomiędzy lutym 2004 r., a kwietniem 2009 roku przeszli przeszczepienie szpiku pozbawionego komórek T od identycznego pod kątem HLA rodzeństwa; pacjenci, którzy przeżyli >6 miesięcy od momentu przeszczepu. Okres obserwacji wynosił 1 miesiąc po podaniu ostatniej dawki rytuksymabu;
 - Van Dorp 2011 – do badania włączono 20 pacjentów, których oczekiwana długość życia była większa niż 6 miesięcy, status WHO (WHO performance status) na poziomie 2 lub mniejszym z cGvHD sterydooporną lub sterydozależną. Okres obserwacji w badaniu wynosił 1 rok;
- 3 badania retrospektywne:
 - George 2012 – do badania włączono 9 pacjentów z cGvHD przebiegającej z zajęciem przynajmniej jednego narządu równocześnie z zajęciem skóry. Okres obserwacji wynosił 19 msc (zakres: 1-27 msc);

- Clavert 2012 – do badania włączono 18 pacjentów, którzy w momencie rozpoczęcia leczenia rytuksymabem, prezentowało objawy rozległej, sterydoopornej cGvHD, w leczeniu której zastosowano z niepowodzeniem kilka linii leczenia immunosupresyjnego. Mediana okresu obserwacji wynosiła 19 msc (zakres: od 2,43 do 37,71 msc);
- Klobuch 2019 – do badania włączono 29 pacjentów leczonych rytuksymabem z powodu cGvHD w University Hospital od Regensburg pomiędzy 2005, a 2016 r. odpowiedź na leczenie była oceniana w 3, 6 i 12 miesiącu; ostatni dzień obserwacji przypadł w sierpniu 2017 roku.

Skuteczność

Kharfan-Dabaja 2009

Dane dotyczące śmiertelności pochodzą ze wszystkich 7 badań. Połączona proporcja dotycząca śmiertelności pochodząca z 7 badań obejmujących łącznie 111 pacjentów wynosi 0,158 (95% CI: 0,083; 0,253). Nie wykazano istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy badaniami.

Połączona proporcja dotycząca śmiertelności pochodząca z 3 badań prospektywnych obejmujących 37 pacjentów wyniosła 0,122 (95% CI: 0,034; 0,253) i 0,158 (95% CI: 0,08; 0,252) w odniesieniu do 4 badań retrospektywnych, do których włączono 74 pacjentów.

Dane dotyczące całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR – ang. *objective response rate*) pozyskano z 6 badań obejmujących łącznie 108 pacjentów. Połączona proporcja dla ORR wyniosła 0,66 (95% CI: 0,57; 0,74). Nie wykazano istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy badaniami.

Połączona proporcja dla ORR dla 2 badań prospektywnych, które objęły 34 pacjentów wyniosła 0,70 (95% CI: 0,54; 0,83). Połączona proporcja dla ORR dla 4 badań retrospektywnych obejmujących 74 pacjentów wyniosła 0,64 (95%, CI=<0,53;0,74>).

Dane dotyczące postaci skórnej pochodzą z 6 badań, obejmujących 67 pacjentów. Połączona proporcja dla ORR wyniosła 0,60 (95% CI: 0,41; 0,78). Wykazano istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy badaniami. Połączona proporcja dla ORR dla 2 badań prospektywnych obejmujących 9 pacjentów wyniosła 0,85 (95% CI: 0,59; 0,98). Połączona proporcja dla ORR dla 4 badań retrospektywnych obejmujących 58 pacjentów wyniosła 0,51 (95% CI: 0,308; 0,717).

Dane dotyczące postaci przebiegającej z zajęciem śluzówki pochodzą z 5 badań, obejmujących 46 pacjentów. Połączona proporcja dla ORR wyniosła 0,36 (95% CI: 0,12; 0,65). Wykazano istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy badaniami. Połączona proporcja dla ORR dla 3 badań prospektywnych obejmujących 15 pacjentów wyniosła 0,26 (95% CI: 0,007; 0,84). Połączona proporcja dla ORR dla 2 badań retrospektywnych obejmujących 31 pacjentów wyniosła 0,45 (95% CI: 0,29; 0,62).

Dane dotyczące postaci przebiegającej z zajęciem wątroby pochodzą z 6 badań, obejmujących 34 pacjentów. Połączona proporcja dla ORR wyniosła 0,29 (95% CI: 0,12; 0,51). Nie wykazano istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy badaniami. Połączona proporcja dla ORR dla 2 badań prospektywnych obejmujących 7 pacjentów wyniosła 0,28 (95% CI: 0,03; 0,64). Połączona proporcja dla ORR dla 4 badań retrospektywnych obejmujących 27 pacjentów wyniosła 0,29 (95% CI: 0,06; 0,59).

Dane dotyczące postaci przebiegającej z zajęciem płuc pochodzą z 4 badań, obejmujących 15 pacjentów. W jednym badaniu prospektywnym stosowanie rytuksymabu wiązało się z brakiem odpowiedzi. Połączona proporcja dla ORR dla 3 badań retrospektywnych obejmujących 14 pacjentów wyniosła 0,30 (95% CI: 0,11; 0,53). Nie wykazano istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy badaniami.

Odpowiedź na leczenie rytuksymabem była także raportowana u pacjentów z zajęciem narządu wzroku, w przebiegu sterydoopornej cGvHD z częstością od 13% (1/8) do 38% (6/16) oraz u pacjentów

z zajęciem układu mięśniowo-szkieletowego, gdzie w poszczególnych badaniach częstość odpowiedzi wynosiła 100% (1/1) i 75% (3/4).

W badaniu Zaja 2007 raportowano medianę redukcji pozostałych immunosupresantów (w tym kortykosteroidów) na poziomie 82% (zakres 0-100%), głównie w odniesieniu do pacjentów z cGvHD dotyczącą skóry i śluzówki.

Dwa badania w sposób szczególny odnosiły się do działania rytuksymabu wzmacniającego działanie kortykosteroidów u pacjentów ze sterydooporną cGvHD. W badaniu Mothy 2008 mediana redukcji dawkowania kortykosteroidów wyniosła 86% (zakres 0-100%) u 11 spośród 15 pacjentów (73%). Efekt ten był również bardziej zauważalny w postaci skórnej i śluzówkowej, w zgodzie w wyżej opisanym badaniem. Podobnie w badaniu Cutler 2006 raportowano medianę redukcji dawki prednizonu wynoszącą 75% (z 40 do 10 mg) u więcej niż 2/3 pacjentów.

Wyniki badań pierwotnych

Do najważniejszych wyników badań pierwotnych opublikowanych po przeglądzie Kharfan-Dabaja 2009 należy (przedstawiono wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji):

- Ogólna odpowiedź całkowita lub częściowa, którą odnotowano u:
 - McIver 2010:
 - W grupie pacjentów, którzy otrzymali rytuksymab w ciągu 6 miesięcy po przeszczepie: odpowiedź całkowitą uzyskało (CR – ang. *complete response*) 4/15 (27%), a odpowiedź częściową (PR – ang. *partial response*) 8/15 (53%);
 - W grupie pacjentów, którzy otrzymali rytuksymab w okresie 1-7 lat po przeszczepieniu: CR=1/4 (25%), a PR=3/4 (75%);
 - Klobuch 2019 (okres obserwacji 1 rok): CR=0, PR=4/29 (14%);
 - Teshima 2009 (okres obserwacji 1 rok): CR=0/7 (0%), PR=3/7 (43%);
 - Kim 2010 (okres obserwacji 1 rok): CR=4/22 (18%), PR=17/22 (77%);
 - Van Dorp 2011 (okres obserwacji 1 rok): CR=0/18 (0%), PR=11/18 (61%);
- odpowiedź na leczenie w zależności od zajętego narządu, którą odnotowano u:
 - Kim 2010:
 - Skóra: CR=5/22 (23%), PR=12/22 (55%);
 - Jama ustna: CR=4/28 (14%), PR=16/28 (57%);
 - Układ mięśniowo-szkieletowy: CR=0/7 (0%); PR=7/7 (100%);
 - Oczy: CR=0/21 (0%); PR=9/21 (43%);
 - Wątroba: CR=0/9 (0%); PR=4/9 (44%);
 - Jelita: CR=0/3 (0%), PR=1/3 (33,3%);
 - Płuca: CR=0/10 (0%), PR=1/11 (9,1%);
 - Anemia hemolityczna: CR=2/2 (100%), PR=0/2 (0%);
 - Białkomocz: CR=1/1 (100%), PR=0/0 (0%);
 - Van Dorp 2011:
 - Rumień: CR=4/17 (24%); PR=9/17 (53%);
 - Owrzodzenie: CR=0/0 (0%); PR=0/0 (0%);

- Ruchome stwardnienie: CR=2/5 (40%); PR=2/5 (40%);
- Głębokie stwardnienie: CR=4/12 (33%); PR=5/12 (42%);
- Oczy: CR=4/15 (27%), PR=2/15 (13%);
- Jama ustna: CR=1/8 (12%), PR=2/8 (25%);
- Przewód pokarmowy: CR=2/7 (29%), PR=1/7 (14%);
- Clavert 2013:
 - Skóra: ORR=8/18 (44%);
 - Jama ustna: ORR=6/11 (55%);
 - Układ mięśniowo-szkieletowy: ORR=2/5 (40%);
 - Wątroba: ORR=1/3 (33,3%);
 - Układ pokarmowy: ORR=1/10 (10%);
 - Płuca: ORR=1/2 (50%).

Jakość życia była oceniana wyłącznie w badaniu *Kim 2010*, w oparciu o kwestionariusz SF-36. Analizę przeprowadzono dwoma metodami: zgodnie z intencją leczenia (ang. *intention to treat*, ITT) oraz zgodnie z protokołem badania (ang. *per protocol*, PP). W analizie ITT jakość życia wzrosła w 6 badanych kategoriach: ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego (RP), dolegliwości bólowe (BP), ogólne poczucie zdrowia (GH), funkcjonowanie społeczne (SF), ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych (RE), poczucie zdrowia psychicznego (MH), jakkolwiek wyniki istotne statystycznie dotyczyły wyłącznie kategorii: ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego (RP) i dolegliwości bólowe (BP). W analizie PP, w której uwzględniono wyłącznie wyniki pacjentów, którzy dotrwali do 356 dnia badania, poprawę zaobserwowano we wszystkich badanych kategoriach, jednak w żadnej kategorii nie była ona istotna statystycznie.

Bezpieczeństwo

Kharfan-Dabaja 2009

Zgodnie z przeglądem Kharfan-Dabaja 2009 rytuksymab wydaje się być relatywnie dobrze tolerowany, z działaniami niepożądanymi związanymi głównie z reakcjami dotyczącymi samej infuzji (5%-11%), komplikacjami infekcyjnymi, włączając w to sepsę (2-33%), zapalenie płuc (8%-33%), wirusowe zapalenie spojówek (5%), biegunka (14%), półpasiec (33%; 1/3). Nie raportowano długoterminowej toksyczności. W żadnym z badań nie raportowano śmiertelności związanej z leczeniem rytuksymabem.

Wyniki badań pierwotnych

W badaniach pierwotnych liczbę pacjentów wyłączonych z badania podano w:

- Kim 2010 - 6/37 (16%);
- Van Dorp 2011 – 2/20 (10%):
 - u jednego pacjenta wystąpiła reakcja alergiczna na rytuksymab;
 - u jednego pacjenta wystąpił nawrót białaczki.

W badaniach pierwotnych zgony raportowano w:

- Teshima 2009 – 2/7 (29%). Przyczyną była infekcja: 1 pacjent zmarł w 19 miesiącu obserwacji, drugi w 20 miesiącu obserwacji;

- Kim 2010 – 9/37 (24%). Przyczynami było: zapalenie płuc (n=2), zapalenie płuc i sepsa (n=2), krwotok do płuc (n=1), infekcja związana z neutropenią (n=1), powikłania infekcyjne (n=2), upadek (n=1);
- McIver 2010 – 5/17 (29%). Przyczyną było grzybicze zapalenie płuc (n=5);
- George 2012 – 3/9 (33,3%). Przyczynami było: sepsa po 3 miesiącach (n=1), nawrót choroby po miesiącu (n=1), infekcja H1N109 po 8 miesiącach (n=1);
- Clavert 2013 – 4/18 (22%). Przyczynami było: infekcje (n=3), nieznana przyczyna (n=1);
- Klobuch 2019 – 8/29 (28%). Przyczynami było: zatorowość płucna (n=1), sepsa (n=4), progresja cGvHD (n=1); brak danych (n=2).

W badaniach pierwotnych zareportowano następujące działania niepożądane:

- Kim 2010: neutropenia III stopnia – 1/37;
- McIver 2010:
 - u 14/17 pacjentów leczonych rytuksymabem rozwinęły się nawracające infekcje bakteryjne;
 - u 6/17 pacjentów rozwinęły się poważne infekcje grzybicze;
 - u 4/17 pacjentów wystąpiły objawy wskazujące na zaburzenia autoimmunologiczne;
 - u 3/17 pacjentów wystąpił zespół nakładania się ostrej GvHD;
- Van Dorp 2011: u jednego pacjenta wystąpiła reakcja alergiczna na rytuksymab;
- Clavert 2013: u 4/18 (22%) pacjentów wystąpiła późna neutropenia IV stopnia, która pojawiła się 4 miesiące po podaniu ostatniej dawki rytuksymabu – mediana czasu trwania wyniosła 14 dni; u żadnego z pacjentów nie rozwinęła się żadna poważna infekcja, która mogłaby być powiązana z neutropenią;
- Klobuch 2019:
 - U 7/29 pacjentów wystąpiły poważne infekcje;
 - 3/29 pacjentów wymagało hospitalizacji z powodu infekcji;
 - 4/29 pacjentów zmarło z powodu infekcji.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL najczęściej obserwowanymi niepożądanymi działaniami u pacjentów otrzymujących produkt MabThera były reakcje związane z wlewem, które występowały u większości pacjentów podczas pierwszego wlewu. Częstość występowania objawów związanych z wlewem zmniejsza się istotnie w wyniku kolejnych infuzji i wynosi mniej niż 1% po 8 dawkach produktu MabThera. Powikłania infekcyjne (głównie bakteryjne i wirusowe) występowały u ok. 30-55% pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych wśród pacjentów z NHL oraz u 30-50% pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych u pacjentów z PBL.

Do najczęściej zgłaszanych lub obserwowanych ciężkich działań niepożądanych zalicza się: działania niepożądane związane z wlewem (łącznie z zespołem uwolnienia cytokin, zespołem lizy guza), infekcje, zdarzenia sercowo-naczyniowe. Do innych odnotowanych ciężkich działań niepożądanych leku zaliczamy reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz postępującą leukoencefalopatię wielogniskową (PML).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem przedstawionych wyników jest brak randomizowanych badań odnoszących się do skuteczności wnioskowanej technologii. Dodatkowo badania włączone do analizy klinicznej cechuje niska liczebność pacjentów. Połączona proporcja dotycząca śmiertelności, przedstawiona w przeglądzie Kharfan-Dabaja 2009, pochodziła z 7 badań obejmowała łącznie 111 pacjentów. Do najmniejszego badania włączono 3 pacjentów, a w największym przedstawiono wyniki dla 28 pacjentów.

Efektywność technologii alternatywnych

Nie zidentyfikowano technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Ocena konkurencyjności cenowej

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 1 miesięcznej terapii rytuksymabem przy zakładanym dawkowaniu wynosi: [REDAKTOWANE]. Przy uwzględnieniu ceny z obwieszczenia MZ koszt ten wyniesie 35 927,36 zł brutto, w związku z czym koszt wnioskowanej terapii [REDAKTOWANE] wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ.

Koszty brutto miesięcznej terapii przy zastosowaniu leków generycznych Blitzima oraz Riximyo, zawierających taką samą dawkę rytuksymabu co interwencja wnioskowana, według obwieszczenia MZ z dnia 24.08.2020 r. wynoszą odpowiednio 16 925,72 PLN oraz 15 225,14 PLN. Jednomiesięczna terapia lekami generycznymi jest odpowiednio [REDAKTOWANE] w przypadku Blitzima, [REDAKTOWANE] w przypadku Riximyo niż koszt terapii produktu MabThera podany we wniosku RDTL.

Ograniczenia

Powyższe oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewność związaną z rzeczywistymi cenami leków.

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

Do oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano następujące dane:

- Dane NFZ dotyczące produktu rozliczeniowego 5.52.01.0001006 Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu);
- Oszacowania eksperta klinicznego: około 10% przypadków, liczba pacjentów należy szacować na około 50-70 rocznie;
- Dane epidemiologiczne NHS England 2017: 5–6% pacjentów, którzy potrzebują drugiej linii terapii oraz dane z bazy NFZ 2019 r dotyczące liczby przeszczepów allogenicznych.

W wyniku oszacowań na podstawie powyższych źródeł populacja docelowa może wynieść od około 32 pacjentów do 122 przypadków.

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]. Według

danych z obwieszczenia MZ koszty te dla 122, 60 oraz 32 pacjentów przez 1 miesięczny okres terapii wyniosą odpowiednio: 4 383 137,92 PLN brutto, 2 155 641,60 PLN brutto oraz 1 149 676 PLN brutto.

Dodatkowo, przedstawiono koszty brutto miesięcznej terapii przy zastosowaniu leków generycznych Blitzima oraz Riximyo, zawierających taką samą dawkę rytuksymabu co interwencja wnioskowana, według obwieszczenia MZ z dnia 24.08.2020 r. Koszt jednomiesięcznej terapii lekiem Blitzima jest odpowiednio o [REDAKTOWANO] w wariacie maksymalnym (122) pacjentów, oraz o około [REDAKTOWANO] w wariacie minimalnym (32 pacjentów). W przypadku leku Riximyo, koszt jednomiesięcznej terapii pacjentów w wariacie maksymalnym jest o około [REDAKTOWANO] oraz w wariacie minimalnym o około [REDAKTOWANO] terapii wnioskowanej

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów, czy czasu leczenia.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

We wszystkich odnalezionych wytycznych zaleca się włączenie rytuksymabu w ramach drugiej linii leczenia, przy czym:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2020 – nie precyzuje postaci cGvHD (rytuksymab jest wymieniany obok następujących metod leczenia: mykofenolan mofetylu, sirolimus, imatynib, ruksolitynib, fotofereza pozaustrojowa)
- European Society for Blood and Marrow Transplantation (ESBMT) 2020/2019 – podkreśla się, że nie ma standardowego leczenia drugiej linii; zastosowanie znajdują - inhibitory kalcyneuryny, pozaustrojowa fotofereza, ibrutynib (zatwierdzony przez FDA), inhibitory JAK, mykofenolan mofetylu, rytuksymab, inhibitory mTOR, pentostatyna, inhibitory proteasomów, inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI).
- National Health Service (NHS) 2017 – cGvHD przebiegające z zajęciem skóry, jamy ustnej lub płuc; oporna cGvHD przebiegająca z zajęciem skóry lub układu mięśniowo-szkieletowego
- British Society of Blood and Marrow Transplantation and Cellular Therapy (BSBMT)/ British Society for hematology (BCSH) 2012 – rytuksymab jest sugerowany jako druga linia leczenia w odpornej cGvHD przebiegającej z zajęciem skóry lub układu mięśniowo-szkieletowego, rytuksymab może być rozważany jako trzecia linia leczenia w cGvHD przebiegającej z zajęciem innych narządów
- Raport polskiej grupy roboczej z 2007 roku – rytuksymab wykazuje korzystne działanie w cGvHD z zajęciem skóry, tkanki podskórnej i mięśni.

Najbardziej aktualne wytyczne kliniczne, bazujące na przeglądzie systematycznym literatury (ESBMT 2019) jako terapie alternatywne, które można zastosować w drugiej linii leczenia w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, po niepowodzeniu leczenia innymi substancjami, wskazują: metotreksat, II-2, ruxolitynib, bortezomib, hydroksycholorochinę, pentostatynę, imatynib.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 04.07.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.2121.2020.1.AB), odnośnie do przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: przewlekła ciężka choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ICD10:T86.0), 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. z 2020 r., poz. 1398), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 233/2020 z dnia 21 września 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: przewlekła ciężka choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ICD-10: T86.0) oraz raportu nr WT.422.2.2020. MabThera (rytuksymab) we wskazaniu:

przewlekła ciężka choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ICD10:T86.0). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/