



Warszawa, dnia 2 sierpnia 2024 r.

Znak sprawy: BP.422.16.2024.MKS
Kontakt: Michał K. Skroński, Starszy specjalista
e-mail: m.skronski@aotm.gov.pl
tel.: 22 101 46 48

Pan
Marek Kos
Podsekretarz Stanu
Ministerstwo Zdrowia

Szanowny Panie Ministrze,

w odpowiedzi na zlecenie Ministra Zdrowia przekazane pismem znak: PLR2.4506.9.2024.PT z dnia 4 lipca 2024 r., wydane na podstawie art. 16a ust. 5 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych i dotyczące wydania opinii Prezesa Agencji w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym B.75, uprzejmie proszę o zapoznanie się z przedstawionymi poniżej informacjami w przedmiotowej sprawie. W załączeniu przekazuję materiały analityczne oraz Opinie Rady Przejrzystości w sprawach będących przedmiotem zlecenia.

Metodyka oceny

Opinia wydawana jest na podstawie analizy przedłożonej propozycji zmian dotyczących rozszerzenia populacji pacjentów z ciężką postacią choroby leczonych w programie (zmiana z II na I linię leczenia); przywrócenia kryteriów oceny skuteczności sprzed 1 marca 2023 r. oraz możliwości włączenia kolejnego cyklu leczenia indukcyjnego w przypadku nawrotu aktywnej postaci choroby w trakcie leczenia podtrzymującego; zmiany zespołu koordynującego program lekowy B.75.

Dodatkowo zmianie uległaby nazwa programu z „Leczenie chorych na aktywną postać ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8)” na „Leczenie pacjentów z układowymi zapaleniami naczyń (ICD-10: M31.3, M31.5, M31.6, M31.7, M31.8)”.

Warto podkreślić, że program B.75 zmieniany jest w sposób kompleksowy, w ocenie Agencji równolegle procedowane są dwa zlecenia wydane na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych w związku z art. 40 ust. 2 ustawy o refundacji (PLR2.4506.9.2024.DG¹ i PLR2.4506.10.2024.DG²). Wcześniej 18 lipca 2024 r. Agencja przekazała również opinię dotyczącą projektu analizowanego programu uwzględniającego produkt leczniczy Tavneos (awakopan) w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem.

Zasadność kliniczna proponowanych zmian została oceniona w oparciu o przegląd systematyczny, wytyczne praktyki klinicznej, odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych oraz opinie ekspertów klinicznych. Zmiany liczebności populacji zostały oparte o opinie ekspertów i dane NFZ.

Podsumowanie dowodów naukowych

Do analizy zmian wskazań dla rytuksymabu [RTX] włączono 2 przeglądy systematyczne EULAR 2024 oraz Habibi 2022. Odnalezione w ramach przeglądu systematycznego badania nie w pełni spełniały kryteria włączenia do analizy. Głównym ograniczeniem jest liczba pacjentów z nowo zdiagnozowanym GPA / MPA włączana do poszczególnych badań oraz brak przedstawionych wyników w podgrupach.

W przeglądzie EULAR 2024, RTX wykazuje podobną skuteczność w indukcji remisji w spektrum chorób określanych szeroko jako zapalenia naczyń związane z przeciwciałami anty-neutrofilowo-cytoplazmatycznymi w porównaniu

¹ przygotowanie materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, a na ich podstawie Opinii Rady Przejrzystości, dotyczących zastosowania rytuksymabu we wskazaniu pozarejestacyjnym „Leczenie pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA) - w indukcji remisji lub podtrzymaniu remisji postaci choroby o mniejszym nasileniu niż ciężka postać po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby/ lekiem immunosupresyjnym (II lub kolejna linia leczenia)” zgodnie z treścią programu lekowego B.75.

² przygotowanie materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, a na ich podstawie Opinii Rady Przejrzystości, dotyczących zastosowania tocilizumabu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji we wskazaniu pozarejestacyjnym „Leczenie pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (GCA)” w ramach programu lekowego B.75.

z cyklofosfamidem [CYC]. Niemniej wykazano, że u pacjentów z nawracającym przebiegiem choroby prowadzi do dłuższych wskaźników remisji w porównaniu z CYC.

W przeglądzie Habibi 2022 wskazano, że RTX można uznać za alternatywną opcję leczenia, gdy inne konwencjonalne metody są przeciwwskazane. Wykazano również, że RTX jest skuteczną metodą indukcji remisji oraz terapią podtrzymującą remisję, a także skutecznie zmniejsza częstość nawrotów choroby. Ponadto sugeruje się stosowanie RTX jako opcji leczenia w pierwszej linii, szczególnie u pacjentów z objawami ziarniniakowymi, u dzieci, u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów, u których inne konwencjonalne opcje są przeciwwskazane.

Nie odnaleziono dowodów odpowiedniej jakości spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego w zakresie stosowania tocylizumabu [TOC] (dożylnie) w populacji wcześniej leczonej glikokortykosteroidami [GKS] z potwierdzonym GCA. Badania dotyczyły populacji leczonej TOC podawanym podskórnym. Wyniki w zakresie wpływu TOC na indukcję remisji są korzystne w porównaniu do placebo (stosowanych wraz z prednizonem), a efekt był najbardziej widoczny u pacjentów nawrotowych.

Podsumowanie wytycznych klinicznych

W raporcie przedstawiono 3 dokumenty ACR 2021, BSR 2023 oraz EULAR 2024 dotyczące leczenia ziarniniakowości z zapaleniem naczyń [GPA] oraz mikroskopowego zapalenia naczyń [MPA], w których przedstawiono stanowiska dotyczące stosowania RTX we wcześniejszej linii leczenia lub dla pacjentów z nieciężką postacią choroby.

EULAR 2024 – w celu podtrzymania remisji GPA/MPA, po indukcji z wykorzystaniem RTX lub CYC, zaleca się RTX. Alternatywnie można rozważyć stosowanie azatiopryny [AZA] lub metotreksatu [MTX]. Należy podkreślić, iż w ramach powyższych zaleceń nie sprecyzowano stopnia ciężkości choroby. W celu indukcji remisji u pacjentów z nowo rozpoznaną lub nawracającą GPA/MPA zagrażającą narządom lub życiu zaleca się leczenie skojarzeniem GKS i RTX lub CYC. W przypadku nawrotu choroby preferowana jest terapia RTX.

BSR 2023 – w przypadku podtrzymania remisji w nieciężkiej postaci GPA (z prawidłową czynnością nerek) zgodnie z wytycznymi zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki GKS i RTX lub MTX. Natomiast w przypadku podtrzymania remisji w nieciężkiej postaci

GPA/MPA (ze zmienioną funkcją nerek, eGFR <50 ml/min/1,73 m²) zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki GKS i RTX lub AZA lub mykofenolanu mofetylu [MMF]. Schemat stosowania RTX w obu powyższych przypadkach jest tożsamy ze stosowaniem go w ramach indukcji aktywnej, ciężkiej postaci choroby. Ponadto zaleca się kontynuowanie stosowania tych samych klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby, które stosuje się w ramach indukcji remisji. W przypadku indukcji remisji w aktywnej, ciężkiej postaci GPA/MPA zaleca się stosowanie GKS w skojarzeniu z RTX i/lub CYC. Preferowany jest RTX szczególnie podczas nawrotów choroby, szczególnie w przypadku uzyskania pozytywnego wyniku PR3 ANCA.

ACR 2021 – warunkowo zaleca się stosowanie RTX (zamiast MTX lub AZA), w celu podtrzymania remisji wyłącznie u pacjentów z ciężką postacią GPA/MPA (po osiągnięciu remisji po leczeniu CYC lub RTX). U pacjentów z aktywnym, ciężkim GPA/MPA warunkowo zaleca się RTX zamiast CYC w celu indukcji remisji.

Odnaleziono pięć dokumentów (EULAR 2024, NSR 2023, ACR 2021, EULAR 2020, BSR 2020) dotyczących leczenia olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA), w których przedstawiono stanowiska dotyczące stosowania tocilizumabu.

ACR 2021 – w wytycznych odniesiono się do dożylnego stosowania TOC, w pozostałych dokumentach zalecenia dotyczyły TOC podawanego podskórnym. W przypadku nawrotu z objawami niedokrwienia narządów wewnątrzczaszkowych należy zwiększyć dawkę GKS i dołączyć tocilizumab.

Informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych

W Badaniu GPA/MPA, 99 dorosłych pacjentów poddano terapii RTX i GKS w celu indukcji remisji GPA i MPA. Ogólny profil bezpieczeństwa był spójny z profilem we wskazaniach autoimmunologicznych. Ogółem u 4% pacjentów z grupy otrzymującej RTX wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia. Większość zdarzeń występujących w grupie RTX miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. U żadnego pacjenta nie wystąpiły zdarzenia zakończone zgonem. Najczęściej zgłaszanymi były reakcje związane z wlewem i zakażenia. W długoterminowym badaniu obserwacyjnym 97 pacjentów z GPA i MPA otrzymało RTX (średnio 8 infuzji [zakres: 1-28]) przez okres do 4 lat, zgodnie ze standardową praktyką. Profil pozostał spójny, nie zgłoszono nowych działań niepożądanych.

Charakterystyka profilu bezpieczeństwa u pacjentów z GCA dotyczy jedynie TOC podawanego podskórnie. Wśród bardzo częstych działań niepożądanych wymieniane są reakcje w miejscu podania, zakażenia górnych dróg oddechowych i hipercholesterolemia. Do najcięższych działań niepożądanych należą: ciężkie zakażenia, powikłania zapalenia uchyłków jelita oraz reakcje nadwrażliwości.

Podsumowanie opinii ekspertów klinicznych

Ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny nie zgłosił uwag do przedstawionej propozycji zmian w programie lekowym B.75. Zwrócono uwagę, że przez 4 lata trwania do programu zostało włączonych 558 chorych. GPA i MPA to choroby, w których każde zaostrzenie powoduje nieodwracalne zmiany narządowe. Z kolei utrzymywanie pacjenta na dużych dawkach GKS (przy braku skutecznego leczenia immunosupresyjnego/immunoregulującego) zwiększa ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Stosowanie skutecznego leczenia u chorych, u których nie doszło jeszcze do ciężkich zmian narządowych jest bardziej efektywne i lepiej zapobiega nawrotom. W składzie zespołu Koordynującym ds. leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych aktualnie jest nefrolog i 2 pulmonologów oraz wielu doświadczonych reumatologów, tak więc skład pozwala na pełną pomoc w kwalifikacji do tego Programu. Według eksperta aktualnie funkcjonujący Zespół Koordynujący ds. leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych cieszy się uznaniem wśród reumatologów.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Oszacowana przez eksperta liczebność populacji będącej beneficjentem rozszerzenia wskazań dla RTX wyniosła:

- 265 (MIN:180; MAX 350) pacjentów w I linii leczenia indukcji remisji lub podtrzymania remisji z ciężką postacią choroby [populacja I];
- 400 (MIN: 300; MAX 500) pacjentów z postacią choroby o mniejszym nasileniu niż ciężka, po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym leku modyfikującym przebieg choroby [populacja II].

Dodatkowe roczne koszty terapii wyniosą:

- w populacji I 3,68 (MIN: 2,48; MAX: 4,87) mln zł, przy czym koszty RTX wyniosą 2,13 (MIN: 1,44; MAX: 2,82) mln zł;
- w populacji II 5,71 (MIN: 4,37; MAX: 7,05) mln zł, przy czym koszty RTX wyniosą 3,31 (MIN: 2,53; MAX: 4,09) mln zł.

Łączny wzrost obciążenia generowany przez wejście w życie procedowanych zmian w przypadku RTX w leczeniu GPA i MPA to ok.:

- 9,5 mln zł dla populacji blisko 700 pacjentów.

Roczny koszt stosowania TOC w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic u 90 pacjentów to ok. 2,79 mln zł. W odniesieniu do postaci TOC, na podstawie danych NFZ w programie lekowym B.33³ postać dożylna jest stosowana od 1 września 2015 r., a podskórna od 13 grudnia 2017 r.; szacowane koszty z tytułu refundacji substancji czynnej wyniosły średnio na pacjentorok:

- 26 352 zł TOC iv;
- 24 539 zł TOC sc.

Koszty substancji czynnych nie uwzględniają kosztów podania, monitorowania i leczenia ewentualnych działań niepożądanych.

Program B.75 funkcjonuje od 2015 roku, w którym sprawozdano wyłącznie jednego pacjenta leczonego RTX od 22 grudnia 2015 r. Przez kolejne 8 lat włączono 547 pacjentów w średnim wieku 49 lat. Łączna kwota refundacji z tytułu kosztów leku, podawania i monitorowania wyniosła 15 mln zł. W ostatnim w pełni sprawozdanym roku 2023 łącznie sprawozdano 263 pacjentów, z których RTX był podany u 190, za kwotę niespełna 3 mln zł.

Biorąc pod uwagę wieloletnie doświadczenia w leczeniu GPA i MPA oraz opinię eksperta nie należy się spodziewać, że w przypadku pozytywnego rozstrzygnięcia dla procedowanych zmian liczebność populacji objętej leczeniem w ramach programu

³ leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)

znacząco wzrosnąć. Prawdopodobnie nieznaczna część z oszacowanej populacji pacjentów będzie kwalifikowana do programu.

Podsumowanie

Prezes Agencji mając na względzie zgromadzone dowody naukowe w ramach oceny niniejszego zlecenia jak i prac prowadzonych równolegle, wytyczne praktyki klinicznej w GPA i MPA oraz opinię eksperta klinicznego uznaje za zasadne wprowadzenie zmian w programie lekowym B.75 w zakresie:

- wcześniejszego dostępu do RTX (od I linii leczenia indukcji remisji lub podtrzymania remisji) przez pacjentów z ciężką postacią choroby;
- możliwości włączenia kolejnego cyklu leczenia indukcyjnego w przypadku nawrotu aktywnej postaci choroby w trakcie leczenia podtrzymującego;
- powrotu do uprzednio funkcjonującego brzmienia kryteriów skuteczności leczenia, czyli kryteriów mniej restrykcyjnych, gdzie wystarczy, że pacjent uzyska niską aktywność choroby zamiast braku klinicznych objawów choroby;
- procedowanego równolegle rozszerzenia wskazań pozarejestacyjnych dla RTX dla pacjentów z postacią choroby o mniejszym nasileniu niż ciężka, po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym leku modyfikującym przebieg choroby.

Ograniczeniem analizy wynikającym z przyjętego terminu realizacji zlecenia jest ocena w zakresie modyfikacji kryteriów oceny skuteczności leczenia rytuksymabem. Warty rozważenia podejściem byłoby przeprowadzenie analizy danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych. Powyższe mogłyby mieć istotne znaczenie przy ocenie faktycznego wpływu proponowanej zmiany zapisów na długość leczenia pacjentów w programie oraz ponoszone przez płatnika publicznego koszty.

Jednocześnie, odnosząc się do procedowanej równolegle zmiany treści programu polegającej na dołączeniu tocylizumabu w postaci dożylniej w leczeniu nowej jednostki chorobowej – pacjenci z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (GCA) w opinii Prezesa Agencji uznaje się za nieuzasadnioną modyfikację w tym aspekcie. Motywowane jest to przede wszystkim brakiem dowodów naukowych spełniających kryteria odpowiedniej jakości dla postaci dożylniej, niska jakość (abstrakt konferencyjny) porównania skuteczności postaci dożylniej i podskórnej w GCA

oraz spodziewanymi wyższymi kosztami stosowania postaci dożylniej w porównaniu do podskórnej na podstawie doświadczeń w programie B.33. Podkreślenia wymaga fakt, że wówczas zarówno Prezes Agencji jak i Rada Przejrzystości pozytywnie ocenili zasadność refundacji podskórnej postaci TOC. Ocena zasadności leczenia GCA z wykorzystaniem różnych postaci TOC mogłaby być przeprowadzona w przypadku identyfikacji danych klinicznych o wyższej jakości metodologicznej, pozwalających na wnioskowanie w zakresie biorównoważności form do podawania.

Z wyrazami szacunku

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Raport nr: OT.422.0.32.2024; Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.75. „Leczenie chorych na aktywną postać ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) (ICD 10: M31.3, M31.8)”; Data ukończenia: 26.07.2024 r.
2. Opinia Rady Przejrzystości nr 113/2024 z dnia 29 lipca 2024 roku w sprawie wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.75. „Leczenie chorych na aktywną postać ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) (ICD10: M31.3, M31.8)”
3. Raport nr: OT.422.1.32.2024; rytuksymab we wskazaniu pozarejestracyjnym stosowany w ramach programu lekowego B.75 w leczeniu pacjentów chorych na aktywną postać ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) we wskazaniach: odmiennych niż wskazane w ChPL; Data ukończenia: 26.07.2024 r.
4. Opinia Rady Przejrzystości nr 114/2024 z dnia 29 lipca 2024 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną rytuksymab we wskazaniu pozarejestracyjnym: wskazanym we wniosku, w ramach programu lekowego B.75.
5. Raport nr: OT.422.1.33.2024; Tocilizumab w ramach programu lekowego B.75 w leczeniu pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (GCA) we wskazaniach: odmiennych niż wskazane w ChPL; Data ukończenia: 26.07.2024 r.
6. Opinia Rady Przejrzystości nr 115/2024 z dnia 29 lipca 2024 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną tocilizumab we wskazaniu pozarejestracyjnym: leczenie pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (GCA), w ramach programu lekowego B.75. „Leczenie pacjentów z układowymi zapaleniami naczyń (ICD-10: M31.3, M31.5, M31.6, M31.7, M31.8)”

Do wiadomości

Pan Jerzy Szafranowicz, Podsekretarz Stanu, Ministerstwo Zdrowia