



Opinia nr 41/2018
z dnia 5 października 2018 r.
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku
MabThera (rituximab) we wskazaniu: steroidozależny zespół
nerczycowy (ICD-10: N03.0)
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 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **pozytywnie opiniuje** zasadność finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rituximab) we wskazaniu: steroidozależny zespół nerczycowy (ICD-10: N03.0).

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego MabThera (rituximab) we wskazaniu: steroidozależny zespół nerczycowy (ICD-10: N03.0).

W ramach oceny skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii odnaleziono 3 przeglądy systematyczne oceniające skuteczność terapii rytuksymabem u pacjentów pediatrycznych z steroidozależnym zespołem nerczycowym: Haffner 2009, Noone 2018, Otukesh 2013. We francuskim badaniu wieloośrodkowym, włączonym do przeglądu Haffner 2008 wskazano, że podawanie rytuksymabu spowodowało całkowite zmniejszenie liczby obwodowych komórek B. Natomiast wyniki RCT przedstawione w przeglądzie Noone 2018 potwierdziły skuteczność rytuksymabu w porównaniu z placebo u 48 dzieci z często nawracającym zespołem nerczycowym lub steroidozależnym zespołem nerczycowym. Okres wolny od nawrotów był dłuższy u pacjentów, którym podawano rytuksymab w porównaniu do placebo (RTX: 267 dni vs PLC: 101 dni). W większości badań włączonych do przeglądu Otukesh 2013 rytuksymab powodował zmniejszenie białkomoczu lub indukował całkowitą remisję oraz poprawiał odpowiedź na steroidy i cyklosporynę.

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa ocenianej technologii wykazały, że rytuksymab jest ogólnie bezpieczny i dobrze tolerowany u większości dzieci. Potencjalnie poważne działania niepożądane obejmują: utrzymujący się niski poziom limfocytów B i ryzyko



hipogammaglobulinemii, sprzyjające infekcjom. Najczęściej odnotowane działania niepożądane są łagodne i przemijające. Powikłania związane z infuzją są spowodowane przeciwciałami anty-CD20 i zwykle występują wyłącznie podczas pierwszego podania leku. Jednak należy zwrócić uwagę na ograniczenia przedstawionych danych wynikające z małej liczby włączonych pacjentów oraz otrzymywania różnych dawek początkowych rytuksymabu. Powyższe obniża wiarygodność wnioskowania.

Wśród odnalezionych wytycznych klinicznych rytuksymab jest zalecany jako terapia ratunkowa w leczeniu steroidozależnego zespołu nerczycowego.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rituximab) we wskazaniu: steroidozależny zespół nerczycowy (ICD-10: N03.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r. poz. 1510 z późn. zm).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Zespół nerczycowy (ZN) powstaje w wyniku utraty białka, przede wszystkim albuminy z moczem w ilości przekraczającej możliwości kompensacyjne ustroju. Zwiększone wydalanie białka z moczem spowodowane jest wzmożoną przepuszczalnością błony filtracyjnej kłębuszków nerkowych w wyniku działania różnych czynników patologicznych lub wady ich mikrostruktury. Towarzyszą mu obrzęki i hiperlipidemia.

U małych dzieci choroba przyjmuje postać idiopatycznego zespołu nerczycowego wieku dziecięcego, który przebiega z charakterystycznymi objawami klinicznymi i zmianami laboratoryjnymi, ale jego przyczyna nie została wyjaśniona. O steroidozależnym ZN mówimy, gdy wystąpią nawroty białkomoczu w trakcie zmniejszania dawki prednizonu lub w okresie krótszym niż 2 tygodnie po jego odstawieniu.

Zachorowalność roczną szacuje się na ok. 1/100 000 osób. Idiopatyczny zespół nerczycowy (IZN) stanowi 90% przypadków ZN u dzieci między 1. i 10. r. ż. i 50% po 10. r. ż. Zapadalność na IZN wynosi 2–7 nowych przypadków/100 000 dzieci < 15. r.ż., a chorobowość sięga 16/100 000 dzieci. Około 20% dzieci choruje na ZN steroidooporny.

Powikłaniami zespołu nerczycowego są: zakrzepica (10-40% chorych), zakażenia, hiperlipidemia i niewydolność nerek. Dobra odpowiedź białkomoczu na leczenie kortykosteroidami, a następnie dobra odpowiedź na leczenie nawrotów świadczy o dobrym rokowaniu. Niepowodzenie leczenia lub wczesny nawrót może skutkować długą serią nawrotów.

Alternatywne technologie medyczne

Nie zidentyfikowano alternatywnych technologii możliwych do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu. Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, że brak jest rekomendowanych komparatorów dla rytuksymabu we wskazaniu steroidozależny zespół nerczycowy.

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:

- chłoniaków niezziarnicznych (NHL);
- przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL);
- reumatoidalnego zapalenia stawów;
- ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń i mikroskopowego zapalenia naczyń.

Wnioskowane wskazanie – „steroidozależny zespół nerczycowy (ICD-10: N03.0)“ 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 skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Mabthera włączono 3 przeglądy systematyczne oceniające skuteczność terapii rytuksymabem u pacjentów z steroidozależnym zespołem nerczycowym:

- Haffner 2009 – przegląd systematyczny oparty na pięciu opisach przypadków (wiek pacjentów w zakresie 13-20 lat) oraz wielośrodkowego, prospektywnego badania Guignois 2008, dotyczącego 22 pacjentów w wieku od 6 do 22 lat. Okres obserwacji wynosił od 4 do 16 miesięcy. Rytuksymab (RTX) był stosowany jako terapia ratunkowa. Większość pacjentów otrzymywała od dwóch do czterech dawek RTX (375 mg / m²) tygodniowo;
- Otukesh 2013 – przegląd obejmujący 13 badań dotyczących stosowania rytuksymabu u 167 pacjentów z często nawracającym zespołem nerczycowym (FRNS) lub steroidozależnym zespołem nerczycowym (SDNS).
- Noone 2018 – przegląd systematyczny obejmujący wielośrodkowe, podwójnie zaślepione badanie RCT, w którym oceniano rytuksymab w porównaniu z placebo. Do badania włączono 48 dzieci z często nawracającym zespołem nerczycowym (ang. *frequently relapsing nephrotic syndrome*, FRNS) lub steroidozależnym zespołem nerczycowym (ang. *steroid dependent nephrotic syndrome*, SDNS);

Skuteczność

Wyniki przeglądu Haffner 2009:

- w opisach przypadków u 3 z 4 pacjentów bez białkomoczu obserwowano remisję zespołu nerczycowego w czasie od 4 do 16 miesięcy. U dwóch pacjentów powtórzono terapię RTX z uwagi na nawrót choroby, odpowiednio po 9 i 13 miesiącach odpowiedzi na leczenie RTX;
- w ramach badanie Guignois 2008 wykazano:
 - podawanie RTX spowodowało całkowite zmniejszenie liczby obwodowych komórek B w czasie od 2 do 11 miesięcy (mediana 6 miesięcy) u wszystkich pacjentów;
 - nawrót wystąpił u 3/15 pacjentów, którzy odpowiedzieli na terapię po 7-13 miesiącach trwania odpowiedzi na leczenie;
 - dodanie RTX jako dodatkowego leku do innych schematów immunosupresyjnych przyjmowanych przez pacjentów indukowało u trzech pacjentów remisję po odpowiednio 21, 69 i 81 dniach;
 - skuteczność leczenia RTX silnie zależała od stwierdzonego białkomoczu na początku leczenia RTX - u pacjentów bez białkomoczu na początku leczenia RTX, podawanego w skojarzeniu z innymi immunosupresantami skutkowało średnim zmniejszeniem dawki RTX o 70%;

W ramach przeglądu Otukesh 2013 stwierdzono, że:

- większość pacjentów doświadcza nawrotu od 9 do 12 miesięcy po początkowych infuzjach rytuksymabem;
- nawroty są zwykle związane ze wzrostem liczby komórek CD19, co wymaga dodatkowego stosowania rytuksymabu w celu kontynuacji supresji limfocytów B;
- większa ilość początkowych dawek rytuksymabu (1 do 2 w stosunku do 3 do 4 dawek) wpływa na zmniejszenie szansy przyszłych nawrotów choroby i wydłużenie okresu remisji;
- w większości badań rytuksymab powodował:
 - zmniejszenie białkomoczu;
 - indukował całkowitą remisję;
 - poprawę odpowiedzi na steroidy i cyklosporynę.

Zgodnie z wynikami przeglądu Noone 2018 wykazano różnice istotne statystycznie dla porównania RTX vs PLC w zakresie następujących punktów końcowych:

- okres wolny od nawrotów wynosił 267 dni w grupie RTX vs 101 dni w grupie PLC - ryzyko nawrotów było niższe o 73% u pacjentów, którzy otrzymywali RTX – HR (ang. *hazard ratio*, iloraz hazardów) = 0,267 (95%CI: 0,135; 0,528);
- dzienna dawka steroidu była znacznie niższa u pacjentów, którym podawano RTX w porównaniu do PLC (RTX: 9,12 [SD 5,88] vs PLC: 20,85 [SD 9,28] mg / m² na dzień) przez 1 rok.

Ponadto wyniki przeglądu Noone 2018 wykazały, że nawrót wystąpił u wszystkich dzieci przed 19 miesiącem od zakończenia terapii.

Bezpieczeństwo

Haffner 2009

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa ocenianej technologii wykazały występowanie łagodnych działań niepożądanych u około połowy pacjentów. Obserwowano pojedyncze przypadki arytmii przedsionkowej pod koniec pierwszej infuzji, która nie pojawiła się ponownie, skurcz oskrzeli lub neutropenii z zapaleniem dziąseł. Jeden pacjent zachorował na zapalenie płuc spowodowane przez *Pneumocystis carinii* (PCP) pomimo profilaktyki cotrimoksazolem podczas skojarzonego leczenia prednizolonem, takrolimusem i RTX. Ponadto obserwowano hipogammaglobulinemię u około połowy pacjentów i zgłaszano przedłużoną hipogammaglobulinemię.

Otukesh 2013

Zgodnie z wynikami przeglądu Otukesh 2013 do najczęściej odnotowanymi działaniami niepożądanymi są powikłania związane z infuzją dożylną, takie jak: gorączka, dreszcze, wysypki, skurcze oskrzeli, niedociśnienie, anafilaksja, infekcje. Do innych zgłaszanych działań niepożądanych należą: wrzodziejące zapalenie okrężnicy i hipogammaglobulinemię wymagające dożylnego podawania immunoglobulin. Ponadto podawanie rytuksymabu może być związane z powikłaniami oddechowymi, takimi jak śródmiąższowe zapalenie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej i śmiertelne zwłóknienie płuc.

Noone 2018

W ramach przeglądu Noone 2018 raportowano potencjalne poważne działania niepożądane, takie jak utrzymujący się niski poziom limfocytów B, czy ryzyko hipogammaglobulinemii. Odnotowano również rzadsze zdarzenia niepożądane, w tym śmiertelne zapalenie wątroby wywołane reaktywacją wirusa

zapalenia wątroby typu B, postępującą wielogniskową leukoencefalopatię, zwłóknienie płuc, zapalenie mięśnia sercowego, pneumocystozę, wrzodziejące zapalenie okrężnicy i agranulocytozę.

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.

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.

Dodatkowo zgodnie z bazą VigiBase (WHO) najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, infekcje i zakażenia, zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu MabThera (rytuksymab) w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych dotyczy wskazania: steroidozależny zespół nerczycowy, natomiast wskazania rejestracyjne obejmują: chłoniaki nieziarnicze (NHL), przewlekła białaczka limfocytowa (PBL), reumatoidalne zapalenie stawów, ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń.

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.

Ograniczenia analizy

Wnioskowanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii oparto jedynie na opracowań wtórnych.

Ponadto na niepewność powyższych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- badania włączone do przeglądów były przeprowadzone na małej liczbie pacjentów;
- pacjenci w badaniach stosowali różne dawki początkowe rytuksymabu, a także otrzymywali dodatkowe immunosupresanty, co może wpływać na wyniki przez nich uzyskiwane;
- brak długookresowych badań na temat bezpieczeństwa stosowanej terapii;
- w przeglądzie Otukesh 2013 nie rozgraniczono wyników dla pacjentów z SDNS i z FRNS - wyniki dla obu populacji pacjentów były podawane wspólnie.

Efektywność technologii alternatywnych

Nie zidentyfikowano możliwych do zastosowania terapii alternatywnych.

Ocena konkurencyjności cenowej

Koszt jednego podania leku MabThera, 500 mg wynosi [REDACTED] brutto. Przy założeniu, że pacjent otrzymuje 4 cykle leczenia zgodnie z maksymalną ilością dawek rytuksymabu koszt leczenia wynosi [REDACTED] brutto.

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

Nie otrzymano opinii ekspertów klinicznych pozwalających oszacować populację docelową dlatego też odstąpiono od przeprowadzenia oceny wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się do stosowania rytuksymabu w steroidozależnym zespole nerczycowego:

- Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej (PTND) 2012, Polska;
- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012, 2013;

Wytyczne kliniczne zalecają stosowanie u dzieci ze steroidozależnym zespołem nerczycowym: prednizonu, metyloprednizolonu, cyklofosfamidu, inhibitorów kalcyneuryny (cyklosporyna, takrolimus), mykofenolanu mofetylu, lewamizolu, leków alkilujących lub chlorambucylu.

W odnalezionych wytycznych odniesiono się do stosowania rytuksymabu u pacjentów po nieskuteczności lub nasilonej nietolerancji na wcześniejsze terapie.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.08.2018 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.3610.2018.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego MabThera (rituximab) we wskazaniu: steroidozależny zespół nerczycowy (ICD-10: N03.0), 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. U. z 2018 r. poz. 1510, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 262/2018 z dnia 1 października 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, MabThera (rituximab) we wskazaniu: steroidozależny zespół nerczycowy (ICD-10: N03.0) oraz raportu nr OT.422.38.2018 „MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: steroidozależny zespół nerczycowy (ICD-10: N03.0)”. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.