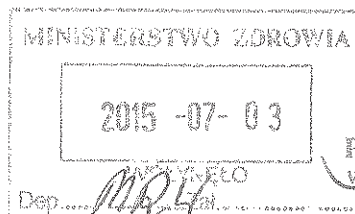


Ewa Grenda  
Członek Zarządu



Krzysztof Adamcewicz  
Pełnomocnik

Pan Igor Radziejewicz - Winnicki  
Podsekretarz Stanu  
Ministerstwo Zdrowia  
ul. Miodowa 15  
00-952 Warszawa



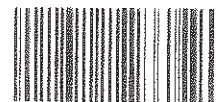
*DPL*  
PODSEKRETARZ ST.  
W MINISTERSTWIE ZDROWIA

Igor Radziejewicz-Winnicki

2015-07-03

**Wnioskodawca:**  
Roche Polska Sp. z o. o.  
ul. Domaniewska 39B  
02-672 Warszawa

*P. MKR  
->NOTY*



RPW/88887/2015 P  
Data: 2015-07-03  
ID: 00890200536174

Warszawa, 3 lipca 2015 roku

**Dotyczy: postępowania o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego Mabthera, rituximabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji:**

- 100 mg, 2 fioł. a 10 ml; kod EAN 5909990418817
- 500 mg, 1 fioł. a 50 ml; kod EAN 5909990418824

we wskazaniu "Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10 M31.3, M31.8)"

Szanowny Panie Ministrze,

W odpowiedzi na korespondencję z dnia 15.06.2015 (PLR.4600.191.(9).2015/MKR) dotyczącą uzupełnienia analiz przedłożonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego Mabthera, rituximabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji:

- 100 mg, 2 fioł. a 10 ml; kod EAN 5909990418817
- 500 mg, 1 fioł. a 50 ml; kod EAN 5909990418824

we wskazaniu "Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10 M31.3, M31.8)" w imieniu Roche Polska przesyłamy następujące wyjaśnienia:

**Ad 1.** Analizy zostały uzupełnione o wskazane komunikaty dotyczące bezpieczeństwa analizowanej interwencji. Uzupełnienie stanowi Aneks do analiz stanowiący załącznik do niniejszej korespondencji.

**Ad 2.** W przedstawionych oszacowaniach populacji docelowej uwzględniono, iż populacja chorych zgodna z Programem lekowym obejmuje osoby z wysoką aktywnością choroby. Przyjęto, iż odsetek chorych z wysoką

Roche Polska Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 39 B  
02-672 Warszawa  
Polska

Tel. +48 22 345 1888  
Fax +48 22 345 1874  
www.roche.pl

aktywnością choroby wynosi ok. 50% i będzie równy odsetkowi chorych z GPA i MPA, którzy stosują CYC (standardem postępowania wśród chorych z wysoką aktywnością choroby jest CYC<sup>1</sup>).

Nieuwzględnienie odsetka chorych z przeciwwskazaniami do standardowej terapii indukującej remisję nie będzie miało wpływu na wynik analizy ze względu na zbliżone przeciwwskazania do stosowania dla RTX oraz CYC. Przeciwwskazania do stosowania cyklofosfamidu, zgodnie z *Charakterystyką produktu leczniczego Endoxan*<sup>®</sup> obejmują: czynne zakażenia i zarażenia pasożytnicze, znacznie zaburzona czynność szpiku (szczególnie spowodowana wcześniejszym stosowaniem leków cytotoksycznych i(lub) radioterapii), zapalenie pęcherza i obturacja odpływu moczu, nadwrażliwość na cyklofosfamid oraz ciąża i okres karmienia piersią (z pewnymi wyjątkami). Z powyższych, niektóre przeciwwskazania mogą mieć charakter przejściowy, po wyleczeniu choroby mogą otrzymać cyklofosfamid (np. choroby dróg moczowych, ciąża również ma charakter przejściowy, z karmienia piersią chore wymagające leczenia mogą zrezygnować). Ponadto, czynne zakażenia, ciąża i laktacja oraz obniżona odporność stanowią jednocześnie przeciwwskazania do stosowania rytuksymabu (zgodnie z *Charakterystyką produktu leczniczego MabThera*<sup>®</sup>) – nie mają zatem wpływu na inkrementalny wynik analizy. Co więcej, w kryteriach wyłączenia z udziału w *Programie lekowym* wskazano chorobę nowotworową, w związku z czym można przyjąć, że chorzy wcześniej stosujący chemioterapię lub radioterapię, nie będą leczeni rytuksymabem. W analizie nie brano także pod uwagę nadwrażliwości na jakąkolwiek substancję pomocniczą, co jest standardowym założeniem, stosowanym ze względu na brak takich danych.

Zaznaczyć również należy, że szacowanie liczby chorych z przeciwwskazaniami wpłynęłoby na wzrost niepewności wyniku analizy (nie ma przykładowo żadnych danych informujących u ilu chorych przeciwwskazania mogą występować łącznie, ile kobiet może opóźnić kwalifikację do programu z uwagi na ciążę, ile kobiet rezygnuje z karmienia piersią w momencie kwalifikacji do programu itp.). Nieuwzględnienie wymienionych przeciwwskazań nie zwiększa niepewności wyniku i powoduje, że otrzymane oszacowanie populacji docelowej jest wykonane w sposób konserwatywny. Ewentualne uwzględnienie wszystkich przeciwwskazań może jedynie w małym stopniu zmniejszyć liczbę tych chorych.

W związku z powyższym oszacowanie populacji docelowej zostało dokonane w oparciu o najlepsze dostępne dane z uwzględnieniem chorych z wysoką aktywnością choroby.

Z poważaniem

  
Roche Polska Sp. z o.o.  
**Ewa Grenda**  
Dyrektor Generalny

  
Roche Polska Sp. z o.o.  
**Krzysztof Adamcewicz**  
Pełnomocnik

---

<sup>1</sup> Analiza zagranicznych wytycznych (*The British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology 2014, National Health Service – Nottingham University Hospitals NHS Trust 2013, The Japanese Circulation Society 2011* oraz *European League Against Rheumatism 2009*) i publikacji polskich specjalistów (m.in. E. Wiatr, W. Thustołowicz, J. Matuszkiewicz-Rowińska) pozwala wnioskować, że w indukcji remisji standardem postępowania jest cyklofosfamid (CYC) wraz z glikokortykosteroidami (GKS), stosowany także w indukcji kolejnych remisji. Terapie inne niż cyklofosfamid i rytuksymab (RTX), czyli mykofenolan mofetylu (MMF), metotreksat (MTX), immunoglobuliny i inne wymieniane w odnalezionych dokumentach wskazywane są w leczeniu chorych, kiedy aktywność choroby jest niska.

## 1. Aneks

### 1.1. Komunikaty o bezpieczeństwie stosowania rytuksymabu w analizowanej populacji chorych

Zgodnie z pismem Prezesa AOTMiT o przekazaniu informacji o komunikatach bezpieczeństwa dla produktu leczniczego MabThera<sup>®</sup> (rytuksymab) w leczeniu dorosłych chorych z aktywną postacią GPA lub MPA [2], analizę uzupełniono o informacje dotyczące bezpieczeństwa i program raportowania zdarzeń niepożądanych FDA [1] oraz o dane pochodzące z 2 dokumentów, zamieszczonych na stronie internetowej URPLWMIpB [3, 4].

#### 1.1.1. Informacje dotyczące bezpieczeństwa i program raportowania zdarzeń niepożądanych FDA

Na stronie internetowej FDA [1] odnaleziono informację o możliwości wystąpienia hipogammaglobulinemii (IgA, IgG, IgM poniżej normy) u chorych z GPA lub MPA, przyjmujących rytuksymab (produkt leczniczy Rituxan<sup>®</sup> - postać, droga podania i dawkowanie są takie same, jak w przypadku leku MabThera<sup>®</sup>) w ramach badań klinicznych.

#### 1.1.2. URPLWMIpB kwiecień 2007 i listopad 2008 r.

W ostrzeżeniu z 2007 roku [3], dotyczącym bezpieczeństwa stosowania leku MabThera<sup>®</sup> u chorych z m.in. zapaleniem naczyń, a także w komunikacie z 2008 roku [4], dotyczącym bezpieczeństwa stosowania leku MabThera<sup>®</sup> u chorych leczonych z powodu chorób autoimmunologicznych, podano informację o pojedynczych przypadkach postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii w analizowanej populacji chorych. Częstość występowania wspomnianego zdarzenia u chorych z zapaleniem naczyń nie jest znana [3]. Warto wspomnieć, iż w randomizowanym badaniu *RAVE*, uwzględnionym w niniejszej analizie, nie odnotowano przypadków tego zdarzenia. Ponadto, do 29 lipca 2008 roku w bazie danych firmy Roche zidentyfikowano 5 przypadków wystąpienia lub podejrzenia wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii u chorych leczonych z powodu chorób autoimmunologicznych [4]. Dane te są zgodne z ostrzeżeniem pochodzącym z dokumentu FDA z 2013 roku, opisanym szczegółowo w rozdziale „dodatkowa ocena

---

bezpieczeństwa – specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności”, według którego u chorych stosujących rytuksymab może wystąpić postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa prowadząca do zgonu.

Bibliografia:

1. Food and Drug Administration, *MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program, Rituxan (rituximab) Injection*, <http://www.fda.gov/safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm328041.htm> (data dostępu: 01.07.2015 r.)
  2. Pismo Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, dotyczące przekazania informacji o komunikatach bezpieczeństwa dla produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią GPA lub MPA
  3. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobojczych, *Ważne ostrzeżenie dotyczące leku. Zaktualizowane informacje dotyczące bezpieczeństwa. Temat: Raporty dotyczące postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) w przebiegu leczenia toczenia rumieniowatego układowego i zapalenia naczyń (niezarejestrowane wskazania)*, [http://leki.urpl.gov.pl/komunikaty/Mabthera\\_02%2004%202007.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/komunikaty/Mabthera_02%2004%202007.pdf) (data dostępu: 01.07.2015 r.)
  4. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobojczych, *Bezpośredni komunikat do lekarzy dotyczący produktu rytuksymab (MabThera®) i postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów leczonych z powodu chorób autoimmunologicznych, w tym reumatoidalnego zapalenia stawów*, [http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/1131/original/DDL\\_MabThera\\_PML\\_final\\_OK.pdf?1283421242](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1131/original/DDL_MabThera_PML_final_OK.pdf?1283421242) (data dostępu: 01.07.2015 r.)
-