



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 200/2018 z dnia 6 sierpnia 2018 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku MabThera (rituximab) we wskazaniu: nabyta hemofilia A – ciężki niedobór czynnika krzepnięcia VIII

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku MabThera (rituximab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, fiołki 100 mg, 32 fiołki, we wskazaniu: nabyta hemofilia A – ciężki niedobór czynnika krzepnięcia VIII.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Nabyta hemofilia A (AHA) jest chorobą autoimmunologiczną spowodowaną przez obecność przeciwciał upośledzających funkcję czynnika krzepnięcia VIII, co prowadzi do zmniejszenia jego aktywności w osoczu. Nabyta hemofilia A jest chorobą rzadką. Nie dysponujemy dokładnymi danymi nt. występowania tej choroby w Polsce. Przykładowo zapadalność w Wielkiej Brytanii ocenia się na ok. 1/1,5 na mln. Szczyt zachorowania w populacji ogólnej występuje w wieku starszym, choroba dotyka też częściej kobiet po porodzie. Nabyta hemofilia A objawia się nagle ciężką skazą krwotoczną, która prowadzi do zgonu u 3-22% chorych. Samoistna remisja występuje nawet w ok. 30% przypadków, a nawrót u ok. 20% chorych. Na podstawie opinii eksperta klinicznego prof. Krzysztofa Chojnowskiego przyjęto, iż liczba pacjentów w populacji docelowej wyniesie 10 osób.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Leczenie AHA ma dwa cele: zapobieganie krwotokom oraz wyeliminowanie inhibitora (przeciwciał upośledzających funkcję czynnika krzepnięcia VIII). Jako uzasadnienie istotności wnioskowanej technologii medycznej profesor Chojnowski (opinia w dokumentacji) podał, że eliminacja inhibitora za pomocą rytuksymabu prowadzi do normalizacji stężenia czynnika VIII i przywraca prawidłową hemostazę. Tym samym całkowicie ustępuje niebezpieczeństwo wystąpienia ciężkich krwawień.



Wnioskowana technologia nie jest zarejestrowana w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL). Rejestracja rytuksymabu w 1998 r. (EMA) obejmuje: chłoniaki nieziarnicze, przewlekłą białaczkę limfocytową, RZS, ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń.

Nie odnaleziono badań klinicznych, w których skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii rytuksymabem w skojarzeniu bądź nie, porównywano by z leczeniem wspomagającym.

Średnio na podstawie dostępnych opisów przypadków czas do uzyskania całkowitej remisji wynosił od 26 dni do 18 mies. (Tay 2009), a we wszystkich cytowanych poniżej badaniach wskazywano na osiągnięcie trwałej remisji. Ograniczeniem tej oceny jest fakt, że opisy dotyczyły niewielkiej grupy leczonych chorych, a pacjenci do nich włączeni nie wykorzystali wszystkich dostępnych obecnie w RP opcji leczenia.

Bezpieczeństwo stosowania

W dostępnej literaturze (badania Tay 2009, i Yang 2013, Sarah 2016) nie raportowano danych dotyczących bezpieczeństwa stosowanych terapii, a jedynie w pojedynczych przypadkach doszło do rozwoju gorączki podczas neutropenii i aspiracyjnego zapalenia płuc. U żadnego pacjenta nie wystąpiła neuropatia. Jeden pacjent wymagał podania krwinek czerwonych z powodu krwawień.

W przeglądzie D'Areña 2016 zaznaczono, iż leczenie rytuksymabem było dobrze tolerowane, a w badaniach włączonych do analizy nie zgłoszono żadnych powikłań infekcyjnych. W przeglądzie Bonfanti 2015 wskazano, iż we włączonych badaniach nie zaraportowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem ani infekcji. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że producent w ChPL wskazał na szereg bardzo często występujących działań niepożądanych (jak np.: zakażenia bakteryjne, wirusowe, neutropenia, nudności, gorączka, dreszcze, obniżony oz. IgG) oraz opublikowano 2 komunikaty na stronach URPL dot. stosowania tego leku. Jeden z nich wskazujący na możliwość reakcji na wlew dożylny prowadzący do zgonu zalecał stosowanie w premedykacji 100 mg metyloprednizolonu.

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. Zdaniem eksperta klinicznego prof. Chojnowskiego korzyści zdrowotne (eliminacja ryzyka krwawień zagrażających życiu) przewyższają zagrożenia związane z działaniem niepożądanym rytuksymabu, zwłaszcza jego efektem immunosupresyjnym i zwiększeniem ryzyka infekcji. Według opinii prof. Chojnowskiego skuteczność rytuksymabu w 2-giej linii leczenia nabytej hemofilii jest oceniana

wg Europejskiego rejestru chorych na ok. 50%. Skuteczność leczenia rytuksymabem jest większa, gdy lek ten jest stosowany w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi.

Konkurencyjność cenowa

W toku procesu analitycznego nie zidentyfikowano alternatywnych technologii, które można stosować we wnioskowanym wskazaniu, w sytuacji wyczerpania innych możliwych do zastosowania w tym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych. Na rynku polskim nie ma obecnie innych nierefundowanych produktów leczniczych stosowanych w celu eliminacji inhibitora czynnika VIII.

Stąd należy uznać, iż komparatorem dla wnioskowanej technologii jest najlepsza dostępna terapia wspomagająca, tj. refundowane leczenie przeciwkrwotoczne.

Dwudziestośmiodniowa terapia obejmuje podanie 32 fiolek produktu leczniczego MabThera. Cena zbytu netto analizowanego produktu leczniczego przedstawiona w zleceniu jest [REDAKTOWANO] od ceny zbytu netto oszacowanej na podstawie cen widniejących na aktualnym Obwieszczeniu MZ oraz [REDAKTOWANO] od ceny obliczonej na podstawie danych z komunikatów DGL za okres styczeń – kwiecień 2018. [REDAKTOWANO].

Oszacowany koszt brutto 28-dniowej terapii jednego pacjenta wyniesie około [REDAKTOWANO]. Koszt dla płatnika publicznego związany z refundacją wnioskowanego produktu leczniczego w okresie 28 dni wszystkim pacjentom z populacji docelowej wyniesie ok. [REDAKTOWANO] brutto.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Liczebność populacji docelowej przyjęto za opinią eksperta klinicznego – 10 osób. Czas trwania terapii przyjęto za zleceniem Ministra Zdrowia – 28 dni (koszt [REDAKTOWANO] j.w.). Nie dokonano oszacowań kosztów rocznej terapii ze względu na bardzo niskie prawdopodobieństwo prowadzenia terapii rytuksymabem w sposób przewlekły.

Należy mieć jednak na uwadze fakt, że rytuksymab może być stosowany w czasie hospitalizacji oraz w skojarzeniu z innymi lekami, co wpływa na poziom kosztów leczenia.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W zleceniu Ministra Zdrowia nie wskazano linii leczenia, w ramach której rytuksymab miałby być stosowany. Biorąc pod uwagę zalecenia przedstawione w wytycznych klinicznych oraz opinię eksperta należy uznać, iż w Polsce alternatywą dla wnioskowanej terapii stosowanej w II linii pozostaje cyklosporyna, azatiopryna, winkrystyna, mykofenolan mofetylu w monoterapii

lub w skojarzeniu z lekami stosowanymi w I linii. Powyższe leki są refundowane w Polsce we wskazaniach pozarejstryjnych, obejmujących choroby autoimmunologiczne inne niż określone w ChPL. Biorąc pod uwagę, iż nabyta hemofilia ma podłoże autoimmunologiczne można przyjąć, iż wskazanie to może obejmować również analizowany problem zdrowotny. Winkrystyna jest natomiast refundowana w ramach chemioterapii i zasadnym wydaje się przyjęcie możliwości jej zastosowania w analizowanym wskazaniu, jako wskazaniu pozarejstryjnym. Również inne leki cytotoksyczne, które są wskazane do stosowania w III linii leczenia do stosowania w skojarzeniu z cyklospryną są refundowane w Polsce w ramach chemioterapii.

Biorąc od uwagę opinię eksperta oraz wyniki badań, należy założyć, że rytuksymab mógłby być refundowany dopiero po wyczerpaniu wszystkich dostępnych terapii lub w wypadku występowania przeciwwskazań do stosowania alternatywnych terapii.

Główne argumenty decyzji

Istnieją słabe dowody naukowe wskazujące na proponowany sposób postępowania w nabytej hemofilii A, pochodzące jedynie z opisów przypadków. Według opinii eksperta, efektywność leku wynosi 50%.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr OT.422.28.2018, „MabThera (rituximab) we wskazaniu: nabyta hemofilia A – ciężki niedobór czynnika krzepnięcia VIII. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych”. Data ukończenia: 31 lipca 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Pharma AG o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Pharma AG