



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 232/2018 z dnia 3 września 2018 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,  
leku Mabthera (rituximab) we wskazaniu: zakrzepowa plamica  
małopłytkowa (ICD-10: M31.1)

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Mabthera (rituximab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, fiołki 500 mg, 4 fiołki, we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1), pod warunkiem, że oceniany lek jest najtańszym, dostępnym w Polsce, preparatem rytuksymabu.*

*Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, najtańszego produktu leczniczego zawierającego rytuksymab w ocenianym wskazaniu.*

#### Uzasadnienie

##### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Zakrzepowa plamica małopłytkowa (Thrombotic Trombocytopenic Purpura, TTP) spowodowana jest niedoborem osoczowej metaloproteiny ADAMTS13, rozkładającej wielkocząsteczkowe multimery czynnika von Willebranda. Ich nadmiar wywołuje uogólnioną zakrzepicę tętniczek i naczyń włosowatych. Większość przypadków TTP spowodowana jest obecnością autoprzeciwciał przeciwko metaloproteinie ADAMTS13, wywołujących tzw. mikroangiopatię zakrzepową z triadą objawów: małopłytkowością, niedokrwistością hemolityczną i niedokrwienym uszkodzeniem narządów., w tym mózgu i nerek. Choroba może się ograniczyć do epizodu albo nawracać. Glikokortykosteroidy (GSK), oraz plazmaferezy i podawanie świeżo mrożonego osocza zmniejszają śmiertelność z 90% (u nieleczonych) do 10-20%. W przypadkach opornych stosować można rytuksymab (RTX). Wskazania rejestracyjne produktu leczniczego Mabthera nie obejmują leczenia TTP, w związku z czym wnioskowane wskazanie stanowi wskazanie „off label”.*



### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Brak jest randomizowanych badań z grupą kontrolną, gdyż badanie STAR (ReSTART), które miało porównywać skuteczność RTX w TTP w porównaniu z placebo, zostało przerwane z powodu zbyt powolnej rekrutacji pacjentów. Dostępne są więc tylko badania obserwacyjne, przeprowadzone na podstawie rejestru pacjentów z baz medycznych (Hie 2014, Page 2016, Westwood 2017), prospektywne, oceniające skuteczność RTX w porównaniu z historycznymi grupami kontrolnymi (Scully 2011, Froissart 2012, Benhamou 2016) i badania jednoramienne (Chen 2017, Clark 2015).

Systematyczny przegląd literatury Lim 2015 wskazuje, że w przypadkach opornych na leczenie plazmaferezą (PEX) i GSK, dodanie RTX zwiększyło liczbę płytek krwi u 80% pacjentów i skróciło czas do remisji choroby.

W badaniach Benhamou 2016 oraz Westwood 2017 oceniano możliwość zmniejszenia dawki RTX z 4 infuzji po 375 mg do 2-4 dawek po 100-200 mg, ale może to powodować zwiększenie liczby nawrotów TTP. W badaniu Page 2016 wykazano, że częstość nawrotów wśród pacjentów leczonych RTX była istotnie mniejsza niż wśród pacjentów nieleczonych RTX ( $p=0,009$ ), ale wymaga to potwierdzenia w dłuższym okresie obserwacji.

W jednoramiennych badaniach Chen 2017, Clark 2015 wykazano potencjalne korzyści terapii RTX u pacjentów z ostrą TTP.

Dowody naukowe dotyczące stosowania RTX w populacji dziecięcej dotyczą wyłącznie opisów pojedynczych przypadków. Przegląd Mariani 2018 obejmuje 11 publikacji przedstawiających łącznie 26 opisów przypadków dzieci z TTP leczonych skutecznie RTX.

### Bezpieczeństwo stosowania

Zdarzenia niepożądane RTX były łagodne w stosunku do ciężkości TTP. Raportowano przypadki bólu w klatce piersiowej czasowo związane z infuzją RTX, łagodne reakcje nietolerancji, takie jak przemijające niedociśnienie, arytmia zatokowa, pokrzywka, bóle kończyn dolnych, a także infekcje. Raportowano jednak pojedyncze przypadki zgonów z powodu ciężkiego zakażenia płuc i niewydolności oddechowej, a także z powodu zakażeń grzybiczych.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego, do najczęstszych działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) raportowanych po zastosowaniu Mabthera zaliczono neutropenię, leukopenię, trombocytopenię oraz działania niepożądane związane z wlewem.

### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Korzyści zdrowotne zdecydowanie przeważają nad ryzykiem stosowania RTX.

### Konkurencyjność cenowa

*Produkty biopodobne RTX powinny znacznie obniżyć koszt leczenia.*

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

*Liczebność populacji docelowej na podstawie opinii ekspertów wynosi 10 do 127 przypadków TTP rocznie, aczkolwiek w świecie wynosi 3,7-11 przypadków/mln/rok.*

*Oszacowany koszt 4-tygodniowej terapii RTX z perspektywy płatnika publicznego wyniesie [REDACTED]. Biorąc pod uwagę ograniczenie RTX do dostępu ratunkowego, czyli stosowanie go tylko w przypadkach opornych na GSK i PEX, koszty terapii nie powinny przekroczyć [REDACTED].*

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

*W leczeniu TTP można stosować winkrystynę oraz leczenie immunosupresyjne (azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna lub mykofenolan mofetylu), ale brak jest dobrych dowodów ich skuteczności. Zgodnie z ustawową definicją, ratunkowy dostęp do technologii lekowych jest zasadny jeśli: „zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych”. W odniesieniu do TTP powinny one dotyczyć GSK i PEX z przetaczaniem świeżo mrożonego osocza.*

### **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 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.33.2018 „MabThera (rituximab) we wskazaniu: Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1)”. Data ukończenia: 29 sierpnia 2018 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Pharma AG).

**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