



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezisie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 243/2018 z dnia 10 września 2018 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,
Mabthera (rituximab) we wskazaniu: samoistna plamica
małopłytkowa (ICD- 10: D.69.3)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Mabthera (rituximab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 50 ml, we wskazaniu: samoistna plamica małopłytkowa (ICD- 10: D.69.3), 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

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) (kod ICD-10: D69.3) jest nabytym schorzeniem immunologicznym, przebiegającym z obniżeniem liczby płytek we krwi obwodowej do wartości poniżej $100 \times 10^9/l$, przy braku znanych czynników wywołujących małopłytkowość. Etiologia ITP nie jest w pełni wyjaśniona. Badania wskazują na defekt i/lub niedobór limfocytów T regulatorowych, zwiększenie wydzielania IL-17 i IL-18 oraz pobudzenie komórek Th1 i NK do wydzielania interferonu γ (INF- γ) oraz zmniejszone wytwarzanie płytek, wynikające z nieprawidłowego dojrzewania megakariocytów.

Manifestacja kliniczna ITP jest silnie zróżnicowana. Najczęściej objawia się krwawieniami o różnym nasileniu. Mogą to być krwawienia z nosa, dziąseł, obfite i przedłużające się krwawienie miesiączkowe u kobiet, wybroczyny skórne oraz zwiększona skłonność do powstawania podbiegnięć krwawych. Ze względu na ryzyko samoistnych krwawień w tym ryzyko krwawień z układu rodnego, moczowego i pokarmowego samoistna plamica małopłytkowa, zwłaszcza w postaci przewlekłej doprowadza do obniżenia jakości życia jak również



do częściowej niezdolności do pracy (zwłaszcza w zawodach wymagających wysiłku fizycznego). W przypadku krwawień do ośrodkowego układu nerwowego lub masywnego krwawienia (np. z przewodu pokarmowego), plamica jest przyczyną stanów bezpośredniego zagrożenia życia.

W leczeniu pierwszoliniowym ITP stosuje się glikokortykosteroidy, dożylnie podania immunoglobulin, a w przypadkach opornych stosuje się leki immunosupresyjne (np. cyklofosfamid, cyklosporyna), rytuksymab (zastosowanie off-label), agonistów receptorów dla trombopoetyny: romiplostim i eltrombopag oraz rozważa się leczenie chirurgiczne (splenektomię).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Według dostępnych w literaturze danych, pochodzących z randomizowanych badań klinicznych oraz opisów przypadków, stosowanie rytuksymabu we wnioskowanym wskazaniu pozwala na uzyskanie zadowalającej odpowiedzi klinicznej. Przeglądy badań klinicznych wskazują, że leczenie rytuksymabem pozwala na uzyskanie poziomu płytek powyżej $50 \times 10^9/l$ u około 50-60% leczonych pacjentów, a u 25% osiąga się 5-letni okres remisji (Patel, 2012). W populacji pediatrycznej stosowanie rytuksymabu prowadziło do uzyskania odpowiedzi klinicznej (osiągnięcia poziomu płytek powyżej $30 \times 10^9/L$) u 64,4% pacjentów (przeгляд systematyczny 14 badań z udziałem około 200 pacjentów - Liang 2012). Odsetek odpowiedzi całkowitych (osiągnięcie poziomu płytek powyżej $100 \times 10^9/L$) wyniósł około 40%. Ponadto stosowanie rytuksymabu pozwala na wzmocnienie efektu działania stosowanych w pierwszej linii leczenia glikokortykosteroidów. Wykazano, że dodanie rytuksymabu do deksametazonu, w porównaniu z deksametazonem stosowanym w monoterapii, zwiększa odsetek pacjentów, u których poziom płytek wynosi powyżej $50 \times 10^9/l$ z 36% do 63% (Zaja 2010).

Według wytycznych (Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów 2010; International Consensus Report 2010 oraz The American Society of Hematology 2011) rytuksymabu znajduje zastosowanie w II linii leczenia, natomiast leki immunosupresyjne: mykofenolan mofetilu, cyklofosfamid, azatiopryna, mogą być stosowane jedynie w przypadku braku skuteczności innych form terapii ITP.

Bezpieczeństwo stosowania

Profil działań niepożądanych rytuksymabu w związku z jego długotrwałą obecnością na rynku jest dobrze poznany. W badaniach populacji pediatrycznej, jak i osób dorosłych z ITP najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi były reakcje nadwrażliwości, świąd, pokrzywka, dreszcze i gorączka, a także zwiększenie częstości występowania infekcji wirusowych i bakteryjnych (Dai 2015, Liang 2012, Arai 2018). Według Charakterystyki

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

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Korzyści zdrowotne przeważają nad ryzykiem stosowania rytuksymabu.

Konkurencyjność cenowa

Produkty odtwórcze rytuksymabu powinny przyczynić się do obniżenia kosztu leczenia. Leczenie rytuksymabem jest tańsze niż stosowanie romiplostymu, używanego w II linii leczenia ITP.

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

Dane przedstawiane przez eksperta klinicznego (Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej) odnoszą się do pediatrycznej populacji pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną i uniemożliwiają przeprowadzenie oszacowania liczebności pełnej populacji pacjentów (dorosłych i pediatrycznych). Z tego względu oszacowanie wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją produktu Mabthera we wnioskowanym wskazaniu nie jest możliwe.

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

Wskazane w wytycznych oraz przez eksperta technologie zalecane w leczeniu ITP, pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, tj. leczenie operacyjne - splenektomia, eltrombopag i romiplostym są, z wyjątkiem romiplostymu, technologiami aktualnie refundowanymi. 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 związku z powyższym, technologią alternatywną dla rytuksymabu jest romiplostym.

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.422.36.2018, „Mabthera (rituximab) we wskazaniu: samoistna plamica małopłytkowa (ICD-10: D.69.3). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych”, data ukończenia: 05.09.2018 r.