



Opinia nr 40/2018
z dnia 11 września 2018 r.
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku
MabThera (rituximab) we wskazaniu: samoistna plamica
małopłytkowa (ICD-10: D.69.3)
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 2018 poz. 1510 z późn. zm.) **pozytywnie opiniuje** zasadność finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rituximab) we wskazaniu: samoistna plamica małopłytkowa (ICD-10: D.69.3), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego MabThera (rituximab) we wskazaniu: samoistna plamica małopłytkowa (ICD10: D69.3).

Wytyczne kliniczne umiejscawiają ocenianą technologię w panelu leków zalecanych do stosowania u pacjentów z samoistną plamicą małopłytkową.

W ramach oceny skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w odniesieniu do populacji pediatrycznej wykorzystano badanie RCT Dai 2015, oceniające skuteczność rytuksymabu (RTX) u pacjentów z oporną ITP oraz przegląd systematyczny Liang 2012 dotyczący stosowania RTX u pacjentów z pierwotnym lub wtórnym ITP (Liang 2012). Wyniki badania Dai 2015 wskazują, że odsetek odpowiedzi na leczenie był wyższy w grupie pacjentów stosujących rytuksymab w porównaniu do pacjentów otrzymujących winkrystynę. Ponadto ilość nawrotów w grupie pacjentów stosujących RXT w porównaniu do pacjentów otrzymujących winkrystynę był istotnie niższy. Natomiast wyniki przeglądu systematycznego Liang 2012 wykazały, że łączny odsetek odpowiedzi na leczenie RXT wyniósł 68%, a odsetek odpowiedzi całkowitych wyniósł 39%.

W przypadku populacji pacjentów dorosłych autorzy przeglądu systematycznego Arai 2018 wskazują, że skojarzonych terapii z rytuksymabem wiązało się ze znacznie lepszą długotrwałą odpowiedzią w porównaniu z konwencjonalnymi terapiami.



Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rituximab) we wskazaniu: samoistna plamica małopłytkowa (ICD-10: D.69.3), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 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

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna/samoistna plamica małopłytkowa (ITP – ang. *Immune/Idiopathic Thrombocytopenic Purpura*) (kod ICD-10: D69.3) jest nabytym schorzeniem immunologicznym, przebiegającym z izolowanym obniżeniem liczby płytek we krwi obwodowej do wartości poniżej $100 \times 10^9/l$, przy braku znanych czynników wywołujących małopłytkowość i/lub zaburzeń przebiegających z małopłytkowością. Jeszcze do niedawna skrót ITP oznaczał „idiopatyczną plamicę małopłytkową”, ale aktualna wiedza dotycząca immunologicznego tła choroby, jak również brak lub jedynie minimalne objawy skazy krwotocznej obserwowane w większości przypadków, doprowadziły do zrewidowania terminologii.

Klasyfikacja pierwotnej małopłytkowości immunologicznej wyróżnia następujące postaci choroby:

- nowo rozpoznana ITP: określenie dla wszystkich przypadków choroby w pierwszych 3 miesiącach po rozpoznaniu,
- przetrwała ITP: w przypadku stwierdzenia u chorego utrzymującej się małopłytkowości między 3 a 12 miesiącem od rozpoznania, obejmuje pacjentów, u których nie doszło do samoczynnego ustąpienia choroby lub brak jest całkowitej odpowiedzi na zastosowaną terapię,
- przewlekła ITP: małopłytkowość utrzymuje się ponad 12 miesięcy.

Roczna zachorowalność na ITP w Polsce oceniona na podstawie ankiety PLATE wynosi 3,5/100 000, co jest porównywalne z badaniami przeprowadzonymi w Danii. Zachorowalność ta okazała się dwukrotnie większa niż w Anglii.

Celem leczenia jest zabezpieczenie chorego przed niebezpiecznym krwawieniem poprzez uzyskanie hemostatycznie sprawnej liczby płytek krwi. Cel ten powinien być realizowany przy jak najmniejszej toksyczności leczenia. Należy również dążyć do zapewnienia pacjentowi normalnej jakości życia oraz umożliwienia wykonywania pracy zawodowej i trybu życia zgodnego z jego preferencjami, bez narażenia na niebezpieczne krwawienia.

Naturalny przebieg ITP u dorosłych jest zmienny i nieprzewidywalny. U osób dorosłych, znacznie rzadziej niż u dzieci zdarzają się samoistne remisje. W prospektywnej obserwacji 60-miesięcznej 245 nowo zdiagnozowanych chorych, z których 45 pozostawało bez leczenia, remisja wystąpiła u 5 osób. Retrospektywne badanie obejmujące 178 chorych (średni wiek 72 lata) na ciężką lub umiarkowaną postać ITP wykazało, że u 5,5% spośród 51% chorych, których nie leczono, wystąpiła remisja (liczba płytek $>150\ 000/\mu l$) w czasie średnio 43 miesięcy, a u 87% nieleczonych chorych liczba płytek utrzymywała się na poziomie $>50\ 000/\mu l$, bez objawów krwotocznych. Z innych badań wynika, że do samoistnej remisji doszło u 9% spośród 208 dorosłych chorych na ITP, poddanych długotrwałej obserwacji.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z opinią eksperta oraz odnalezionymi wytycznymi klinicznymi główną alternatywą dla rytuksymabu (RTX) stosowanego w II linii leczenia jest stosowanie leków z grupy agonistów TPO-R: eltrombopagu oraz romiplostimu. Ponadto wskazują się także na możliwość wykonania splenektomii (leczenie chirurgiczne).

W związku z faktem, iż splenektomia znajduje się na wykazie świadczeń gwarantowanych, a eltrombopag (Revolade) jest refundowany w ramach programu lekowego, nie mogą one stanowić komparatora dla rytuksymabu, ze względu na fakt, iż zgodnie z art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, minister właściwy do spraw zdrowia może wydać zgodę na pokrycie kosztów leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, o ile zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. W związku z powyższym za komparator dla wnioskowanej technologii przyjęto romiplostim.

Romiplostim (produkt leczniczy Nplate) jest zarejestrowany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych zawiera rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20), enzym stosowany do zwiększenia dyspersji i absorpcji jednocześnie podawanych podskórnie substancji. Rytuksymab (RTX) 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 niezłośliwych (NHL);
- przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL);
- reumatoidalnego zapalenia stawów;
- ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń i mikroskopowego zapalenia naczyń.

Wnioskowane wskazanie – „samoistna plamica małopłytkowa“ 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 włączono badania:

- Dai 2015 – prospektywne, randomizowane badanie kliniczne (RCT) z grupą kontrolną. Do badania włączono 50 pacjentów pediatrycznych z oporną samoistną plamicą małopłytkową, w tym 26 pacjentów leczono rytuksymabem oraz 24 pacjentów winkrystyną (grupa badana). Nie wskazano okresu obserwacji. Jakość badania została oceniona na 1/5 pkt wg skali Jadad.
- Liang 2012 – przegląd systematyczny opisów przypadków. Celem przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania RTX u pacjentów pediatrycznych z ITP. Do przeglądu włączono 17 serii przypadków, 12 opisów przypadku i jedno obserwacyjne badanie (łącznie w 30 badaniach opisano 370 pacjentów). W 18 badaniach włączono więcej niż 5 pacjentów. Nie wskazano okresu obserwacji.
- Arai 2018 – przegląd systematyczny, obejmujący 21 badań RCT. Do przeglądu włączono łącznie 1 898 pacjentów powyżej 16 r.ż. z nowo zdiagnozowaną pierwotną ITP. Celem przeglądu było ustalenie hierarchii skuteczności i bezpieczeństwa leczenia nowo zdiagnozowanych dorosłych pacjentów z ITP według wartości SUCRA (*ang. surface under the cumulative ranking curve*), gdzie 100% oznacza, że dana forma leczenia jest najlepsza albo posiada najmniejsze ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, natomiast 0% oznacza, że dana forma leczenia jest

najgorsza albo posiada największe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Nie wskazano okresu obserwacji.

Skuteczność

Populacja pediatryczna

Badanie RCT Dai 2015 wykazało, że odsetek odpowiedzi całkowita i częściowa była istotnie wyższa w grupie pacjentów stosujących RTX w porównaniu do pacjentów otrzymujących winkrystynę (69,2% vs 37,5%; $p < 0,01$). Ilość nawrotów w grupie pacjentów stosujących RTX w porównaniu do pacjentów otrzymujących winkrystynę był istotnie statystycznie niższy (22,2% vs 55,6%, $p < 0,05$).

Wyniki badania Liang 2012 wykazały:

- łączny odsetek odpowiedzi na leczenie RTX wyniósł 68% (95%CI, 58% - 77%);
- łączny odsetek odpowiedzi całkowitych na leczenie RTX wyniósł 39% (95%CI, 30% - 49%);
- mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie RTX wyniosła 3 tygodnie (IRQ, *ang. interrupt reques*, 1 – 3,6 tygodni);
- mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie RTX wyniosła 12,8 miesiąca (IRQ 4,5 – 25,1 miesiąca).

Populacja pacjentów dorosłych

W ramach badania Arai 2018 stwierdzono znacznie lepszą długotrwałą odpowiedź w ramieniu rhTPO: ludzka rekombinowana trombopoetyna + deksametazon (wartość SUCRA: 97,1%) i RTX + deksametazon (wartość SUCRA: 81,3%) w porównaniu z konwencjonalnymi terapiami - monoterapia prednizolonem (wartość SUCRA: 41,5%) i deksametazonem (wartość SUCRA: 56,2%). Ponadto schemat leczenia rhTPO + deksametazon (wartość SUCRA: 82,4%) i rhTPO+ prednizolon (wartość SUCRA: 98,8%) poprawiały wczesną ogólną odpowiedź w porównaniu do poniższych schematów leczenia prednizolonem (PSL), deksametazonem (Dex) i rytuksymabem (RTX):

- RTX+Dex+PSL – wartość SUCRA: 74,7%;
- HP: substancje zwalczające *Helicobacter pylori* +/-PSL - wartość SUCRA: 59,3%;
- RTX+Dex - wartość SUCRA: 54,3%;
- Dex - wartość SUCRA: 49,3%;
- PSL - wartość SUCRA: 31,1%.

Bezpieczeństwo

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa ocenianej technologii w badaniu Dai 2015 wykazały, że zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie pacjentów stosujących RTX w porównaniu do pacjentów otrzymujących winkrystynę (11,5% vs 8,3%), jednak różnica była niestotna statystycznie. Odnotowano 3 przypadki działań niepożądanych w grupie leczonej RTX (łagodna wysypka i dwa przypadki nieprawidłowej czynności wątroby i nerek) i dwa przypadki nieprawidłowej czynności wątroby i nerek w grupie pacjentów leczonych winkrystyną.

W ramach przeglądu systematycznego Liang 2012 odnotowano 108 działań niepożądanych związanych z stosowaniem RTX wśród 91 pacjentów pediatrycznych:

- najczęstsze działania niepożądane: łagodna reakcja alergiczna, świąd, pokrzywka, dreszcze i gorączka;
- najcięższe działania niepożądane: infekcja wirusowa, infekcja wklucia centralnego, choroba posurowicza, enterowirusowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, niedociśnienie,

zmiany obrazowane przez MRI istoty białej, przejściowa neutropenia, zapalenie płuc, pierwotny niedobór odporności, natychmiastowa reakcja nadwrażliwości.

Wyniki 16 badań włączonych do przeglądu Arai 2018 wykazały, że:

- najniższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla deksametazonu (wartość SUCRA: 69,3%);
- najwyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla terapii łączonej: rytuksymab i prednizolon (wartość SUCRA: 19,3%);
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych była niższa w grupie pacjentów stosujących deksametazon w porównaniu do grupy stosujących terapię łączoną: rytuksymab i prednizolon (Dex 4,1% vs. RTX+PSL 6,0%).

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.

Natomiast do często występujących działań niepożądanych należą: posocznica, zapalenie płuc, infekcje z gorączką, półpasiec, zakażenia układu oddechowego, zakażenia grzybicze, zakażenia o nieznannej etiologii, ostre zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych, wirusowe zapalenie wątroby typu B, niedokrwistość, niedokrwistość aplastyczna, granulocytopenia, nadwrażliwość, hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, zwiększenie LDH, hipokalcemia, parestezje, osłabienie czucia, pobudzenie, bezsenność, rozszerzenie naczyń, zawroty głowy, niepokój, zaburzenia łzawienia, zapalenie spojówek, zawał serca, arytmia, migotanie przedsionków, tachykardia, zaburzenia serca, nadciśnienie, hipotonia ortostatyczna, niskie ciśnienie, skurcz oskrzeli, choroby układu oddechowego, ból w klatce piersiowej, duszność, wzmożony kaszel, nieżyt nosa, wymioty, biegunka, ból brzucha, zaburzenia połykania, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, dyspepsja, jądłowstręt, podrażnienie gardła, pokrzywka, potliwość, poty nocne, choroby skóry, wzmożone napięcie mięśniowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, ból pleców, ból szyi, ból w obrębie guza, zaczerwienienie, złe samopoczucie, zespół przeziębienia, zmęczenie, dreszcze, niewydolność wielonarządowa.

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.

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących rytuksymabu na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency – EMA).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu MabThera (rytuksymab) w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych dotyczy wskazania: samoistna plamica małopłytkowa (ICD-10: D.69.3), 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.

Zdaniem eksperta klinicznego korzyści zdrowotne związane z zastosowaniem leku MabThera u chorych z rozpoznaniem samoistnej plamicy małopłytkowej są większe niż ryzyko stosowania.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem analizy jest fakt, iż nie odnaleziono badań klinicznych i obserwacyjnych, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rytuksymabu ze zidentyfikowanym komparatorem w analizowanym wskazaniu.

Dodatkowo na niepewność powyższych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- włączone do analizy badanie RCT Dai 2015 jest badaniem o niskiej jakości – nie przedstawiono opisu metody randomizacji, informacji o zaślepieniu badania oraz informacji o utracie pacjentów z badania;
- przegląd systematyczny Liang 2012 obejmuje 30 badań, z czego 29 to serie przypadków i opisy przypadków, nisko klasyfikowane w hierarchii dowodów naukowych;
- przegląd systematyczny Arai 2018 nie dotyczył agonistów receptora trombopoetyny (TPO-RA) oraz dotyczył tylko dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną pierwotną ITP.

Efektywność technologii alternatywnych

W ramach oceny skuteczność technologii alternatywnej (romiplostim - Nplate) przedstawiono wyniki dwóch przeglądów systematycznych:

- w odniesieniu do populacji pacjentów dorosłych – przegląd Cines 2017 obejmujący 13 badań: 4 badania RCT, 7 badań jednoramiennych, 2 otwarte badania przedłużonej fazy; do analizy

włączono 1111 pacjentów, z czego 978 otrzymywało tylko romiplostym, 65 wyłącznie placebo lub opiekę standardową (SOC – ang. standard of care), a 68 otrzymywało placebo/SOC w fazie podstawowej i romiplostym w fazie przedłużonej;

- w odniesieniu do populacji pediatrycznej – przegląd Youping Li 2017 do którego włączono 5 badań RCT z grupą kontrolną (261 pacjentów).

Wyniki przeglądu systematycznego Cines 2017 wskazują, że w grupie romiplostymu uzyskano odpowiedź na leczenie u 82% pacjentów po splenektomii oraz 91% bez splenektomii. Trwałą odpowiedź (utrzymywanie liczby płytek $\geq 50 \times 10^9/L$ przez 9 z 12 tyg., bez terapii ratunkowej w ciągu 4 tyg.) wśród leczonych romiplostymem odnotowano u 68% po splenektomii oraz u 80% bez splenektomii.

W ramach randomizowanych badań klinicznych (włączonych do przeglądu Cines 2017) porównujących romiplostym (ROM) z placebo wykazano, że stosowanie romiplostymu jest skuteczniejsze w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- trwała odpowiedź płytkowa (ROM 50% vs. PLC 2%),
- ogólna odpowiedź płytkowa (ROM 83% vs. PLC 7%),
- wymóg doraźnego leczenia ratunkowe (ROM 23% vs. PLC 60%),
- trwała odpowiedź i stała dawka (ROM 41% vs. PLC 0%),
- ogólna częstość zastosowania splenektomii (ROM 8,9% vs. PLC 36,4%),
- ogólna częstość występowania niepowodzenia leczenia (ROM 11,5% vs. PLC 29,9%),
- liczba tygodni z odpowiedzią płytkową (ROM 11 vs. PLC 0),
- częstość występowania objawów krwawienia (ROM 72,7% vs. PLC 100%).

W przypadku populacji pediatrycznej autorzy przeglądu systematycznego Youping Li 2017 wskazują, że agoniści receptora dla trombopoetyny mogą poprawiać trwałą i całkowitą odpowiedź płytkową u pacjentów pediatrycznych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną w porównaniu z placebo.

W ramach randomizowanych badań klinicznych (włączonych do przeglądu Youping Li 2017) porównujących romiplostym z placebo wykazano, że stosowanie romiplostymu jest skuteczniejsze w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- długotrwała odpowiedź płytkowa (ROM 52% vs. PLC 10%),
- całkowita odpowiedź płytkowa (ponad pięciokrotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej odpowiedzi płytkowej; RR=5,05; 95%CI: 2,21; 11,53).

Ocena konkurencyjności cenowej

Informacje kosztowe dla komparatora zaczerpnięto z analizy weryfikacyjnej (AWA) oraz opracowań odnoszących się do leku Nplate (romiplostym). W przypadku wnioskowanej interwencji dane kosztowe zaczerpnięto z omawianego zlecenia.

Koszt 4-tygodniowej terapii produktem MabThera (rytuksymab), fiołka á 500 mg (zgodnie z wnioskiem) wynosi [REDACTED]

Natomiast koszt terapii lekiem Nplate (romiplostym):

- przy uwzględnieniu ceny zbytu netto z AWA wynosi:
 - o koszt cyklu - [REDACTED];
 - o koszt miesięcznej terapii - [REDACTED];

- koszt 3-miesięcznej terapii – [REDACTED];
- koszt rocznej terapii – [REDACTED];
- koszt przedstawiony w opracowaniu w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych Nplate (romiplostym) we wskazaniu: pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ICD10: D69.3) (OT.422.13.2017):
 - koszt cyklu - [REDACTED];
 - koszt 3 cykli – [REDACTED].

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

Dane przedstawiane przez eksperta klinicznego odnoszą się do pediatrycznej populacji pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną i uniemożliwiają przeprowadzenie oszacowania liczebności pełnej populacji pacjentów (dorosłych i pediatrycznych). W związku z powyższym 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 3 wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się do stosowania rytuksymabu u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną:

- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) 2010, Polska;
- International Consensus Report (ICR) 2010;
- The American Society of Hematology (ASH) 2011, USA.

Wszystkie wytyczne rekomendują stosowanie rytuksymabu w II linii leczenia u pacjentów ze stwierdzoną opornością na aktywne leczenie standardowe i leczenie ratunkowe, a także zalecają stosowanie agonistów TPO-R (eltrombopag, romiplostym) oraz leczenie chirurgiczne – splenektomia.

Polskie wytyczne, w przypadku braku skuteczności innych form terapii ITP, wskazują rozważenie zastosowania leków immunosupresyjnych: mykofenolan mofetilu, cyklofosfamidu, azatiopryny. Natomiast w ramach leczenia ratunkowego, PTHiT zaleca stosowanie wysokich dawek GKS w terapii skojarzonej z IVIG, transfuzję płytek krwi, a także: anty-D, alkaloidy Vinca, leki antyfibrynolityczne w skojarzeniu z terapią I linii, splenektomię lub koncentrat rekombinowanego czynnika VIIa.

International Consensus Report (ICR 2010) rekomenduje u pacjentów z przeciwwskazaniami do zabiegu splenektomii zastosowanie, oprócz rytuksymabu oraz agonistów TPO-R (eltrombopag, romiplostym), azatiopryny, cyklosporyny A, cyklofosfamidu, danazolu, dapson, mykofenolanu mofetylu, alkaloidów vinca.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 05.08.2018 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.1755.2018.2.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego MabThera (rituximab) we wskazaniu: samoistna plamica małopłytkowa, 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 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 oraz raportu nr OT.422.36.2018 MabThera (rituximab) we wskazaniu: samoistna plamica małopłytkowa. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.