



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 27/2020 z dnia 10 lutego 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu ciepłego (ICD-10: D59.1)

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku MabThera (rytuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, ampułka 500 mg, we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu ciepłego (ICD-10: D59.1).*

#### Uzasadnienie

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

*Niedokrwistość autoimmunohemolityczna (ang. autoimmune hemolytic anemia, AIHA) jest niedokrwistością nabytą wywołaną przez autoprzeciwciała działające przeciwko własnym erytrocytom. AIHA może mieć charakter idiopatyczny lub wtórny, może być wywołana przez przeciwciała typu ciepłego lub zimnego. Przeciwciała typu ciepłego należą najczęściej do klasy IgG, z powierzchnią erytrocytów optymalnie wiążą się temperaturze 37°C. Niedokrwistość autoimmunohemolityczna jest chorobą rzadką, dla której oszacowany współczynnik zapadalności wynosi 0,8-3/100 000 u dorosłych i 0,2-0,4/100 000 dla niemowląt i dzieci. Jest to poważna i często zagrażająca życiu choroba, ze śmiertelnością sięgającą nawet 11% w populacji dorosłych chorych (Niss 2018). Niedokrwistość autoimmunohemolityczna z przeciwciałami typu ciepłego (wAIHA) stanowi około 65-70% (Despotovic 2018) i 80% (Szczeklik 2018) AIHA.*

*Wnioskowana terapia dotyczy pacjenta, u którego w przebiegu dotychczasowego leczenia stosowano pulsy metyloprednizolonu, natomiast Endoxan (cyklofosfamid) nie był stosowany ze względu na bardzo poważny stan pacjenta (bezpośrednie zagrożenie życia).*



### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Odnaleziono jedną metaanalizę oceniającą skuteczność i bezpieczeństwo rytuksymabu w autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej (AIHA) – Reynaud 2015 oraz retrospektywne badania Yilmaz 2019 i Laribi 2016.

Do metaanalizy jedenaście badań (10 obserwacyjnych i jedno eksperymentalne) z udziałem 154 pacjentów dostarczyło dane dotyczące wAIHA. W populacji chorych na wAIHA całkowity współczynnik odpowiedzi (ORR) na leczenie rytuksymabem wyniósł 79% (60-90%), natomiast całkowita odpowiedź (CR) na leczenie wyniosła 42% (27-58%). W badaniu nie przedstawiono analizy w podziale na pierwotną i wtórną wAIHA.

W badaniu retrospektywnym jednośrodkowym (Laribi 2016) obejmującym starszych pacjentów (mediana 78 lat, zakres 65-91 lat) z pierwotną (N=16) i wtórną (N=7) niedokrwistością autoimmunohemolityczną z obecnością przeciwciał typu ciepłego (wAIHA), całkowity współczynnik odpowiedzi (overall response rate, ORR) wyniósł 86,9% pacjentów, z czego odpowiedź całkowitą (CR) osiągnięto u 39,1% pacjentów, a odpowiedź częściową (PR) u 47,8% pacjentów. Mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 87 miesięcy. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) osiągnięto u 89% (81,5-89%) pacjentów w pierwszym roku i 72% (58-72%) pacjentów w 2 roku obserwacji. Mediana OS u pacjentów z odpowiedzią całkowitą nie była możliwa do oszacowania, mediana OS u pacjentów z odpowiedzią częściową wyniosła 67 miesięcy.

W wytycznych BSH 2016 oraz FICG 2019, opisujących postępowanie w idiopatycznej wAIHA, rytuksymab jest wskazany jako jedyna terapia drugiej linii leczenia. W odniesieniu do wtórnej wAIHA, w wytycznych BSH 2017 oraz FICG 2019 – Jager 2019, zaznacza się konieczność leczenia aktywnej podstawowej jednostki chorobowej i indywidualnego podejścia do terapii każdego pacjenta. W przypadku gdy choroba podstawowa nie wymaga leczenia, wskazane jest postępowanie zgodne z wytycznymi dla idiopatycznej wAIHA.

Produkt leczniczy MabThera w 2019 r. był przedmiotem oceny Agencji w innym wskazaniu mieszczącym się w obrębie rozpoznania D59.1 – Inne niedokrwistości autoimmunohemolityczne, tj. we wskazaniu niedokrwistość

autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu zimnego (ICD-10: D59.1). Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej w ramach RDTL za zasadne (Opinia Prezesa Agencji nr 107/2019 i Opinia RP nr 387/2019, nr w BIP 265/2019).

### Bezpieczeństwo stosowania

Leczenie rytuksymabem jest dobrze tolerowane. Do najczęstszych 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.

#### 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.

#### Konkurencyjność cenowa

Koszt brutto wnioskowanej miesięcznej terapii (MabThera) wyniesie: [REDACTED] zł., a koszt brutto miesięcznej terapii przy zastosowaniu leków biopodobnych Blitzima i Riximyo, zawierających taką samą dawkę rytuksymabu co interwencja wnioskowana, wynosi odpowiednio 12 089,80 zł oraz 10 875,08 zł.

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

Przy uwzględnieniu ceny leku podanej we wniosku RDTL koszty brutto ponoszone przez płatnika publicznego przy założeniu maksymalnej liczebności populacji (36 pacjentów rocznie) mogą wynieść [REDACTED]. Jednak przyjęta do oszacowania populacja jest szersza niż populacja docelową dla rytuksymabu stosowanego w ramach RDTL we wnioskowanym wskazaniu.

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

Na podstawie wytycznych klinicznych stwierdzono, że brak jest alternatywnej, aktywnej terapii dla stosowania rytuksymabu po wykorzystaniu refundowanych opcji terapeutycznych.

#### Uwaga Rady

Rada stoi na stanowisku, iż należałoby rozważyć utworzenie programu lekowego dla pacjentów ze stosowaniem rytuksymabu w anemii autoimmunohemolitycznej, u których terapia konwencjonalna jest nieskuteczna, z uwzględnieniem konkurencji cenowej wszystkich dostępnych preparatów rytuksymabu.

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko 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 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych nr: OT.422.3.2020 „MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu ciepłego (ICD-10: D59.1)”. Data ukończenia: 5 lutego 2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Roche Polska Sp. z o.o).*

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Roche Polska Sp. z o.o 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 r., 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 2018 r., poz. 419).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Roche Polska Sp. z o.o.