

Opinia nr 14/2020

z dnia 12 lutego 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu ciepłego (ICD-10: D59.1) 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 2019 poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu ciepłego (ICD-10: D59.1), 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: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu ciepłego (wAIHA, ang. *warm autoimmune hemolytic anemia*).

W ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii lekowej odnaleziono 1 przegląd systematyczny z metaanalizą (Reynaud 2015) oraz 2 retrospektywne badania jednoramienne (opublikowane po dacie przeprowadzenia przeglądu Reynaud 2015: Laribi 2016 i Yilmaz 2019) gdzie odniesiono się do zastosowania rytuksymabu w leczeniu niedokrwistość autoimmunohemolitycznej z obecnością przeciwciał typu ciepłego.

Zgodnie z wynikami metaanalizy Reynaud 2015 w populacji chorych na wAIHA całkowity wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR) wyniósł 79%, z czego u 42% pacjentów odnotowano całkowitą odpowiedź. Zdaniem autorów metaanalizy rytuksymab wydaje się być skuteczną terapią w leczeniu niedokrwistości autoimmunohemolitycznej.

W badaniu Laribi 2016 mediana przeżycia całkowitego (OS) u pacjentów, u których odnotowano częściową odpowiedź (47,8% pacjentów) wyniosła 67 miesięcy.

W badaniu Yilmaz 2019 w okresie follow-up u 43,3% pacjentów poddanych terapii I linii nastąpił nawrót choroby. Spośród tych pacjentów u 7 zastosowano rytuksymab uzyskując ORR u 85% pacjentów (w tym u 42,5% całkowitą odpowiedź na leczenie).

W meta-analizie Reynaud 2015 bezpieczeństwo rytuksymabu w leczeniu AIHA zostało określone na podstawie 19 badań obejmujących pacjentów zarówno z typem ciepłym i zimnym AIHA. Raportowano 38 zdarzeń niepożądanych u 364 pacjentów, ogólny wskaźnik zdarzeń niepożądanych wyniósł 14%.

W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym Laribi 2016 obejmującym pacjentów z pierwotną i wtórną wAIHA (N=23) leczenie było dobrze tolerowane. Zaobserwowano 2 przypadki infekcji dolnych dróg moczowych, 1 przypadek hypogammaglobulinemii i 2 łagodne zdarzenia niepożądane związane z infuzją. Odnotowano 1 zgon (przed rozpoczęciem drugiej tury leczenia).

Powyższe wyniki wskazują na skuteczność wnioskowanej technologii oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa, natomiast należy mieć na uwadze, że większość badań na których opierają się powyższe wyniki to badania jednoramienne. W odniesieniu do skuteczności 1 badanie włączone do metaanalizy Reynaud 2015 to badanie RCT, natomiast odnosi się ono do 1 linii leczenia, co nie jest spójne z populacją wskazaną w zleceniu Ministra Zdrowia.

Wytyczne kliniczne odnoszące się do leczenia wAIHA rekomendują zastosowanie rytuksymabu we wnioskowanym wskazaniu.

Mając na uwadze możliwość zastosowania leków biopodobnych zawierających rytuksymab, w omawianym przypadku, powinien zostać uwzględniony najtańszy dostępny produkt leczniczy.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu ciepłego (ICD-10: D59.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, 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 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

ICD-10: D59.1 – Inne niedokrwistości autoimmunohemolityczne

Niedokrwistość autoimmunohemolityczna (ang. *autoimmune hemolytic anemia*, AIHA) jest niedokrwistością nabytą wywołaną przez autoprzeciwciała działające przeciwko własnym erytrocytom.

Niedokrwistość hemolityczna może mieć charakter idiopatyczny lub wtórny oraz może być wywołana przez przeciwciała typu ciepłego lub zimnego. Przeciwciała typu ciepłego należą najczęściej do klasy IgG, które z powierzchnią erytrocytów optymalnie wiążą się temperaturze 37°C.

Niedokrwistość autoimmunohemolityczna z przeciwciałami typu ciepłego (ang. *warm autoimmune hemolytic anemia*, wAIHA) jest najczęstszą formą autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej. Przeciwciała pierwotne są przyczyną około 50% wAIHA, w pozostałych przypadkach przeciwciała powstają wtórnie w przebiegu:

- chorób układowych tkanki łącznej (np. SLE);
- zakażeń lub stosowania leków (m.in. cefalosporyn, metylodopy, analogów puryn);

- limfoproliferacji (np. przewlekła białaczka limfocytowa);
- niedoborów odporności (np. CVID);
- po przeszczepieniu narządu i po alotransplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych (jeśli istnieje niezgodność grup krwi między dawcą a biorcą);
- po przetoczeniu KKCz (w trakcie lub w krótkim czasie po aloimmunizacji – następuje nasilenie niedokrwistości w wyniku rozpadu własnych krwinek biorcy).

Objawy zależą od miana przeciwciał: jeśli jest małe, chorzy zwykle nie mają objawów podmiotowych, nawet gdy występuje niewielka niedokrwistość. W ciężkiej niedokrwistości występują objawy niedotlenienia tkanek. Jeśli leczenie nie zostanie natychmiast podjęte, może dojść do zgonu wskutek obrzęku płuc, zawału serca lub ciężkich zaburzeń rytmu serca. Jest to poważna i często zagrażająca życiu choroba, ze śmiertelnością sięgająca nawet 11% w populacji dorosłych chorych (Niss 2018).

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. Niedokrwistość autoimmunohemolityczna z przeciwciałami typu ciepłego stanowi około 65-70% (Despotovic 2018) i 80% (Szczeklik 2018) AIHA. Nie odnaleziono informacji na temat epidemiologii wAIHA w populacji polskiej.

Alternatywne technologie medyczne

We wszystkich odnalezionych wytycznych rytuksymab, jest wymieniany jako lek drugiej linii leczenia u pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub wystąpił nawrotu choroby, zarówno w przypadku wAIHA o charakterze idiopatycznym jak i wtórnym.

Zgodnie z polskimi wytycznymi „Praktyka Hematologiczna 2015” oprócz ocenianej technologii wnioskowanej w leczeniu opornego wAIHA wymieniono leki: cyklofosamid, azatioprynę, danazol, cyklosporynę oraz dożylnie immunoglobuliny; zabieg splenektomii; podawanie koncentratu krwinek czerwonych, metodę plazmaferezy (metoda wykorzystywana wyjątkowo). Nie odniesiono się jednak do linii leczenia, w których powinny zostać zastosowane poszczególne terapie. W międzynarodowym konsensusie FIGO – Jager 2019 wśród terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia wymieniono niską dawkę prednizolonu, danazol i bortezomib, z zastrzeżeniem, że terapie te posiadają słabe dowody naukowe lub mogą cechować się dużą toksycznością.

Większość powyżej wymienionych świadczeń jest refundowana przez płatnika publicznego.

Z danych NFZ za lata 2017-2019 wynika również, że terapie nie mające wskazania refundacyjnego, w którym zawiera się oceniane wskazanie, mogą być zrefundowane u pacjentów z rozpoznaniem D59.1: danazol jest refundowany w ramach refundacji aptecznej, a bortezomib w ramach świadczenia substancje czynne w chemioterapii w trybie jednodniowym z zakresem skojarzonym. Refundacja wspomnianych substancji może wynikać z leczenia choroby podstawowej, będącej przyczyną wtórnej niedokrwistości hemolitycznej, jednakże brak jest danych na ten temat oraz brak jest danych, czy wnioski RDTL będący przedmiotem oceny dotyczą wtórnej niedokrwistości.

Danazol i bortezomib wydają się nie stanowić komparatora dla rytuksymabu stosowanego w ramach RDTL pod względem celu terapeutycznego i ich usytuowania w ścieżce terapeutycznej względem rytuksymabu.

Uwzględniając powyższe oraz fakt, że pozostałe terapie w wytycznych FIGO-Jager 2019 oraz BSH 2017 są wskazywane jako dalsza linia leczenia należy stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy MabThera (rytuksymab) zawiera koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji w ampułkach á 500 mg.

Rytuksymab (RTX) wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B.

Antygen CD20 występuje zarówno na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest złączany z jej powierzchnią. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała. Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i pośrednio uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.

Produkt leczniczy Mabthera jest zarejestrowany do stosowania u pacjentów dorosłych we wskazaniach:

- chłoniaki nieziarnicze;
- przewlekła białaczka limfocytowa;
- reumatoidalne zapalenie stawów;
- ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń;
- pęcherzyca zwykła.

Produkt leczniczy nie jest zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu (niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu ciepłego (ICD-10: D59.1)), 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

W wyniku przeprowadzonego przeglądu dowodów naukowych odnaleziono:

- 1 przegląd systematyczny z metaanalizą:
 - Reynaud 2015 – celem przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu w autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej. Do analizy włączono 21 badań z czego 11 dotyczyło wAIHA (10 obserwacyjnych oraz 1 eksperymentalne), w których uczestniczyło 154 pacjentów. Do meta-analizy włączono jedno badanie randomizowane z grupą kontrolną (RCT, ang. *randomized controlled trial*) Birgens 2013 (zastosowanie w I linii leczenia) oraz 7 badań prospektywnych: Quartier 2001 (N=5), Trape 2003 (N=5), Zaja 2003 (N=4), Zecca 2003 (N=10), D’Arena 2007 (N=10), Ansari 2011 (N=5), Barcellini 2013 (N=18) oraz 3 badania retrospektywne: Narat 2005 (N=6), Bussone 2008 (N=27) i Maung 2013 (N=34).
- Jednoramienne badania retrospektywne:
 - Laribi 2016 – badanie obejmowało pacjentów z pierwotną (N=16) i wtórną (N=7) niedokrwistością autoimmunohemolityczną z obecnością przeciwciał typu ciepłego (wAIHA). Mediana okresu obserwacji wyniosła 31 miesięcy (maksymalny okres obserwacji wyniósł blisko 90 miesięcy). Odpowiedź na leczenie oceniano w 2. miesiącu okresu obserwacji;

- Yılmaz 2019 – badanie obejmowało 60 pacjentów z pierwotną (N=44) i wtórną (N=16) niedokrwistością autoimmunohemolityczną z obecnością przeciwciał typu ciepłego; okres obserwacji: 36 miesięcy (zakres: 12-132 m-ce. W publikacji nie wyodrębniono wyników dla subpopulacji przyjmującej rytuksymab.

W ramach analizy skuteczności posłużono się wskaźnikami:

- OS – ang. *overall survival*, przeżycie całkowite;
- ORR – ang. *overall response rate*, całkowity współczynnik odpowiedzi;
- CR – ang. *complete response*, całkowita odpowiedź;
- PR – ang. *partial response*, częściowa odpowiedź;
- PFS – ang. *progression free survival*, przeżycie wolne od progresji choroby;
- DFS – ang. *disease free survival*, przeżycia wolnego od choroby.

Skuteczność

Wtórne dowody naukowe

Reynaud 2015

W populacji chorych na wAIHA, ORR wyniósł 79% (95% CI: 60;90) z czego u 42% (95% CI: 27; 58) odnotowano CR.

Zdaniem autorów metaanalizy rytuksymab wydaje się być skuteczną terapią w leczeniu niedokrwistości autoimmunohemolitycznej (AIHA). Sugeruje się jego stosowanie we wcześniejszych liniach leczenia, przed zastosowaniem bardziej toksycznych leków immunosupresyjnych, a w niektórych przypadkach zamiast splenektomii.

Pierwotne dowody naukowe

Laribi 2016

W populacji pacjentów z pierwotną i wtórną wAIHA:

- ORR wyniósł 86,9% z czego:
 - CR odnotowano u 39,1% pacjentów;
 - PR odnotowano u 47,8% pacjentów.

Trzech pacjentów (3/23) nie odpowiedziało na leczenie.

U 8 z 20 pacjentów odnotowano CR lub PR w ciągu 1 miesiąca od rozpoczęcia stosowania rytuksymabu (mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła 8 tygodni (zakres 1-102,8 tygodnia)).

Mediana OS u pacjentów z uzyskaniem PR wyniosła 67 miesięcy.

Mediana OS u pacjentów z uzyskaniem CR nie była możliwa do oszacowania.

Wśród leczonych pacjentów PFS osiągnięto:

- W 1 roku obserwacji u 89% pacjentów;
- W 2 roku obserwacji u 72% pacjentów.

W momencie ostatniego *follow-up* u 8 z 20 pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (1/9 pacjentów z CR, 7/11 pacjentów z PR) wystąpił nawrót choroby. U 7 pacjentów zastosowano powtórne leczenie rytuksymabem, uzyskując ORR na poziomie 57,1%.

Według autorów publikacji rytuksymab jest wartościową opcją terapeutyczną dla starszych pacjentów z niedokrwistością autoimmunohemolityczną z obecnością przeciwciał typu ciepłego, u których

wystąpił nawrót choroby po leczeniu kortykosteroidami, a ponowne leczenie rytuksymabem może być skuteczne po kolejnym nawrocie choroby.

Yilmaz 2019

W okresie *follow-up* u 43,3% pacjentów poddanych terapii I linii nastąpił nawrót choroby. Spośród tych pacjentów u 7 zastosowano rytuksymab uzyskując ORR u 85% pacjentów (42,5% zarówno dla CR, jak i PR).

Spośród pacjentów leczonych rytuksymabem u 2 nastąpił nawrót choroby, po zastosowaniu kolejnego cyklu rytuksymabu uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie.

W okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 36 miesięcy nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego (OS).

Bezpieczeństwo

Wtórne dowody naukowe

Reynaud 2015

Bezpieczeństwo rytuksymabu w leczeniu AIHA zostało określone na podstawie 19 badań obejmujących pacjentów zarówno z typem ciepłym i zimnym AIHA.

W badaniach odnotowano 17 zgonów (4,6%).

Odnotowano 22 ciężkich zdarzeń niepożądanych (58%): 4 neutropenie, 18 ciężkich zakażeń, w tym 1 zakażenie wirusowe i jedno zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*.

Raportowano 38 zdarzeń niepożądanych u 364 pacjentów, ogólny wskaźnik zdarzeń niepożądanych wyniósł 14% (95%CI: 9-21%). Szesnaście zdarzeń (42%) było związanych z infuzją leku, wystąpiły głównie dreszcze i gorączka.

Pierwotne dowody naukowe

Laribi 2016

W badaniu odnotowano 1 zgon (przed rozpoczęciem drugiej tury leczenia).

Odnotowano również 2 przypadki infekcji dolnych dróg moczowych, 1 przypadek hypogammaglobulinemii i 2 łagodne zdarzenia niepożądane związane z infuzją.

Yilmaz 2019

W okresie obserwacji zmarło 4 pacjentów z populacji ogólnej (w tym 1 zgon spowodowany zapaleniem płuc i sepsą u pacjenta po splenektomii, 1 zgon u pacjenta z marskością wątroby z powodu pogorszenia się objawów choroby podstawowej). W publikacji nie określono czy któryś z pacjentów przyjmował rytuksymab.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) MabThera podczas leczenia odnotowywano działania niepożądane bardzo często ($\geq 1/10$):

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, zapalenie oskrzeli), zaburzenia krwi i ładu chłonnego (neutropenia, leukopenia, neutropenia z gorączką, trombocytopenia), zaburzenia układu immunologicznego (działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczyniowo-ruchowy), zaburzenia żołądka i jelit (nudności), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (świąd, wysypka, łysienie), Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy), badania diagnostyczne (obniżony poziom IgG).

Na stronach URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) EMA (Europejska Agencja Leków, ang. *European Medicines Agency*) oraz FDA (Agencja Żywności i Leków ang. *Food and Drug Administration*) nie odnaleziono komunikaty, które nie zostałyby uwzględnione w CHPL MabThera.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem analizy jest fakt, że nie odnaleziono badań randomizowanych z grupą kontrolną, które porównywałyby zastosowanie rytuksymabu we wnioskowanym wskazaniu z najlepszą terapią wspomagającą oraz odnosiły się precyzyjnie do populacji, której dotyczy wnioski Ministra Zdrowia.

Dodatkowo zidentyfikowano następujące ograniczenia przeprowadzonej analizy:

- W meta-analizie Reynaud 2015, włączone do analizy badania charakteryzowały się znaczną niejednorodnością ze względu na populację (populacja pediatryczna i dorośli), typ wAIHA (wtórna oraz idiopatyczna), wcześniejsze leczenie oraz definicje punktów końcowych, a charakterystyka włączonych badań została przedstawiona wspólnie dla wAIHA oraz CAD;
- W meta-analizie Reynaud 2015 nie analizowano wpływu rytuksymabu na przeżycie pacjentów;
- W badaniu retrospektywnym Yilmaz 2019 rytuksymab zastosowano jedynie u 7 pacjentów (na 60 pacjentów uwzględnionych w badaniu);
- Badanie dotyczące stosowania rytuksymabu w II i dalszych liniach leczenia, zarówno badania uwzględnione w metaanalizie Reynaud 2015, jak badania Laribi 2016 i Yilmaz 2019, były badaniami bez grupy kontrolnej.

Efektywność technologii alternatywnych

Nie dotyczy.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioski nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego MabThera. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Ekspert kliniczny, od którego otrzymano opinię po zakończeniu prac nad raportem nr OT.422.3.2020, odniósł się pozytywnie do zastosowania wnioskowanej technologii w leczeniu wAIHA.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia cena 1 opakowania (4 fiolki a 500 mg) produktu leczniczego Mabthera wynosi [REDACTED].

Na podstawie danych ze zlecenia Ministra Zdrowia koszt 1 miesięcznej terapii będzie wynosił [REDACTED].

Zgodnie z informacjami pochodzącymi z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych koszt brutto 1 cyklu leczenia wyniesie 25 669,24 PLN brutto dla produktu leczniczego Mabthera, zatem są to [REDACTED] koszty niż wskazane w zleceniu Ministra Zdrowia.

Koszt brutto miesięcznej terapii przy zastosowaniu leków biopodobnych (Blitzima i Riximyo), zawierających taką samą dawkę rytuksymabu co interwencja wnioskowana, wg obwieszczeniu MZ z dnia 20.12.2019 r. wynosi:

- dla produktu leczniczego Blitzima: 12 089,80 PLN;

- dla produktu leczniczego Riximyo: 10 875,08 PLN.

Jednomiesięczna terapia lekami biopodobnymi jest [REDAKTOWANE] niż koszt terapii produktem MabThera podany we wniosku RDTL.

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

Zgodnie z informacjami pochodzącymi z Narodowego Funduszu Zdrowia, w 2017 roku liczba pacjentów z rozpoznaniem choroby ICD-10 59.1 – Inne niedokrwistości autoimmunohemolityczne, którzy uprzednio stosowali kortykosteroidy oraz cyklofosfamid wyniosła 45 chorych. Powyższe założenie jest zgodne z zleceniem Ministra Zdrowia. Uwzględniając informację że wAIHA stanowi około 80% wszystkich przypadków AIHA (Szczeklik 2018), populację oszacowano na około 36 pacjentów rocznie.

Koszt brutto 1 miesięcznej terapii w powyższej populacji wyniesie:

- dla produktu leczniczego MabThera (rytuksymab):
 - zgodnie ze zleceniem MZ: [REDAKTOWANE] PLN brutto;
 - zgodnie z obwieszczeniem MZ: 924 092,64 PLN brutto.
- Dla produktu leczniczego Riximyo (rytuksymab):
 - zgodnie z obwieszczeniem MZ: 391 502,88 PLN brutto.
- Dla produktu leczniczego Blitzima (rytuksymab):
 - Zgodnie z obwieszczeniem MZ: 435 232,80 PLN brutto.

Ograniczenia

Należy zwrócić uwagę, że ze względu na brak danych o populacji docelowej, jej oszacowanie zostało ograniczone do tych pacjentów u których zastosowano terapię kortykosteroidami oraz cyklofosfamidem, natomiast nie zostało ograniczone do populacji u której powyższa terapia była nieskuteczna. Uwzględniając powyższe oraz fakt, że populacja uwzględnia całą populację AIHA (a nie wyłącznie wAIHA), tak oszacowana populacja jest szersza niż populacja docelowa dla rytuksymabu stosowanego w ramach RDTL we wnioskowanym wskazaniu. Jednak ze względu na brak innych danych, w tym brak oszacowań ekspertów, zdecydowano się uwzględnić powyższe oszacowanie. Należy jednak mieć na uwadze, że ma ono ograniczoną wiarygodność i charakter pogładowy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W ramach wyszukiwania wytycznych klinicznych odnaleziono 4 dokumenty:

- Praktyka Hematologiczna 2015 (Polska)
- BSH 2016 oraz 2017 – British Society for Haematology;
- FICG – Jager 2019 – First International Consensus Group.

Dokument Praktyka Hematologiczna 2015, opisuje postępowanie w niedokrwistości autoimmunohemolitycznej z przeciwciałami typu ciepłego, bez podziału na niedokrwistość idiopatyczną oraz wtórną wAIHA. Wskazują na możliwość stosowania rytuksymabu.

Brytyjskie wytyczne BSH 2016 rekomendują zastosowanie rytuksymabu w drugiej linii leczenia idiopatycznej niedokrwistości autoimmunohemolitycznej z przeciwciałami typu ciepłego.

Wytyczne FICG- Jager 2019 również wskazują na zastosowanie rytuksymabu w drugiej linii leczenia idiopatycznej niedokrwistości autoimmunohemolitycznej z przeciwciałami typu ciepłego. Wskazują że jest to najlepiej przebadane i najbardziej skuteczne leczenie wAIHA.

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.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 10.02.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.7066.2019.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mabthera (rytuksymab) we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu ciepłego (ICD-10: D59.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), na podstawie 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) oraz raportu nr OT.422.3.2020 MabThera (rituximab) niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu ciepłego (ICD-10: D59.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.