



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 48/2014 z dnia 10 lutego 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie
rytuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10:
D69.5 (małopłytkowość wtórna) realizowanego w ramach „Programu
leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie rytuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD10: D69.5 (małopłytkowość wtórna), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Uzasadnienie

Rada uważa, że brak jest wartościowych danych klinicznych świadczących o skuteczności rytuksymabu w całej wnioskowanej populacji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie produktów leczniczych rytuksymabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: D69.5 (małopłytkowość wtórna) w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Problem zdrowotny

Małopłytkowości należą do najczęściej występujących skaz krwotocznych.

Według jednej z ekspertek poproszonych o opinię rozpoznanie D69.5 (małopłytkowość wtórna) jest rozpoznaniem nieprecyzyjnym i obejmuje szereg stanów, w których małopłytkowość jest skutkiem lub powikłaniem innych chorób (np. małopłytkowość polekowa, poinfekcyjna, poheparynowa, noworodkowa, w przebiegu uszkodzenia szpiku, w przebiegu chłoniaków, potransfuzyjna). Klasyfikacja ICD10 nie uwzględnia tych stanów, więc stąd są one w odczuciu ekspertki objęte kodem D69.5.

Do małopłytkowości wtórnych ekspertka zalicza również oporną na leczenie lub nawracającą plamicę zakrzepową małopłytkową, choć jej zdaniem ta jednostka chorobowa może mieścić się również w kodzie M31.1 (zakrzepowa mikroangiopatia).

Małopłytkowość wtórna nie jest jednolitym schorzeniem, ale stanowi bardzo niejednorodną grupę stanów klinicznych/schorzeń o bardzo zróżnicowanej etiologii i patogenezie.

Mechanizm powstawania małopłytkowości polega na niedostatecznym wytwarzaniu płytek (małopłytkowości „centralne”, nadmiernym ich niszczeniu (małopłytkowości „obwodowe”, sekwestracji w śledzionie lub rozcieńczeniu we krwi. W pewnych stanach chorobowych w powstawaniu małopłytkowości uczestniczą dwa lub więcej mechanizmy.

Charakterystyczną cechą małopłytkowości są krwawienia skórno-śluzówkowe, pojawienie się drobnych wybroczyn na skórze i na śluzówkach jamy ustnej. Często występują krwawienia z dziąseł, nosa, dróg moczowych i dróg rodnych u kobiet. Do cięższych powikłań należą krwawienia z przewodu pokarmowego. Śmiertelnym powikłaniem mogą być krwawienia śródczaszkowe.



W diagnostyce małopłytkowości ważnym problemem jest wykluczenie tzw. małopłytkowości rzekomej (pseudotrombocytopenia), która jest wyłącznie artefaktem laboratoryjnym, wynikającym z aglutynacji płytek we krwi pobranej z dodatkiem EDTA. W małopłytkowości rzekomej liczba płytek oznaczona we krwi pobranej z dodatkiem heparyny lub cytrynianu jest prawidłowa, płytki są obecne w rozmazie krwi obwodowej.

Leczenie zależy od etiologii małopłytkowości wtórnej. Często dobre rezultaty daje leczenie choroby podstawowej, która jest przyczyną powstawania małopłytkowości.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Rytuksymab (kod ATC: L01X C02, przeciwciała monoklonalne) wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w >95% przypadków wszystkich chłoniaków niezłośliwych (NHL) z komórek B.

Rytuksymab zarejestrowany jest w leczeniu: chłoniaków niezłośliwych, przewlekłej białaczki limfocytowej, reumatoidalnym zapaleniu stawów oraz ziarniniakowatości z zapaleniem wielonaczyniowym i mikroskopowy, zapaleniu wielonaczyniowym.

Alternatywne technologie medyczne

Małopłytkowość wtórna nie jest jednolitym schorzeniem, ale stanowi bardzo niejednorodną grupę stanów klinicznych/schorzeń o bardzo zróżnicowanej etiologii i patogenezie. Z tego też względu leczenie jest uzależnione od przyczyny małopłytkowości.

Wśród odnalezionych rekomendacji klinicznych większość dotyczyła postępowania w małopłytkowości poheparynowej.

W opinii jednego z ekspertów stwierdza się, że „Rozpoznanie D69.5 (małopłytkowość wtórna) jest rozpoznaniem nieprecyzyjnym i obejmuje szereg stanów, w których małopłytkowość jest skutkiem lub powikłaniem innych chorób (np. małopłytkowość polekowa, poinfekcyjna, poheparynowa, noworodkowa, w przebiegu uszkodzenia szpiku, w przebiegu chłoniaków, potransfuzyjna). Klasyfikacja ICD10 nie uwzględnia tych stanów, więc stąd są one w moim odczuciu objęte kodem D69.5.”. Ponadto w przekazanej opinii odniesiono się jedynie do dwóch rodzajów małopłytkowości wtórnej: odpornej, wtórnej małopłytkowości immunologicznej oraz odpornej lub nawracającej plamicy zakrzepowej małopłytkowej, podkreślając, że ta druga jednostka chorobowa może mieścić się również w kodzie M31.1 (zakrzepowa mikroangiopatia). Niemniej jednak, dla obu jednostek chorobowych wskazano technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce, podając właściwie grupy leków, a nie konkretne substancje:

1. Oporna, wtórna małopłytkowość immunologiczna, głównie wtórna do chorób z autoagresji (np. toczeń układowy) lub do pospolitego zmiennego niedoboru odporności: kolejne próby leczenia glikokortykosteroidami (zmienione dawki, zmienione preparaty, pulsy), leki immunosupresyjne (np. cyklofosfamid, azatiopryna, w zależności od tolerancji, dostępności i rodzaju choroby podstawowej), próby leczenia choroby podstawowej, w wybranych przypadkach splenektomia.
2. Oporna lub nawracająca plamica zakrzepowa małopłytkowa: kontynuacja (ew. intensyfikacja) plazmaferez, kontynuacja glikokortykosteroidów, leki immunosupresyjne.

Poza tym wymienione przez ekspertkę jednostki chorobowe nie wyczerpują wszystkich rodzajów małopłytkowości wtórnej.

Biorąc pod uwagę powyższe, nie jest możliwe wskazanie właściwych komparatorów dla danej technologii. Wydaje się, że w leczeniu małopłytkowości wtórnych istnieje duży wachlarz opcji terapeutycznych, zarówno technologii lekowych, jak i nielekowych, stosowanych w zależności od przyczyny małopłytkowości. W dodatku, jak wynika z odnalezionej literatury, wiele z nich to terapie eksperymentalne.

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny (Liang 2012) spełniający przyjęte kryteria włączenia. Celem przeglądu była ocena skuteczności

i bezpieczeństwa rytuksymabu u dzieci z małopłytkowością immunologiczną (ITP), zarówno pierwotną, jak i wtórną.

Wszystkie badania kwalifikujące się do analizy skuteczności w tym przeglądzie systematycznym nie zawierają porównania efektywności pomiędzy grupą z rytuksymabem a grupą bez rytuksymabu (brak grupy kontrolnej). Na uzyskany wskaźnik odpowiedzi może mieć wpływ wiele potencjalnych czynników, takich jak leczenie przed i w połączeniu z rytuksymabem, przyczyna i rozwój ITP. Pilnie potrzebne są badania na ten temat, lepsze pod względem metodologicznym, takie jak randomizowane badania kontrolne (RCT). Konsekwentne wciąganie pacjentów do rejestrów może pomóc ograniczyć błąd selekcji w badaniach prospektywnych serii przypadków. Niestety tylko kilka badań zawiera takie informacje i wymaga to poprawy w przyszłych badaniach.

Autorzy przeglądu wnioskują, że badania włączone do przeglądu, choć o niższej wiarygodności niż badania RCT, to jednak wykazały, że rytuksymab daje dobrą odpowiedź w postaci wzrostu ilości płytek krwi, zarówno u dzieci z pierwotną, jak i u dzieci z wtórną małopłytkowością immunologiczną.

Jednocześnie należy zaznaczyć, że wyniki odnalezonego przeglądu systematycznego odnoszą się jedynie do trzech rodzajów małopłytkowości wtórnej w populacji dzieci – małopłytkowości immunologicznej związanej z:

- 1) zespołem Evansa,
- 2) układowym toczeniem rumieniowatym,
- 3) autoimmunologicznym zespołem limfoproliferacyjnym.

Należy mieć na względzie, że etiologia małopłytkowości wtórnej jest niezwykle zróżnicowana i jej podłoże obejmuje szereg schorzeń oraz różnych czynników. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono opracowań wtórnych dotyczących innych rodzajów małopłytkowości wtórnych.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego MabThera (substancja czynna rytuksymab) do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych (bardzo często $\geq 1/10$) rejestrowanych w badaniach klinicznych lub badaniach porejestracyjnych u pacjentów z NHL (chłoniaki niezłośliwe) i PBL (przewlekła białaczka limfocytowa) leczonych produktem rytuksymab w monoterapii/leczeniu podtrzymującym lub w skojarzeniu z chemioterapią należą: zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, zapalenie oskrzeli, neutropenia, leukopenia, neutropenia z gorączką, trombocytopenia, działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczynioruchowy, nudności, świąd, wysypka, łysienie, gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy, obniżony poziom IgG.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego MabThera (substancja czynna rytuksymab) do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych (bardzo często $\geq 1/10$) zgłaszanych podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu, występujących u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów należą: zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego, reakcje związane z wlewem dożylnym (nadciśnienie tętnicze, mdłości, zaczerwienienie, gorączka, świąd pokrzywka, podrażnienie gardła, uderzenia gorąca, niedociśnienie, katar, dreszcze, tachykardia, zmęczenie, ból ustnej części gardła, obrzęki obwodowe, rumień), ból głowy, zmniejszone stężenie immunoglobulin IgM.

Działania niepożądane odnotowano w 3 spośród 4 badań klinicznych (Bennett 2006, Bader-Meunier 2007, Rao 2009) odnoszących się do małopłytkowości wtórnej, włączonych do odnalezonego przeglądu systematycznego (Liang 2012).

W badaniu Bennett 2006 odnotowano ciężkie działania niepożądane nie zagrażające życiu natychmiast lub działania niepożądane zagrażające życiu, do których należały: choroba posurowiczą (N=2), zakażenia wirusowe (ospa wietrzna) (N=1), niedociśnienie (N=1). W sumie działania niepożądane odnotowano u 23 z 36 pacjentów.

W badaniu Bader-Munier 2007 zarejestrowano ciężkie działania niepożądane nie zagrażające życiu natychmiast lub działania niepożądane zagrażające życiu w postaci przemijającej neutropenii (N=3), zapalenia płuc (N=1). W sumie działania niepożądane zarejestrowano u 7 z 11 pacjentów.

W badaniu Rao 2009 nie zanotowano żadnych ciężkich działań niepożądanych nie zagrażających życiu natychmiast lub działań niepożądanych zagrażających życiu. W sumie działania niepożądane zarejestrowano u 3 z 6 pacjentów.

W żadnym z badań nie zarejestrowano zgonu pacjentów.

Na stronach internetowych URPL, EMA i FDA odnaleziono szereg komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu, w których informowano o przypadkach postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) zakończonej zgonem, reakcjach na wlew dożylny, prowadzących do zgonu, ciężkich reakcjach skórnych, takich jak toksyczna nekroliza naskórka (TEN) oraz zespół Stevensa-Johnsona (SJS) oraz reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u pacjentów przyjmujących preparat MabThera (Europa) lub Rituxan (USA).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Brak danych

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.52), rytuksymab jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego oraz w ramach chemioterapii. Lek dostępny jest bezpłatnie.

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ, rytuksymab w rozpoznaniu: D69.5 jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Dane przekazane przez Prezesa NFZ wskazują, że w latach 2012-2013 (I półrocze) wydano łącznie 2 zgody na leczenie rytuksymabem w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowym rozpoznaniu. Liczba wniosków na leczenie rytuksymabem wyniosła w roku 2012 – 1 wniosek oraz w I półroczu 2013 roku – 1 wniosek.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 10 rekomendacji klinicznych dotyczących zaleceń postępowania terapeutycznego w małopłytkowościach o różnej etiologii. W żadnej z nich nie wymieniono rytuksymabu jako opcji terapeutycznej w leczeniu małopłytkowości wtórnych.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania ze środków publicznych rytuksymabu we wskazaniu małopłytkowość wtórna.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Rytuksymab we wskazaniu: małopłytkowość wtórna (D69.5), AOTM-OT-431-49/2013, luty 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.