



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 346/2020 z dnia 21 grudnia 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku
Riximyo (rytuksymab) we wskazaniu: zakrzepowa plamica
małopłytkowa (ICD-10: M31.1)

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Riximyo (rituximabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Wniosek dotyczy pacjentki cierpiącej na nabytą zakrzepową plamicę małopłytkową (TTP), u której wcześniejsze leczenie epizodów choroby obejmowało plazmaferezy oraz glikokortykosteroidy. Obecnie pacjentka ma trzeci epizod choroby i jest leczona plazmaferezami i metyloprednizolonem. Zakrzepową plamicę małopłytkową dzieli się na wrodzoną (cTTP), wynikającą z mutacji w genie kodującym metaloproteinazę ADAMTS13 oraz nabytą, wynikającą z obecności autoprzeciwciał przeciwko metaloproteinazie ADAMTS13 rozkładającej multimery czynnika von Willebranda. Zakrzepowa plamica małopłytkowa należy do chorób rzadkich. TTP o podłożu immunologicznym (iTTP) rozpoznaje się z częstością 4–6 przypadków/mln/rok, co stanowi ponad 95% wszystkich przypadków TTP. W nieleczonych przypadkach śmiertelność sięgała 90%. Wprowadzenie leczenia osoczem zmniejszyło ją do 10-20%. Choroba może się ograniczyć do 1 epizodu albo nawracać. Częstość nawrotów wynosi ok. 43% w ciągu 7,5 roku. Nawroty zdarzają się częściej u młodszych chorych z małą aktywnością ADAMTS13 (<5–10%) i przeciwciałami anty-ADAMTS13 utrzymującymi się po uzyskaniu remisji.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W badaniu Abou-Ismaïl 2020 skumulowana częstość nawrotów w grupie rytuksymabu (n=23) po 24 miesiącach, 48 miesiącach, 72 miesiącach oraz 120 miesiącach była niższa niż w grupie leczonych plazmaferezą i steroidami (n=10). Terapia leczonych plazmaferezami + steroidami wiązała się z większym ryzykiem



nawrotu choroby ($HR=8,7$; $95\%CI: 1,27; 59.45$, $p = 0,027$) w porównaniu z terapią rytuksymabem ($n=23$) lub cyklofosfamidem ($n=5$) + plazmaferezy + steroidy. Ograniczeniem badania jest jego retrospektywny charakter oraz mała liczba pacjentów.

Bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo zastosowania rytuksymabu w nabytej TTP oceniono w badaniu Kubo 2020. Rytuksymab był dobrze tolerowany, u żadnego pacjenta nie wystąpiło ciężkie zdarzenie niepożądane. W grupie rytuksymabu zmarły 2 osoby (3%) a w grupie nieleczonych rytuksymabem 8 osób (8%).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Zdaniem eksperta klinicznego ok. 30-40% chorych w postaci nawrotowej lub ze słabą reakcją na sterydoterapię i leki immunosupresyjne może odnieść obiektywne korzyści kliniczne ze stosowania rytuksymabu. Relację korzyści zdrowotnych do ryzyka trudno ocenić wobec braku jednoznacznych dowodów na skuteczność, grupy porównywane były nieliczne, nie stosowano randomizacji, najczęściej opierano wnioskowanie na opisach pojedynczych przypadków.

Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z informacjami ze zlecenia planowany okres terapii wyniesie 4 tygodnie i będzie obejmował łącznie 4 fiołki 100 mg leku Riximyo oraz 4 fiołki po 500 mg. Riximyo jest obecnie refundowany w ramach dwóch programów lekowych: B.12 „Leczenie chorych na chłoniaki złośliwe (ICD-C82, C83)” oraz B.75 „Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10 M31.3, M 31.8)”, a także w ramach katalogu chemioterapii. Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

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

U około 30% pacjentów dochodzi do nawrotu choroby. Uwzględniając powyższy odsetek oszacowana wielkość populacji z nawrotem zakrzepowej plamicy małopłytkowej wyniosła od 3 pacjentów w wariancie minimalnym do 38 pacjentów w wariancie maksymalnym rocznie.

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

Oprócz rytuksymabu wytyczne JSH 2017 w leczeniu oporności/nawrotu nabytej TTP wskazują na możliwość zastosowania: cyklofosfamidu, winkrystyny lub cyklosporyny. Natomiast wytyczne ISTH 2020 rekomendują u pacjentów z nabytą TTP doświadczających ostrego epizodu (pierwszego lub nawrotu), stosowanie kaplacyzumabu.

Zdaniem ekspertów klinicznych ankietowanych na potrzeby raportu OT.422.33.2018 dotyczącego zastosowania leku MabThera w zakrzepowej plamicy małopłytkowej w ramach RDTL podstawą leczenia w Polsce jest plazmafereza połączona z glikokortykosteroidami, a w kolejnych liniach leczenia zastosowanie plazmaferezy z rytuksymabem. Oprócz rytuksymabu eksperci wymienili również cyklosporynę, mykofenolan mofetylu, winkrystynę, cyklofosfamid, azatioprynę, które mogą być stosowane z plazmaferezą.

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 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.162.2020 „Riximyo (rytuksymab) we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1)”, data ukończenia: 16 grudnia 2020 r.