



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Rytuksymab**  
**we wskazaniu: małopłytkowość wtórna (D69.5)**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-49/2013

Warszawa, 7 lutego 2014 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Spis treści

|   |    |
|---|----|
| 1. Podstawowe informacje o wniosku .....  | 5  |
| 2. Problem decyzyjny .....  | 7  |
| 2.1. Problem zdrowotny .....  | 7  |
| 2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia .....   | 9  |
| 2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej .....   | 9  |
| 2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli .....  | 9  |
| 2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych .....  | 10 |
| 2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....  | 11 |
| 2.3. Interwencje oceniane i komparatory .....   | 11 |
| 2.3.1. Interwencje .....  | 11 |
| 2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne .....  | 11 |
| 2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane .....   | 14 |
| 2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena .....   | 14 |
| 2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie .....                             | 14 |
| 2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną .....                        | 15 |
| 2.3.2. Komparatory .....  | 17 |
| 2.3.2.1. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną ..... | 17 |
| 3. Opinie ekspertów .....   | 18 |
| 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej .....  | 19 |
| 4.1. Rekomendacje kliniczne .....   | 19 |
| 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....   | 26 |
| 4.3. Podsumowanie rekomendacji .....  | 26 |
| 5. Finansowanie ze środków publicznych .....  | 27 |
| 5.1. Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce .....                         | 27 |
| 5.2. Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce .....        | 28 |
| 5.3. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach .....                       | 28 |
| 6. Wskazanie dowodów naukowych .....  | 29 |
| 6.1. Analiza kliniczna .....  | 29 |
| 6.1.1. Metodologia analizy klinicznej .....   | 29 |
| 6.1.2. Wyniki analizy klinicznej .....  | 29 |
| 6.1.2.1. Opracowania wtórne .....   | 29 |
| 6.1.2.2. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych .....                                   | 32 |
| 6.1.2.3. Bezpieczeństwo .....   | 33 |
| 6.1.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....  | 35 |
| 6.2. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych .....                               | 38 |
| 6.3. Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia .....  | 38 |
| 7. Podsumowanie .....   | 39 |
| 7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich .....  | 39 |
| 7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....  | 39 |

---

|   |    |
|---|----|
| 8. Piśmiennictwo.....                                       | 43 |
| 9. Załączniki .....   | 44 |
| 9.1. Strategia wyszukiwania publikacji dla: rytuksymab..... | 44 |

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

13-10-02  
MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

**Rytuksymab w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 D69.5 (małopłytkowość wtórna)**

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne, na zlecenie osoby uprawnionej, oraz ich naprawy, o których mowa w ustawie o refundacji
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
- leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych dostępnych w aptece na receptę
- programów lekowych określonych w przepisach ustawy o refundacji
- leków stosowanych w chemioterapii określonych w przepisach ustawy o refundacji
- leków nieposiadających pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.14)), pod warunkiem że w stosunku do tych leków wydano decyzję o objęciu refundacją na podstawie ustawy o refundacji
- środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, sprowadzonych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 29a ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia, pod warunkiem, że w stosunku do tych środków wydano decyzję o objęciu refundacją na podstawie ustawy o refundacji

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

- 
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
  - zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- 

*Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)*

Nie dotyczy

---

*Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia*

Nie dotyczy

---

*Data sporządzenia wniosku*

Nie dotyczy

---

*Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku*

Nie dotyczy

---

*Wnioskowana technologia medyczna:*

Rytuksymab

---

*Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):*

Małopłytkowość wtórna (D69.5)

---

*Wnioskodawca (pierwotny):*

Nie dotyczy

---

*Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:*

MabThera – Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Wielka Brytania

---

## 2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: Rytuksymab w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 D69.5 (małopłytkowość wtórna).

Tryb zlecenia: art. 31 e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

Dodatkowe informacje: pismem z dnia 02.10.2013 roku, znak MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13, Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: 27 substancji czynnych, w tym Rytuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 D69.5 (małopłytkowość wtórna).

Ze względu na ograniczenia kadrowe Agencji oraz ograniczenia czasowe na realizację zlecenia, AOTM wystąpiła do MZ z prośbą o wyrażenie zgody na przeprowadzenie skróconej oceny, ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych oraz opinii ekspertów, a w zakresie oceny farmakoekonomicznej – ograniczenie do analizy danych epidemiologicznych oraz danych zgromadzonych przez NFZ. Zgodę na opisany powyżej sposób postępowania otrzymano w dniu 18.10.2013 r. pismem MZ-PLA-460-19199-33/DJ/13 z dnia 17.10.2013 r.

*Źródło: korespondencja z MZ*

Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego MabThera (rytuksymab) jest zarejestrowany we wskazaniach: chłoniaki nieziarnicze (NHL) (ICD-10: C82-C83), przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) (ICD-10: C91.1), reumatoidalne zapalenie stawów (ICD-10: M05-M06) oraz ziarniniakowatość z zapaleniem wielonaczyniowym (ICD-10: M31.3) i mikroskopowe zapalenie wielonaczyniowe (ICD-10: M31.7). Oceniane wskazanie jest zatem wskazaniem pozarejestacyjnym, nieujętych w ChPL (tzw. *off-label*).

### 2.1. Problem zdrowotny

#### ICD-10: D69.5 Małopłytkowość wtórna

*Źródła*: [http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?\\_mod=hcdmod&\\_op=listall&id=70](http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?_mod=hcdmod&_op=listall&id=70) (dostęp: 28.01.2014 r.)  
<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/D65-D69> (dostęp: 28.01.2014 r.)

#### Definicja

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).

*Źródła*: Zawilska 2008, Stanowisko eksperckie XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

#### Etiologia i patogenez

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.

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

Po względem patobiologii, historii naturalnej i odpowiedzi na leczenie wtórne małopłytkowości immunologiczne z różnych przyczyn różnią się od siebie nawzajem oraz od pierwotnych małopłytkowości immunologicznych, stąd niezbędna jest dokładna diagnoza. Małopłytkowość immunologiczna może być wtórna do leków lub chorób współistniejących, takich jak choroba autoimmunologiczna (np. układowy toczeń rumieniowaty (SLE), zespół antyfosfolipidowy (APS), immunologiczna choroba tarczycy lub zespół Evans'a), choroba limfoproliferacyjna (np. przewlekła białaczka szpikowa i białaczka limfocytowa z dużych ziarnistych limfocytów T) lub przewlekłe zakażenia, np. *Helicobacter pylori*, ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV). Odpowiedź na infekcję może generować przeciwciała, które reagują krzyżowo z antygenami płytek (HIV, *H. pylorii*) lub kompleksy immunologiczne, które wiążą się do receptorów Fc $\gamma$  płytek, produkcja płytek może być osłabiona przez zakażenie szpikowych komórek prekursorowych megakariocytów (HCV i HIV), obniżoną produkcję trombopoetyny (TPO) i sekwestrację płytek w śledzionie wtórnie do nadciśnienia wrotnego (HCV). Nagły i ciężki początek małopłytkowości obserwowany był u dzieci po szczepieniu na odrę, świnkę i różyczkę lub naturalne infekcje wirusowe, w tym wirusem Epsteina-Barr, wirusem cytomegalii i wirusem ospy wietrznej i półpaśca. Ta małopłytkowość może być spowodowana przez reagujące krzyżowo przeciwciała i ściśle naśladuje dziecięcą ostrą małopłytkowość immunologiczną.

Źródła: Zawilska 2008, Cines 2009

### Epidemiologia

Małopłytkowość umiarkowana i ciężka może się rozwinąć u około 20-25% pacjentów z układowym toczeniem rumieniowatym.

U około 25% pacjentów z zespołem antyfosfolipidowym rozwija się łagodna i umiarkowana małopłytkowość.

Łagodna i umiarkowana małopłytkowość jest wykrywana powszechnie u pacjentów z nadczynnością tarczycy.

Małopłytkowość immunologiczna rozwija się u około 20% pacjentów z zespołem Evans'a.

Wzrasta częstość małopłytkowości immunologicznej u pacjentów z chorobami limfoproliferacyjnymi (przewlekła białaczka limfocytowa (CLL), białaczka limfocytowa z dużych ziarnistych limfocytów T CD8 (LGL), choroba Hodgkin'a). Ciężka małopłytkowość zdarza się u około 1% pacjentów z LGL.

W niektórych częściach świata zakażenia HCV wykrywano u blisko 30% pacjentów z objawami małopłytkowości immunologicznej, nawet w przypadku braku jawnego zapalenia wątroby.

Przemijająca, ale ciężka małopłytkowość występuje z częstością 1 na 25000-40000 szczepień przeciwko odrze, śwince i różyczce, a rzadziej po szczepieniu przeciwko pneumokokom, *H. influenzae* typu B, wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV) i wirusowemu zapaleniu wątroby typu B. Ponad 80% pacjentów powraca do zdrowia w ciągu 2 miesięcy, zazwyczaj w ciągu 2-3 tygodni, u mniej niż 10% rozwija się przewlekła małopłytkowość immunologiczna w odpowiedzi na ukierunkowaną terapię małopłytkowości. Małopłytkowość występuje sporadycznie po naturalnie występujących zakażeniach wirusem cytomegalii, różyczki, Epsteina-Barr, VZV i wiele innych.

Małopłytkowość polekowa dotyczy tylko niewielkiego odsetka pacjentów, za wyjątkiem małopłytkowości poheparynowej, i nie zidentyfikowano predyspozycji genetycznych lub czynników środowiskowych.

Małopłytkowość poheparynowa rozwija się u 1-3% pacjentów otrzymujących dożylnie niefrakcjonowaną heparynę w dawkach terapeutycznych przez minimum 5 dni. Częstość występowania jest mniejsza u pacjentów leczonych wyłącznie heparyną niskocząsteczkową lub gdy heparyna niefrakcjonowana podawana jest jako profilaktyka przeciwzakrzepowa. Częstość występowania jest najwyższa u pacjentów poddawanych kardiopulmonologicznej operacji bypass, która jest związana z intensywną aktywacją płytek krwi, zapaleniem i zasadniczą chorobą naczyń, a najniższa u dzieci, w czasie ciąży, jak i u pacjentów otrzymujących heparynę podczas dializy.

Źródła: Cines 2009

### Obraz kliniczny

W małopłytkowościach objawy skazy krwotocznej pojawiają się zwykle wtedy, gdy liczba płytek jest mniejsza niż 30 G/l (30 000/ $\mu$ l). W wielu przypadkach nie obserwuje się jednak korelacji między liczbą płytek, długością czasu krwawienia a nasileniem skazy. Przyczyną rozbieżności pomiędzy ilością płytek a obrazem klinicznym mogą być zmiany jakościowe płytek. Z drugiej strony obecność bardziej aktywnych, młodszych populacji płytkowych zapewnia nieraz prawidłową hemostazę pomimo znacznej małopłytkowości.

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.

Źródła: Zawilska 2008

### Diagnostyka

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.

Źródła: Zawilska 2008

### Leczenie

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

Skazę krwotoczną w małopłytkowościach „centralnych” leczy się przetaczaniem koncentratów płytkowych, u niektórych chorych poprawę uzyskano po podaniu syntetycznej pochodnej wazopresyny (DDVP).

Leczeniem z wyboru małopłytkowości poprzetoczeniowej jest stosowanie dożylnych immunoglobulin w dawce 1 g/kg m.c./dobę przez 1-2 dni. Nieco gorsze wyniki daje plazmafereza lub wymienne przetoczenie krwi. Kortykosteroidy wykazują niewielką skuteczność. Przetoczenia płytek są przeciwwskazane.

W leczeniu immunologicznej plamicy małopłytkowej (IPM) w pierwszej kolejności podaje się kortykosteroidy, najczęściej jest to enkorton. Rozważa się także cykliczne stosowanie dużych dawek deksametazonu. Chorych opornych na kortykosteroidy poddaje się splenektomii. Alternatywą są dożylne immunoglobuliny, surowica anty-D, danazol, winkrystyna lub winblastyna. Przy braku skuteczności próbuje się stosowania leków immunosupresyjnych. W opornych przypadkach można uzyskać poprawę leczeniem skojarzonym: Solu-Medrolem z dożylnymi immunoglobulinami i winkrystyną albo danazolem z azatiopryną, cyklosporyną lub cyklofosfamidem, a także w przebiegu chemioterapii typu COP. Zachęcające są wyniki leczenia rytuksymabem w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> 1 x w tygodniu, przez 4 kolejne tygodnie. W niektórych przypadkach lek ten podany w drugim rzucie po kortykosteroidach umożliwił uniknięcie splenektomii.

Leczenie małopłytkowości w przebiegu tocznia układowego jest zbliżone do stosowanego w immunologicznej plamicy małopłytkowej. W razie nieskuteczności kortykosteroidów poleca się podawanie danazolu w ilości 400-800 mg/dobę.

Źródła: Zawilska 2008

## 2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Według ekspertki klinicznej skutkami następstw małopłytkowości wtórnej są: przedwczesny zgon, niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita albo częściowa) oraz obniżenie jakości życia (trwałe albo przejściowe). Wtórna małopłytkowość immunologiczna powoduje ryzyko krwawień i zgonu z powodu krwawienia, niemożność leczenia choroby podstawowej. Plamica zakrzepowa małopłytkowa – nieskutecznie leczona odznacza się dużą śmiertelnością.

Źródło: Stanowisko eksperckie [REDACTED]

## 2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

### 2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Rytuksymab 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 nieziarniczych (NHL) z komórek B.

Antygen CD20 występuje na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest uwalniany z jej powierzchni. 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 poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcy, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.

Liczby obwodowych limfocytów B ulegały obniżeniu do wartości poniżej normy po zakończeniu podawania pierwszej dawki produktu MabThera. U chorych leczonych z powodu nowotworów układu krwiotwórczego, powrót limfocytów B do wartości uznanych za prawidłowe rozpoczynał się w ciągu 6 miesięcy od leczenia, powracając do zakresu wartości prawidłowych w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia, choć u niektórych chorych może to trwać dłużej (aż do mediany czasu do poprawy, wynoszącej 23 miesiące po terapii indukcyjnej). U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów obserwowano obniżenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej bezpośrednio po wykonaniu dwóch infuzji produktu MabThera w dawce 1000 mg w odstępie 14 dni. Podwyższenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej następowało od 24 tygodnia, przy czym dowody na odnowienie ich puli obserwuje się u większości pacjentów do 40 tygodnia, niezależnie od tego, czy produkt MabThera jest podawany w monoterapii, czy w skojarzeniu z metotreksatem. U małego odsetka pacjentów występuje przedłużająca się deplecja obwodowych limfocytów B, utrzymująca się przez 2 lata lub dłużej po podaniu ostatniej dawki produktu MabThera. U pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem wielonaczyniowym i mikroskopowym zapaleniem wielonaczyniowym, obserwowano obniżenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej do <10 komórek/ $\mu$ l po dwóch wykonanych co tydzień infuzjach rytuksymabu w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> i poziom ten utrzymywał się u większości pacjentów do 6 miesięcy. U większości pacjentów (81%) obserwowano odnowienie się puli limfocytów B >10 komórek/ $\mu$ l w czasie do 12 miesięcy, zwiększające się do 87% w czasie do 18 miesięcy.

Źródło: ChPL MabThera

## 2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

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 (patrz: „Leczenie” w podrozdz. 2.1.).

Wśród odnalezionych rekomendacji klinicznych większość dotyczyła postępowania w małopłytkowości poheparynowej (patrz: podrozdz. 4.1.).

W trakcie prac na raporcie uzyskano 1 stanowisko eksperckie, w którym ekspertka zauważyła, 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 odniosła się jedynie do dwóch rodzajów małopłytkowości wtórnej: odpornej, wtórnej małopłytkowości immunologicznej oraz odpornej lub nawracającej płamicy zakrzepowej małopłytkowej, podkreślając, że ta druga jednostka chorobowa może mieścić się również w kodzie M31.1 (zakrzepowa mikroangiopatia). Nie mniej jednak wskazała dla obu jednostek chorobowych 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 płamica 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.

### 2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie ze stanowiskiem ekspertki klinicznej (oszacowanie własne ekspertki) dla rozpoznania D69.5 (Małopłytkowość wtórna) zapadalność wynosi kilkanaście przypadków (dotyczy tylko małopłytkowości wtórnych kwalifikujących się do leczenia rytuksymabem – rozpoznania: oporna, wtórna małopłytkowość immunologiczna, głównie wtórna do chorób z autoagresji (np. toczeń układowy) lub do pospolitego zmiennego niedoboru odporności oraz oporna lub nawracająca plamica zakrzepowa małopłytkowa), natomiast chorobowość wynosi kilkadziesiąt przypadków (dotyczy tylko małopłytkowości wtórnych kwalifikujących się do leczenia rytuksymabem – rozpoznania: oporna, wtórna małopłytkowość immunologiczna, głównie wtórna do chorób z autoagresji (np. toczeń układowy) lub do pospolitego zmiennego niedoboru odporności oraz oporna lub nawracająca plamica zakrzepowa małopłytkowa).

Według ekspertki liczba pacjentów, u których można zastosować rytuksymab w ciągu roku to kilkakilkanaście przypadków (oszacowanie własne ekspertki).

Źródło: Stanowisko eksperckie [REDAKTOWANE]

Dane otrzymane z NFZ (patrz: podrozdz. 5.1.) uniemożliwiają wnioskowanie dotyczące potencjalnej liczby pacjentów.

W podrozdziale 2.1. na podstawie odnalezionej literatury przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania wybranych rodzajów małopłytkowości wtórnych.

## 2.3. Interwencje oceniane i komparatory

### 2.3.1. Interwencje

#### 2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Tabela 1. Interwencje oceniane

|                                     | <b>MabThera</b>   |
|-------------------------------------|---|
| <b>Substancja czynna</b>            | rytuksymab  |
| <b>Kod ATC</b>                      | L01X C02  |
| <b>Grupa farmakoterapeutyczna</b>   | przeciwciała monoklonalne   |
| <b>Dawka DDD wg WHO</b>             | -   |
| <b>Postać farmaceutyczna</b>        | Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji. Przezroczysty, bezbarwny płyn.  |
| <b>Zarejestrowane opakowania</b>    | 2 fiol. a 10 ml<br>1 fiol. a 50 ml  |
| <b>Droga podania</b>                | dożylna   |
| <b>Dawkowanie na podstawie ChPL</b> | <u>Chłoniaki niezziarnicze</u><br><i>Zmiana dawkowania w trakcie leczenia</i><br>Nie zaleca się redukcji dawek produktu MabThera. W przypadku, gdy produkt MabThera stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią, należy stosować standardy zmniejszenia dawek dla chemioterapeutycznych produktów leczniczych.<br><i>Nieziarnicze chłoniaki grudkowe</i><br>Terapia skojarzona<br>Zalecana dawka produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym wcześniej nieleczonych chorych na niezziarnicze chłoniaki grudkowe lub u chorych na niezziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie wynosi 375 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała na cykl, przez nie więcej niż 8 cykli.<br>Produkt MabThera powinien być podawany pierwszego dnia każdego cyklu chemioterapii po dożylnym podaniu glikokortykosteroidu będącego składnikiem chemioterapii, w stosownych przypadkach.<br>Leczenie podtrzymujące<br><i>Chorzy wcześniej nieleczeni na niezziarnicze chłoniaki grudkowe</i><br>Zalecana dawka produktu MabThera w leczeniu podtrzymującym u wcześniej nieleczonych chorych na niezziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie |

| <b>MabThera</b> |   |
|-----------------|---|
|                 | <p>indukcyjne wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała raz na 2 miesiące (rozpoczynając leczenie po 2 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat.</p> <p><i>Chorzy na niezziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie</i></p> <p>Zalecana dawka produktu MabThera w leczeniu podtrzymującym u chorych na niezziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała raz na 3 miesiące (rozpoczynając leczenie po 3 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat.</p> <p><b>Monoterapia</b></p> <p><i>Chorzy na niezziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie</i></p> <p>Zalecana dawka produktu MabThera w monoterapii w leczeniu indukcyjnym dorosłych chorych na chłoniaki niezziarnicze typu grudkowego w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, podawana w postaci infuzji dożylniej raz w tygodniu, przez 4 tygodnie.</p> <p>W przypadku zastosowania powtórnego leczenia u chorych na chłoniaki niezziarnicze, u których uzyskano odpowiedź na leczenie produktem MabThera w monoterapii, w fazie nawrotu lub oporności na leczenie zaleca się podanie w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, podawanej w postaci infuzji dożylniej jeden raz w tygodniu przez cztery tygodnie (patrz punkt 5.1).</p> <p><i>Chłoniaki niezziarnicze rozlane z dużych komórek B</i></p> <p>Produkt MabThera powinien być stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP. Zalecana dawka wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, podawana w pierwszym dniu każdego cyklu chemioterapii, przez 8 cykli, po uprzednim dożylnym podaniu gl kokortykoidu będącego jednym ze składników schematu CHOP. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu MabThera w skojarzeniu z innymi schematami chemioterapii w leczeniu chłoniaków niezziarniczych rozlanych z dużych komórek B.</p> <p><u><i>Przewlekła białaczka limfocytowa</i></u></p> <p>U pacjentów z PBL zalecana jest profilaktyka polegająca na odpowiednim nawodnieniu i podawaniu urykostatyków na 48 godzin przed rozpoczęciem terapii, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza. Pacjenci z PBL, u których liczba limfocytów wynosi &gt;25 x 10<sup>9</sup>/l powinni otrzymać dożylnie 100 mg prednizonu/prednizolonu tuż przed wykonaniem infuzji produktu MabThera, aby obniżyć szybkość rozwoju i ciężkość ostrych reakcji związanych z infuzją i (lub) zespołu uwalniania kinin.</p> <p>Zalecana dawka produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią u chorych wcześniej nieleczonych lub u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w 0. dniu pierwszego cyklu terapii, a następnie 500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, podawana w 1. Dniu każdego cyklu, przez w sumie 6 cykli. Chemioterapia powinna być podawana po infuzji produktu MabThera.</p> <p><u><i>Reumatoidalne zapalenie stawów</i></u></p> <p>Pacjenci leczeni produktem MabThera muszą otrzymać kartę ostrzegawczą dla pacjenta w przypadku przeprowadzania każdej infuzji (patrz: Aneks IIIA – Oznakowanie opakowań).</p> <p>Na 30 minut przed wlewami produktu MabThera należy podać dożylnie 100 mg metyloprednizolonu w celu zmniejszenia częstości występowania i nasilenia reakcji na wlew. Przed każdym wlewem produktu MabThera należy zawsze podać w premedykacji lek przeciwbólowy/przeciwgorączkowy (np. paracetamol) oraz lek przeciwhistaminowy (np. difenhydraminę) (patrz punkt 4.4).</p> <p>Cykl leczenia produktem MabThera składa się z dwóch infuzji dożylnych po 1000 mg. Zalecana dawka leku wynosi 1000 mg drogą infuzji dożylniej, po czym po dwóch tygodniach podaje się drugą infuzję dożylną w dawce 1000 mg.</p> <p>Decyzja o podaniu kolejnego cyklu powinna być podjęta 24 tygodnie po podaniu poprzedniego cyklu.</p> <p>Wówczas kolejny cykl leczenia powinien być podany, jeżeli aktywność choroby utrzymuje się, w przeciwnym razie należy opóźnić kolejny cykl leczenia do powrotu aktywności choroby.</p> <p>Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczna jest zwykle osiągnięta w ciągu 16 – 24 tygodni pierwszego cyklu leczenia. Kontynuacja leczenia powinna być starannie rozważona u pacjentów, którzy nie wykazują korzyści z leczenia w ciągu tego czasu.</p> <p><i>Pierwsza infuzja każdego cyklu leczenia</i></p> <p>Zalecana początkowa szybkość infuzji wynosi 50 mg/godz.; po pierwszych 30 minutach można ją zwiększać o 50 mg/godz. co 30 minut do maksymalnie 400 mg/godz.</p> |

|   | <b>MabThera</b>   |
|---|---|
|   | <p><i>Druga infuzja każdego cyklu leczenia</i></p> <p>Kolejne dawki produktu MabThera można podawać w infuzji z początkową szybkością 100 mg/godz., którą można stopniowo zwiększać o 100 mg/godz. co 30 minut do maksymalnie 400 mg/godz.</p> <p><u>Ziarniniakowość z zapaleniem wielonaczyniowym i mikroskopowe zapalenie wielonaczyniowe</u></p> <p>Pacjenci leczeni produktem MabThera muszą otrzymać kartę ostrzegawczą dla pacjenta w przypadku przeprowadzania każdej infuzji (patrz: Aneks IIIA – Oznakowanie opakowań).</p> <p>Przed każdym wlewem produktu MabThera należy podać premedykację w postaci leku przeciwbólowego/przeciwgorączkowego (np. paracetamolu) i przeciwhistaminowego (np. difenhydraminy).</p> <p>Zalecana dawka produktu MabThera stosowana do indukcji remisji ziarniniakowości z zapaleniem wielonaczyniowym i mikroskopowego zapalenia wielonaczyniowego wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała. Należy ją podawać za pomocą wlewu dożylnego raz w tygodniu przez 4 tygodnie (w sumie 4 wlewy).</p> <p>Przez 1–3 dni przez pierwszym wlewem produktu MabThera zalecane jest dożylne podawanie metyloprednizolonu w dawce 1000 mg na dobę (ostatnią dawkę metyloprednizolonu można podać w dniu wykonania pierwszego wlewu produktu MabThera). Następnie powinno się doustnie podawać prednizon w dawce 1 mg/kg/dobę w czasie stosowania produktu MabThera i po zakończeniu leczenia (nie należy przekraczać dawki 80 mg/dobę, a dawkę należy stopniowo zmniejszać tak szybko, jak to możliwe w oparciu o potrzeby kliniczne).</p> <p><i>Pierwszy wlew:</i> zalecana początkowa szybkość wlewu produktu MabThera wynosi 50 mg/h; następnie można ją zwiększać o 50 mg/h co 30 minut do maksymalnie 400 mg/h.</p> <p><i>Kolejne wlewy (od 2. do 4.):</i> kolejne wlewy produktu MabThera można rozpoczynać z szybkością 100 mg/h, a następnie zwiększać szybkość o 100 mg/h co 30 minut do maksymalnie 400 mg/h.</p> <p>W przypadku pacjentów z ziarniniakowością z zapaleniem wielonaczyniowym lub mikroskopowym zapaleniem wielonaczyniowym zalecane jest stosowanie profilaktyki przeciwko pneumocystozie (ang. pneumocystis jiroveci pneumonia, PCP) w czasie stosowania produktu MabThera i po jego zakończeniu, według potrzeby.</p> |
| <b>Status leku sierocego</b>                  | nie   |
| <b>Procedura rejestracyjna</b>                | centralna   |
| <b>Data pierwszego dopuszczenia do obrotu</b> | EMA – 2 czerwca 1998<br>FDA – 26 listopada 1997 (Rituxan®)  |
| <b>Przeciwwskazania</b>                       | <p><u>Przeciwwskazania do stosowania w leczeniu chłoniaki niezajrzynicy i przewlekłą białaczkę limfocytową</u></p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na białka mysie.</p> <p>Czynne, ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4).</p> <p>Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności.</p> <p><u>Przeciwwskazania do stosowania w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, ziarniniakowości z zapaleniem wielonaczyniowym oraz mikroskopowego zapalenia wielonaczyniowego</u></p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 jakiegokolwiek inny składnik lub na białka mysie.</p> <p>Czynne, ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4).</p> <p>Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności</p> <p>Ciężka niewydolność serca (klasy IV wg klasyfikacji New York Heart Association) lub ciężka, niekontrolowana choroba serca (patrz punkt 4.4 dotyczący innych zaburzeń sercowo-naczyniowych).</p>  |
| <b>Inne informacje</b>                        | <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p><i>Dzieci i młodzież:</i> Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu MabThera u dzieci.</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku:</i> Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku &gt; 65 lat).</p>  |

Źródło: ChPL MabThera, FDA Rituxan



### 2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Produkt MabThera stosuje się u dorosłych w następujących wskazaniach:

#### **Chłoniaki nieziarnicze (NHL)**

Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią.

Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne.

Produkt MabThera w monoterapii jest wskazany w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii.

Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon).

#### **Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)**

Produkt MabThera w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby. Dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów uprzednio leczonych przeciwciałami monoklonalnymi, w tym produktem MabThera, lub u pacjentów wcześniej opornych na leczenie produktem MabThera w skojarzeniu z chemioterapią.

#### **Reumatoidalne zapalenie stawów**

Produkt MabThera w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny (ang. DMARD), w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (ang. TNF).

Wykazano, że podawanie produktu MabThera w skojarzeniu z metotreksatem wywiera, potwierdzony w ocenie radiologicznej, hamujący wpływ na postęp uszkodzenia stawów oraz poprawia sprawność fizyczną.

#### **Ziarniniakowość z zapaleniem wielonaczyniowym i mikroskopowe zapalenie wielonaczyniowe**

Produkt MabThera w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany do indukcji remisji u dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną ziarniniakowością z zapaleniem wielonaczyniowym (Wegenera) (ang. granulomatosis with polyangiitis, GPA) i mikroskopowym zapaleniem wielonaczyniowym (ang. microscopic polyangiitis, MPA).

Źródło: ChPL MabThera

### 2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena

Podanie rytuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 D69.5 (małopłytkowość wtórna).

Źródło: korespondencja MZ

### 2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Wskazania rejestracyjne rytuksymabu to: chłoniaki nieziarnicze (NHL), przewlekła białaczka limfocytowa (PBL), reumatoidalne zapalenie stawów, ziarniniakowość z zapaleniem wielonaczyniowym i mikroskopowe zapalenie wielonaczyniowe (patrz: podrozdz. 2.3.1.2.).

Zgodnie ze stanowiskiem ekspertki klinicznej: „Doświadczenie klinicznie oraz piśmiennictwo dotyczące zastosowania rytuksymabu w różnych małopłytkowościach wtórnych jest skąpe. W dużej mierze wynika to z rzadkości tych stanów. Rytuksymab jest stosowany w przypadkach opornych, w razie nieskuteczności innych metod immunosupresji lub jako lek dodatkowy (poza stosowanymi glikokortykostroidami lub lekami immunosupresyjnymi). Pośród małopłytkowości wtórnych stosowanie rytuksymabu jest uzasadnione w:

1. Opornej na leczenie wtórnej małopłytkowości immunologicznej, głównie wtórnej do chorób z autoagresji (np. toczeń układowy) lub do pospolitego zmiennego niedoboru odporności.

2. Opornej na leczenie lub nawracającej plamicy zakrzepowej małopłytkowej, choć ta jednostka chorobowa może mieścić się również w kodzie M31.1 (zakrzepowa mikroangiopatia). Istnieją również dane o skuteczności rytuksymabu we wczesnym leczeniu ostrego epizodu plamicy zakrzepowej małopłytkowej (przyspieszenie remisji, zmniejszenie liczby plazmaferez, skrócenie hospitalizacji).

W pozostałych wtórnych małopłytkowościach zastosowanie rytuksymabu nie ma uzasadnienia lub opiera się na pojedynczych opisach przypadków”.

Źródło: Stanowisko eksperckie [REDACTED]

### 2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Produkt leczniczy MabThera (rytuksymab) był przedmiotem prac AOTM. Wydane stanowiska i rekomendacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Wydane dotychczas stanowiska/rekomendacje/opinie AOTM dotyczące rytuksymabu

| Dokument<br>Nr i data wydania   | Stanowisko/Opinia RK/RP  | Rekomendacja Prezesa AOTM   |
|---|--|---|
| <p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 110/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie zmiany poziomu/sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Podanie rytuksymabu we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby”</p> <p>Rekomendacja nr 90/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej zawartego w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów „podanie rytuksymabu we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby”</p> | <p>Odnosząc się do zlecenia oceny świadczenia gwarantowanego „Podanie rytuksymabu we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby” Rada Konsultacyjna <b>uważa za zasadne</b> utrzymanie sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.</p>  | <p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej zawartego w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów „podanie rytuksymabu we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby”.</p> <p>Nie jest również rekomendowana zmiana poziomu lub sposobu finansowania wyżej wymienionego świadczenia.</p>  |
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 9/2012 z dnia 27 lutego 2012 w zakresie zmiany sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (Mabthera®)”</p> <p>Rekomendacja nr 7/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 27 lutego 2012 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab), finansowanego ze środków publicznych w ramach programu zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”</p>  | <p>Rada <b>uważa za zasadne</b> usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (Mabthera®)”</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rytuksymab w monoterapii u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii.</li> </ul> <p>Rada <b>uważa za niezasadne</b> usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (Mabthera®)”:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania przy wykorzystaniu produktu leczniczego Mabthera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią.</li> <li>Leczenie podtrzymujące po co najmniej II linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe.</li> </ul> | <p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab)” w monoterapii u chorych w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii, realizowanego w ramach programu zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”.</p> <p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab)”:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>u wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania, w skojarzeniu z chemioterapią;</li> <li>jako terapii podtrzymującej po co najmniej II linii leczenia indukcyjnego u dorosłych chorych;</li> <li>u chorych na chłoniaka nieziarniczego</li> </ul> |

| Dokument<br>Nr i data wydania  | Stanowisko/Opinia RK/RP  | Rekomendacja Prezesa AOTM   |
|--|--|---|
|  | <p>• Leczenie chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 przy zastosowaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP.</p> <p><b>Uwaga</b><br/>Rada nie procedowała nad oceną Mabthera we wskazaniu: leczenie podtrzymujące po I linii terapii indukcyjnej, gdyż obecny Terapeutyczny Program Zdrowotny nie obejmuje tego wskazania.</p> | rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP realizowanych w ramach programu zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”.  |
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2012 z dnia 28 maja 2012 r. w sprawie zasadności usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie rytuksymabu w leczeniu choroby Hodgkina”</p> <p>Rekomendacja nr 19/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 28 maja 2012 r. w zakresie usunięcia lub zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie rytuksymabu w leczeniu pacjentów z chorobą Hodgkina” realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej</p> | <p>Rada Przejrzystości <b>uważa za niezasadne</b> usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie rytuksymabu w leczeniu choroby Hodgkina”.</p>   | Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie rytuksymabu w leczeniu choroby Hodgkina”. Jednocześnie nie rekomenduje też zmiany jego sposobu finansowania. |
| <p>Opinia Rady Przejrzystości nr 299/2013 z dnia 28 października 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leku Mabthera (Rituximabum), EAN 5909990418824 oraz EAN 5909990418817, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>  | <p>Rada Przejrzystości <b>wydaje pozytywną opinię</b> dot. stosowania preparatu leku Mabthera (Rituximabum), EAN 5909990418824 oraz EAN 5909990418817, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu po dawkowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. w leczeniu chłoniaków Hodgkina bogatych w limfocyty (ang. Lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma), kod ICD-10: C81.0.</p>             | —   |

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl>



### 2.3.2. Komparatory

Zagadnienie dotyczące wyboru komparatorów opisano w podrozdz. 2.2.2.

W tabeli poniżej przedstawiono przegląd interwencji stosowanych w ocenianym wskazaniu wg opinii ekspertki klinicznej.

Tabela 3. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: D69.5 w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

| Ekspert       | Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu  | Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię  | Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu | Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu | Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce |
|---------------|--|--|--|---|--|
| [REDAKTOWANE] | <p><u>Oporna, wtórna małopłytkowość immunologiczna</u>: 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</p> <p><u>Oporna lub nawracająca płamica zakrzepowa małopłytkowa</u>: kontynuacja (ew. intensyfikacja) plazmaferez, kontynuacja glikokortykosteroidów, leki immunosupresyjne.</p> | <p>Jak w poprzedniej kolumnie, jednak skuteczność mniejsza (w przypadku płamicy zakrzepowej małopłytkowej) lub mniejszy panel możliwych opcji terapeutycznych (w przypadku wtórnej małopłytkowości immunologicznej).</p> | <p>GI kokortykosteroidy</p>  | <p>Dożylne immunoglobuliny, cyklosporyna</p>                        | <p>Glikokortykosteroidy, dożylne immunoglobuliny, leki immunosupresyjne</p>  |

Źródło: Stanowisko eksperckie [REDAKTOWANE]

#### 2.3.2.1. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Agencja Oceny Technologii Medycznych nie oceniała dotychczas interwencji w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 D69.5 (małopłytkowość wtórna).

### 3. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad niniejszym raportem AOTM wystąpiła z prośbą o stanowisko do 9 ekspertów. 8 z nich nie przedstawiło stanowiska (brak odpowiedzi, odmowa, wskazanie innego eksperta).

Tabela 4. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania rytuksymabu we wskazaniu: D69.5 (małopłytkowość wtórna)

| Ekspert       | Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych  | Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych  | Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu  |
|---------------|--|--|---|
| [REDAKTOWANE] | <ol style="list-style-type: none"><li>1. Udokumentowana skuteczność w wybranych opornych małopłytkowościach wtórnych.</li><li>2. Duża śmiertelność, ryzyko krwawień lub brak możliwości włączenia leczenia choroby podstawowej, jeżeli liczba płytek nie zostanie zwiększona.</li><li>3. Brak alternatywnych, równie skutecznych terapii u pacjentów opornych.</li><li>4. Niewielka liczba pacjentów.</li><li>5. Dobra tolerancja wg piśmiennictwa, pod warunkiem zachowania odpowiednich środków ostrożności.</li></ol> | <ol style="list-style-type: none"><li>1. Wysoki koszt.</li><li>2. Znacznie mniej danych z badań klinicznych niż w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (głównie opisy przypadków).</li><li>3. Większe niż w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej ryzyko działań niepożądanych (związanych z obecnością choroby podstawowej).</li></ol> | Uważam, że podanie rytuksymabu we wskazaniu „małopłytkowość wtórna” należy pozostawić w wykazie świadczeń gwarantowanych, aby umożliwić stosowanie tego leku u pacjentów z oporną wtórną małopłytkowością immunologiczną oraz oporną lub nawracającą płamicą zakrzepową małopłytkowową. Jest to bardzo niewielka grupa pacjentów, zwykle o złym rokowaniu. Rytuksymab stanowi dla nich kolejną opcję terapeutyczną, niekiedy ratującą życie. Wskazania do podania rytuksymabu powinny być uważnie ocenione przez lekarza prowadzącego (z uwzględnieniem możliwych działań niepożądanych). |

Źródło: stanowisko eksperta [REDAKTOWANE].

## 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

### 4.1. Rekomendacje kliniczne

Na potrzeby identyfikacji rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego w małopłytkowości wtórnej, przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji:

- National Guideline Clearinghouse (korzystano ze słów kluczowych: *thrombocytopenia*, *secondary thrombocytopenia*, *rituximab*),
- Guidelines International Network (korzystano ze słów kluczowych: *thrombocytopenia*, *secondary thrombocytopenia*, *rituximab*),
- TRIP Database (korzystano ze słów kluczowych: *thrombocytopenia*, *secondary thrombocytopenia*, *rituximab*),
- PubMed (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 9.1).

Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia, kierowano się następującymi kryteriami:

**Populacja:** osoby z małopłytkowością wtórną,

**Interwencja:** rytuksymab,

**Komparator:** nie ograniczono,

**Punkty końcowe:** nie ograniczono,

**Dodatkowe ograniczenia:**

Zastosowano uproszczony filtr identyfikujący rekomendacje, korzystając z kilku wybranych tekstowych słów kluczowych występujących w tytule, dotyczących rodzaju publikacji.

Ze względu na ograniczenia czasowe nie uwzględniano opracowań, dla których nie były dostępne abstrakty.

Przy wyszukiwaniu nie uwzględniono ograniczenia językowego. Jakkolwiek, ze względu na ograniczenia czasowe, jak również ograniczone umiejętności językowe nie było możliwości przeprowadzenia przeszukiwań we wszystkich źródłach informacji wskazywanych w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych Agencji, jak również nie było możliwości włączenia opracowań opublikowanych w języku innym niż angielski i polski.

Istotnym ograniczeniem niniejszego opracowania, jest realizacja przedmiotowej oceny przez wyłącznie jedną osobę. Z tego powodu opracowanie to nie spełnia warunków formalnych przeglądu systematycznego.

W dniu 31.01.2014 roku przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach internetowych następujących organizacji zajmujących się problematyką onkologii i hematologii: National Cancer Institute, European LeukemiaNet, Polska Unia Onkologii, Eurocare, American Society of Clinical Oncology, National Comprehensive Cancer Network, Surveillance Epidemiology and End Results databases of National Cancer Institute, American Society of Hematology.

Przeszukano, także strony internetowe następujących instytucji zajmujących się ochroną zdrowia: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), National Health and Medical Research Council (NHMRC), U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF), Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Ostatecznie, do niniejszego opracowania włączono 10 publikacji z lat 2006-2013 dotyczących zaleceń postępowania terapeutycznego w małopłytkowościach o różnej etiologii, przy czym większość dotyczyła małopłytkowości poheparynowej.

Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia małopłytkowości wtórnej

| Kraj/region     | Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje  | Rytuksymab     |
|-----------------|------------------|--|----------------|
| Wielka Brytania | BSH 2006         | <p>Rekomendacje dotyczą postępowania w małopłytkowości poheparynowej (HIT) i zostały oparte na przeglądzie dostępnej literatury. Rekomendacje zostały poklasyfikowane na podstawie poziomu dowodów według Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).</p> <p>Podsumowanie rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Decyzje kliniczne powinny być podejmowane po rozważeniu ryzyka i korzyści wynikających z leczenia alternatywnego przeciwzakrzepowego (klasa C, poziom IV rekomendacji*).</li> <li>• W przypadku pacjentów z silnym podejrzeniem lub potwierdzonym HIT, należy przerwać podawanie heparyny i rozpocząć podawanie pełnej dawki antykoagulantów jako alternatywy, takich jak lepirudyna lub danaparoid (w przypadku braku znaczącego przeciwwskazania) (klasa B, poziom III rekomendacji).</li> <li>• Nie należy stosować warfaryny, dopóki liczba płytek krwi nie wróci do normy. Gdy wprowadzono alternatywny antykoagulant, to może on być kontynuowany, dopóki INR jest terapeutyczne dla dwóch kolejnych dni (klasa C, poziom IV rekomendacji).</li> <li>• Nie należy stosować płytek krwi w profilaktyce (klasa C, poziom IV rekomendacji).</li> <li>• Pacjenci, którzy mieli już wcześniej HIT i nie mają przeciwciał (najczęściej powyżej 100 dni), a którzy wymagają operacji kardiologicznej, powinni otrzymywać śródoperacyjnie UFH** zamiast innych koagulantów, które są mniej sprawdzone do tego celu. Przed- i pooperacyjna koagulacja powinna być oparta na podawaniu antykoagulantów innych niż UFH lub LMWH*** (klasa C, poziom IV rekomendacji).</li> <li>• Pacjent z przebytą lub aktywną HIT wymagający operacji, powinni być dokładnie przebadani, a operacja powinna być, jeśli to możliwe, opóźniona dopóki pacjent nie ma przeciwciał. Dalej należy postępować, jak to opisano powyżej. Jeśli lekarz uzna za stosowne, na początku operacja powinna być przeprowadzona z alternatywnym lekiem przeciwzakrzepowym (klasa C, poziom IV rekomendacji).</li> <li>• Zaleca się skonsultowanie tych skomplikowanych przypadków wymagających operacji z doświadczonym ośrodkiem (klasa C, poziom IV rekomendacji).</li> </ul> | Nie wymieniono |

| Kraj/region | Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje  | Rytuksymab     |
|-------------|------------------|--|----------------|
| Kanada      | NAC i CBS 2007   | <p>Rekomendacje zostały opracowane przez panel ekspertów – hematologów zaproszonych z całej Kanady. Obejmują one przegląd dowodów naukowych pod kątem zastosowania preparatów dożylnych immunoglobulin (IVIg) w leczeniu 18 różnych chorób hematologicznych, w tym zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP), małopłytkowości poheparynowej (HIT) i małopłytkowości związanej z zakażeniem HIV. Poziomy dowodów określono w skali: 1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 4 i 5, gdzie 1a oznacza dowody o najwyższym, a 5 o najniższym poziomie wiarygodności. Podsumowanie rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IVIg nie są rekomendowane jako pierwsza linia leczenia TTP zarówno w populacji dzieci, jak i dorosłych. Na podstawie konsensusu panelu ekspertów stwierdzono, że IVIg mogą być rozważone jako jedna z opcji spośród dodatkowych terapii po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia.</li> <li>• IVIg są przeciwwskazane do leczenia HIT.</li> <li>• IVIg są rekomendowane jako opcja terapeutyczna do leczenia małopłytkowości związanej z zakażeniem HIV w sytuacji aktywnego krwawienia lub gdy poziom płytek jest mniejszy niż <math>10 \times 10^9/L</math>.</li> </ul>   | Nie wymieniono |
| Finlandia   | FMSD 2007        | <p>Rekomendacje dotyczą leczenia małopłytkowości w populacji dorosłych i dzieci, są oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych oraz praktyce klinicznej. Poziomy dowodów określono w skali: A-D, które oznaczają jakość dowodów od wysokiej, poprzez średnią, niską, aż do bardzo niskiej.</p> <p>Podsumowanie rekomendacji w zakresie leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unikanie lub zaprzestanie przyjmowania leków, które mogą powodować małopłytkowość.</li> <li>• Monitorowanie pacjentów bezobjawowych.</li> <li>• Kierowanie pacjenta, jeśli są wskazania, do specjalisty z zakresu chorób wewnętrznych lub hematologii.</li> <li>• Hospitalizacja w przypadku krwawień.</li> <li>• Farmakologiczne leczenie małopłytkowości idiopatycznej (ITP) za pomocą kortykosteroidów, włączając w to prednizolon, dożylnych gamma globulin, innych leków, włączając w to leki immunosupresyjne i inhibitory fibrynolizy.</li> <li>• Splenektomia.</li> <li>• Transfuzje.</li> </ul>   | Nie wymieniono |
| USA         | ACCP 2008        | <p>Rekomendacje American College of Chest Physicians oparte na dowodach naukowych, dotyczą leczenia małopłytkowości poheparynowej (HIT). Określono dwie klasy rekomendacji – 1 (silne) i 2.</p> <p>Podsumowanie rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z silnym podejrzeniem (lub potwierdzoną) HIT, powikłaną lub niepowikłaną zakrzepicą, rekomenduje się zastosowanie alternatywnego, nieheparynowego antykoagulantu (danaparoid [Klasa 1B], lepirudyna [Klasa 1C], argatroban [Klasa 1C], fondaparinux [Klasa 2C], bivalirudyna [Klasa 2C] zamiast dalszego stosowania terapii UFH** lub LMWH*** lub rozpoczęcia/kontynuowania VKA<sup>##</sup> [Klasa 1B].</li> <li>• W przypadku pacjentów z silnym podejrzeniem lub potwierdzoną HIT nie rekomenduje się stosowania VKA (kumaryny) do czasu aż poziom płytek ustabilizuje się (zazwyczaj na poziomie przynajmniej <math>150 \times 10^9/L</math>), zamiast rozpoczynania terapii VKA przy niskim poziomie płytek [Klasa 1B]; taka terapia VKA powinna rozpoczynać się raczej od niższych (maksymalnie 5 mg warfaryny lub 6 mg fenoprokumonu) niż wyższych dawek wstępnych [Klasa 1B]; antykoagulant nieheparynowy (np. lepirudyna, argatroban, danaparoid) powinien być kontynuowany do czasu osiągnięcia stabilnego wzrostu poziomu płytek, wzrostu INR do zamierzonego</li> </ul> | Nie wymieniono |

| Kraj/region | Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje   | Rytuksymab   |
|-------------|------------------|---|--|
|             |                  | <p>celu i po minimalnym, przynajmniej 5-dniowym okresie pokrywania się terapii nieheparynowym antykoagulantem i VKA niż po krótszym pokrywaniu się tych terapii [Klasa 1B].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów otrzymujących VKA w czasie diagnozowania HIT rekomenduje się stosowanie witaminy K (10 mg doustnie lub 5 do 10 mg dożylnie) [Klasa 1C].</li> <li>• U pacjentów z silnie podejrzaną HIT, powikłaną lub niepowikłaną zakrzepicą, nie rekomenduje się stosowania LMWH*** [Klasa 1B].</li> <li>• Nie zaleca się profilaktycznych transfuzji płytek u pacjentów bez krwotoków [Klasa 2C].</li> <li>• U pacjentów z historią HIT, którzy nie posiadają przeciwciał HIT i wymagają zabiegu kardiochirurgicznego rekomenduje się stosowanie UFH** zamiast antykoagulanta nieheparynowego [Klasa 1B].</li> <li>• Podobne postępowanie rekomendowane jest w przypadku pacjentów, którzy mają przeciwciała w teście EIA zależnym od PF4#, a nie mają przeciwciał HIT w teście washed platelet activation assay [Klasa 2C].</li> </ul>   |  |
| USA         | ASH 2011         | <p>Rekomendacje dotyczące postępowania w małopłytkowości immunologicznej u dzieci i dorosłych oparte na przeglądzie systematycznym literatury. Obejmują też niektóre specyficzne formy wtórnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych – związanej z zakażeniem HCV, HIV i <i>H. pylori</i>. Dowody sklasyfikowano według systemu GRADE: 1A, 1B, 1C, 2A, 2B lub 2C.</p> <p>Podsumowanie rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• postępowanie w małopłytkowości związanej z zakażeniem HCV u dorosłych: sugeruje się rozważenie terapii przeciwwirusowej, jeśli nie ma przeciwwskazań [Klasa 2C]. Leczeniem inicjującym powinny być preparaty dożylnych immunoglobulin (IVIG) [Klasa 2C].</li> <li>• postępowanie w małopłytkowości związanej z zakażeniem HIV u dorosłych: terapia przeciwwirusowa powinna zostać rozważona przed innymi opcjami leczenia, chyba, że pacjent ma klinicznie znaczące powikłania związane z krwawieniami [Klasa 1A]. Leczenie inicjujące powinno składać się z kortykosteroidów, IVIG lub preparatów immunoglobulin D [Klasa 2C] i splenektomii jako postępowania preferencyjnego w stosunku do innych u pacjentów objawowych, którzy nie odpowiedzieli na kortykosteroidy, IVIG lub preparaty immunoglobulin D [Klasa 2C].</li> <li>• postępowanie w małopłytkowości związanej z zakażeniem <i>H. pylori</i> u dorosłych: rekomenduje się, aby terapia eradykacyjna była zastosowana u pacjentów, u których zidentyfikowano infekcję <i>H. pylori</i> [Klasa 1B]. Sugeruje się, aby screening w kierunku <i>H. pylori</i> u osób z ITP był rozważany u osób, u których terapia eradykacyjna mogłaby być zastosowana, jeśli badania okazałyby się pozytywne [Klasa 2C].</li> </ul> | Rytuksymab wymienia się tylko jako drugą linię leczenia dzieci z ITP |
| USA         | AAFP 2012        | <p>Rekomendacje dotyczące leczenia różnych małopłytkowości zostały oparte na przeglądzie dostępnej literatury. Nie opisano szczegółowo metodologii.</p> <p>Podsumowanie zaleceń:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• małopłytkowość poalkoholowa – zaprzestanie nadużywania alkoholu, zamiana na preparaty witaminowe i odżywcze;</li> <li>• małopłytkowość polekowa – odstawienie leku podejrzanego o powodowanie małopłytkowości oraz kontrola poziomu płytek do momentu normalizacji;</li> </ul>  | Rytuksymab wymienia się tylko w przypadku leczenia ITP               |

| Kraj/region | Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje   | Rytuksymab |
|-------------|------------------|---|------------|
|             |                  | <ul style="list-style-type: none"><li>• małopłytkowość poheparynowa – natychmiastowe odstawienie heparyny i leczenie za pomocą antykoagulanta nieheparynowego;</li><li>• wtórna plamica małopłytkowa immunologiczna – leczenie zależne od czynnika etiologicznego;</li><li>• małopłytkowość poinfekcyjna (powirusowa lub poriketsjowa) – leczenie zależne od etiologii wirusowej (CMV, EBV, HBV, HCV, HIV, parwowirus B19, wirus varicella-zoster); najczęściej pomocne jest częściowe ograniczenie infekcji wirusowych; w przypadku objawowej choroby odkleszczowej rekomendowana jest doksycyklina.</li></ul> |            |

| Kraj/region     | Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje  | Rytuksymab     |
|-----------------|------------------|--|----------------|
| USA             | ACCP 2012        | <p>Rekomendacje American College of Chest Physicians oparte na dowodach naukowych, dotyczą leczenia małopłytkowości poheparynowej (HIT) i są aktualizacją wersji z 2008 roku (opisane powyżej). Określono dwie klasy rekomendacji – 1 (silne) i 2.</p> <p>Podsumowanie rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z HIT z zakrzepicą (HITT) lub tylko HIT, którzy mają prawidłową czynność nerek sugeruje się zastosowanie argatrobanu lub lepirudyny lub danaparoidu zamiast innych nieheparynowych leków przeciwzakrzepowych [Klasa 2C].</li> <li>• U pacjentów z HITT i niewydolnością nerek zaleca się stosowanie argatrobanu zamiast innych nieheparynowych leków przeciwzakrzepowych [Klasa 2C].</li> <li>• U pacjentów z ostrym lub podostrym HIT, którzy wymagają pilnej operacji kardiochirurgicznej, sugeruje się stosowanie bivalirudyny zamiast innych nieheparynowych leków przeciwzakrzepowych lub heparyny i leków przeciwplatek [Klasa 2C].</li> </ul> <p>Podkreślono także, że potrzebne są dalsze badania oceniające rolę fondapariny i nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych w leczeniu HIT.</p>   | Nie wymieniono |
| Wielka Brytania | BSH 2012         | <p>Rekomendacje dotyczą postępowania w małopłytkowości poheparynowej (HIT) i zostały oparte na przeglądzie dostępnej literatury opublikowanej po 2005 roku (stanowią aktualizację rekomendacji z 2006 roku opisanych powyżej). Rekomendacje zostały poklasyfikowane na podstawie poziomu dowodów według Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*.</p> <p>Podsumowanie rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Decyzje kliniczne powinny być rozważone pod kątem ryzyka i korzyści wynikających z leczenia alternatywnym lekiem przeciwzakrzepowym [Klasa 1C].</li> <li>• W przypadku pacjentów z podejrzeniem lub potwierdzoną HIT, należy przerwać podawanie heparyny i rozpocząć pełnodawkowe leczenie przeciwzakrzepowe alternatywnym antykoagulantem [Klasa 1B].</li> <li>• LMWH*** nie powinny być stosowane w leczeniu HIT [Klasa 1A].</li> <li>• Warfaryny nie należy stosować, dopóki liczba płytek krwi nie powróci do normy. Gdy została wprowadzona, należy kontynuować alternatywny lek przeciwzakrzepowy aż do czasu, kiedy INR jest terapeutyczne. Argatroban wpływa na INR i należy wziąć to pod uwagę przy stosowaniu tego leku. Rekomendowane jest minimum 5-dniowe pokrywanie się terapii nieheparynowymi lekami przeciwzakrzepowymi i VKA### [Klasa 1B].</li> <li>• Płytek krwi nie należy stosować w profilaktyce [Klasa 1C], ale mogą być stosowane w przypadku krwawienia [Klasa 2C].</li> <li>• Jeśli pacjent otrzymał VKA w czasie diagnozy, to powinien być on wycofywany przez podawanie dożylnie witaminy K [Klasa 2C].</li> <li>• Wśród alternatywnych leków przeciwzakrzepowych odpowiednich do leczenia HIT wymieniono danaparoid, argatroban oraz fondapariny, chociaż ten ostatni nie został zarejestrowany w tym wskazaniu.</li> <li>• Rekomenduje się bivalirudynę jako alternatywny lek przeciwzakrzepowy w przypadkach pilnych operacji [Klasa 2B] oraz u pacjentów z przebytą lub trwającą HIT, którzy wymagają interwencji wieńcowej, w tym angiografii i przezskórnej interwencji wieńcowej [Klasa 2B].</li> </ul> | Nie wymieniono |



| Kraj/region | Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje  | Rytuksymab     |
|-------------|------------------|--|----------------|
| Francja     | Prescrire 2013   | <p>Rekomendacje dotyczą postępowania w małopłytkowości poheparynowej (HIT) i zostały oparte na przeglądzie literatury w bazie Prescrire. Nie opisano szczegółowej metodologii, brak także klasyfikacji rekomendacji.</p> <p>Podsumowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie oparte jest na natychmiastowym zaprzestaniu podawania heparyny i zastąpieniu jej danaparoidem, lekiem przeciwzakrzepowym związanym z niskim ryzykiem małopłytkowości. Immunologiczne reakcje krzyżowe pomiędzy danaparoidem i heparyną obserwowane są u 10-20% pacjentów. Danaparoid wydalany jest przez nerki.</li> <li>• Argatroban jest alternatywą, kiedy danaparoid jest przeciwwskazany lub u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek.</li> <li>• Autorzy wytycznych ACCP 2012 rekomendują odczekanie na unormowanie się poziomu płytek zanim zostanie włączony antagonistą witaminy K.</li> </ul>   | Nie wymieniono |
| Kanada      | TC 2013          | <p>Rekomendacje dotyczą postępowania w małopłytkowości poheparynowej (HIT). Nie opisano metodologii.</p> <p>Podsumowanie zaleceń dotyczących leczenia HIT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z HIT powinni być prowadzeni i konsultowani przez doświadczonych specjalistów w tym zakresie.</li> <li>• Należy zaprzestać wszelkiej ekspozycji na heparynę.</li> <li>• Należy rozpocząć leczenie przeciwzakrzepowe lekami nieheparynowymi, takimi jak lepirudyna, argatroban lub danaparoid. Dopuszczalne jest także stosowanie bivalirudyny i fondaparinuxu, ale doświadczenia z tymi lekami w leczeniu HIT są ograniczone.</li> <li>• Należy unikać przetoczeń płytek krwi, chyba, że mamy do czynienia z krwawieniem lub przed zastosowaniem inwazyjnej procedury z dużym ryzykiem krwawienia.</li> <li>• Należy unikać warfaryny w ostrej HIT. Jeśli rozpoczęto jej podawanie w trakcie diagnozowania HIT, należy ją odstawić i podać doustnie witaminę K.</li> <li>• Czas trwania leczenia HIT z zakrzepicą: przynajmniej 3 miesiące, bez zakrzepicy: około 4 tygodni.</li> </ul> | Nie wymieniono |

\* klasy rekomendacji: A – wymaga przynajmniej 1 RCT; B – wymaga dostępności dobrze przeprowadzonych badań klinicznych, ale nie RCT; C – wymaga doświadczenia szanowanych autorytetów lub opinii i/lub doświadczenia klinicznego szanowanych autorytetów; wskazuje na brak bezpośrednich badań klinicznych dobrej jakości; poziomy dowodów: Ia – dowód uzyskany z metaanalizy badań RCT; Ib – dowód uzyskany z przynajmniej 1 RCT; IIa – dowód uzyskany z przynajmniej 1 dobrze skonstruowanego badania bez randomizacji; IIb – dowód uzyskany z przynajmniej 1 innego dobrze skonstruowanego badania kwasy-eksperymentalnego; III – dowód uzyskany z dobrze skonstruowanych nieeksperymentalnych badań opisowych, takich jak badania porównawcze, badania korelacji, badania przypadków z kontrolą; IV – dowód uzyskany z raportów komitetu ekspertów lub opinii i/lub doświadczenia klinicznego szanowanych autorytetów

\*\* UFH (unfractionated heparin) – heparyna niefrakcjonowana

\*\*\* LMWH (low-molecular-weight heparin) – heparyna drobnocząsteczkowa

# PF4 (platelet factor 4) – czynnik płytkowy 4

## VKA - antagonisty witaminy K

#### 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Na potrzeby identyfikacji rekomendacji dotyczących finansowania rytuksymabu w dniach 29 i 31.01.2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie na stronach instytucji działających w ochronie zdrowia oraz Agencji HTA w następujących krajach:

- Australia
- Nowa Zelandia
- Kanada
- Francja
- Finlandia
- Hiszpania
- Niemcy
- Węgry
- Szwecja
- Wielka Brytania.

W trakcie wyszukiwania korzystano ze słów kluczowych: *rituximab*, *thrombocytopenia*, *secondary thrombocytopenia*.

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

#### 4.3. Podsumowanie rekomendacji

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.

## 5. Finansowanie ze środków publicznych

### 5.1. Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce

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**.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące aktualnych cen produktów leczniczych, zawierających substancję czynną rytuksymab, finansowanych ze środków publicznych w ramach programów lekowych: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M05, M06, M08)” i „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10: C82, C83)” (zgodnie z załącznikami B.33. i B.12. do Obwieszczenia MZ) oraz w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.2, C84.3, C84.4, C84.5, C85, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9, C88, C88.0, C88.1, C88.2, C88.3, C88.7, C88.9, C91, C91.0, C91.1, C91.2, C91.3, C91.4, C91.5, C91.7, C91.9) (zgodnie z załącznikiem C.51. do Obwieszczenia MZ).

**Tabela 6. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną rytuksymab wg Obwieszczenia MZ (DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.52)**

| Nazwa, postać i dawka leku  | Zawartość opakowania | Kod EAN       | UCZ     | CHB     | WLF     | ZWOR  | PO        | WDŚ |
|---|----------------------|---------------|---------|---------|---------|---|-----------|-----|
| <b>B. Leki dostępne w ramach programu lekowego</b>  |                      |               |         |         |         |   |           |     |
| <b>Substancja czynna Rituximabum; grupa limitowa 1035.0, Rituximabum</b>  |                      |               |         |         |         |   |           |     |
| MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg  | 2 fiol. a 10 ml      | 5909990418817 | 2445,01 | 2567,26 | 2567,26 | Program lekowy „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M05, M06, M08)”<br><br>Program lekowy „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10: C82, C83)” | bezpłatne | 0   |
| MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg  | 1 fiol. a 50 ml      | 5909990418824 | 6112,52 | 6418,15 | 6418,15 | Program lekowy „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M05, M06, M08)”<br><br>Program lekowy „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10: C82, C83)” | bezpłatne | 0   |
| <b>C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b> |                      |               |         |         |         |   |           |     |
| <b>Substancja czynna Rituximabum; grupa limitowa 1035.0, Rituximabum</b>  |                      |               |         |         |         |   |           |     |
| MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg  | 2 fiol. a 10 ml      | 5909990418817 | 2445,01 | 2567,26 | 2567,26 | ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.2, C84.3, C84.4, C84.5, C85, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9, C88, C88.0, C88.1, C88.2, C88.3, C88.7, C88.9, C91, C91.0, C91.1, C91.2, C91.3, C91.4, C91.5, C91.7, C91.9                                  | bezpłatne | 0   |

| Nazwa, postać i dawka leku                                       | Zawartość opakowania | Kod EAN       | UCZ     | CHB     | WLF     | ZWOR   | PO        | WDŚ |
|--|----------------------|---------------|---------|---------|---------|--|-----------|-----|
| MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg | 1 fiol. a 50 ml      | 5909990418824 | 6112,52 | 6418,15 | 6418,15 | ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.2, C84.3, C84.4, C84.5, C85, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9, C88, C88.0, C88.1, C88.2, C88.3, C88.7, C88.9, C91, C91.0, C91.1, C91.2, C91.3, C91.4, C91.5, C91.7, C91.9 | bezpłatne | 0   |

UCZ-urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; WLF - Wysokość limitu finansowania; ZWOR – zakres wskazań objętych refundacją; PO - Poziom odpłatności; WDŚ - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji Prezesa NFZ pismem z dnia 12.11.2013 r., znak: NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/ALA rytuksymab w rozpoznaniu: D69.5 jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Dane przekazane przez Prezesa NFZ wg powyższej korespondencji 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.

**Tabela 7. Liczba wniosków i zgód na terapię rytuksymabem u pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: D69.5 oraz koszty refundacji w ramach chemioterapii niestandardowej – dane NFZ**

| Substancja czynna | Rozpoznanie wg ICD-10 | 2012            |             |                                      | 2013 (I półrocze) |             |                                      |
|-------------------|-----------------------|-----------------|-------------|--------------------------------------|-------------------|-------------|--------------------------------------|
|                   |                       | Liczba wniosków | Liczba zgód | Wartość leku dla cyklu – zgoda [PLN] | Liczba wniosków   | Liczba zgód | Wartość leku dla cyklu – zgoda [PLN] |
| rytuksymab        | D69.5                 | 1               | 1           | 34 967,76                            | 1                 | 1           | 70 224,00                            |

Źródło: korespondencja

Komentarz analityka AOTM: Podsumowując, w przekazanym przez Prezesa NFZ zestawieniu brak jest wyjaśnienia dotyczącego długości każdego z wnioskowanych cykli leczenia, liczby cykli obejmujących jedną zgodę oraz wyjaśnienia czy pozycja „wartość leku dla cyklu - zgoda” jest wartością uśrednioną wynikającą z liczby cykli bez względu na ich długość trwania.

Ponadto nie jest jasne ilu faktycznie pacjentów było poddanych terapii, ponieważ brak jest informacji czy dane dotyczą różnych pacjentów czy tego samego pacjenta (określanego jako niepowtarzalny numer PESEL), na którego leczenie wydawano kolejne zgody. Dane w powyższym zestawieniu zostały przedstawione jako wartości liczby wniosków oraz liczby zgód, z czego nie wynika wprost czy dotyczą one jednego pacjenta czy kilku hipotetycznych pacjentów.

W powyższym zestawieniu nie wskazano jak mają się wartości z kolumny „liczba wniosków” – wartość: 1 (w 2012 roku) do kolumny „liczba wydanych zgód” na leczenie – wartość: 1 (w tym samym okresie). Jedynie można przypuszczać, iż 1 zgoda wydana w 2012 roku dotyczy wniosku złożonego na przełomie 2011/2012 roku.

Tak przedstawione dane sprawiają, iż wnioskowanie dotyczące potencjalnej liczby pacjentów, a co za tym idzie kosztów związanych z przyznaniem zgód na refundację nie jest możliwe do przeprowadzenia.

## 5.2. Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Zagadnienie dotyczące wyboru komparatorów opisano w podrozdz. 2.2.2.

## 5.3. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Nie odnaleziono danych dotyczących refundacji w innych krajach rytuksymabu we wskazaniu D69.5 (małopłytkowość wtórna).

## 6. Wskazanie dowodów naukowych

### 6.1. Analiza kliniczna

#### 6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Na potrzeby identyfikacji opracowań wtórnych dotyczących oceny skuteczności zastosowania rytuksymabu we wskazaniu: małopłytkowość wtórna, przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji:

- PubMed (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 9.1)
- Cochrane Library (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 9.1)
- Embase (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 9.1).

Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia, kierowano się następującymi kryteriami:

**Populacja:** osoby z małopłytkowością wtórną,

**Interwencja:** rytuksymab (RYT).

**Komparator:** nie ograniczono

**Punkty końcowe:** nie ograniczono,

**Dodatkowe ograniczenia:**

Do opracowania kwalifikowano jedynie przeglądy systematyczne lub raporty HTA opublikowane od 2008 roku (ostatnie 5 lat).

Ze względu na ograniczenia czasowe nie uwzględniano opracowań, dla których nie były dostępne abstrakty lub pełne teksty w trakcie selekcji publikacji po tytułach i abstraktach.

Przy wyszukiwaniu nie uwzględniono ograniczenia językowego. Jakkolwiek, ze względu na ograniczenie czasowe oraz ograniczone możliwości językowe nie było możliwości przeprowadzenia przeszukiwań we wszystkich źródłach informacji wskazywanych w Wytocznych Oceny Technologii Medycznych Agencji, jak również nie było możliwości włączenia opracowań opublikowanych w języku innym niż angielski i polski.

Istotnym ograniczeniem niniejszego opracowania, jest realizacja przedmiotowej oceny przez wyłącznie jedną osobę. Z tego powodu opracowanie to nie spełnia warunków formalnych przeglądu systematycznego.

Dodatkową trudnością przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji było to, że małopłytkowość wtórna nie jest jednolitą jednostką chorobową, ale stanowi szereg różnych małopłytkowości o bardzo zróżnicowanej etiologii. W związku z tym niejednokrotnie w sytuacji, gdy autorzy publikacji wyraźnie tego nie zaznaczyli, nie było jasne, czy dany rodzaj małopłytkowości można zakwalifikować do małopłytkowości wtórnej.

#### 6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

##### 6.1.2.1. Opracowania wtórne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego we wskazanych bazach 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.

Metodykę oraz wyniki i wnioski z odnalezionego przeglądu systematycznego opisano w tabeli poniżej. Z uwagi na zakres niniejszego raportu, odzwierciedlony w kryteriach włączenia podanych powyżej, przedstawiono wyniki i wnioski odnalezionego przeglądu systematycznego odnoszące się jedynie do małopłytkowości wtórnej.

Tabela 8. Przeglądy włączone do analizy klinicznej

| Badanie    | Metodyka   | Kryteria selekcji   | Wyniki i wnioski   |
|------------|--|---|--|
| Liang 2012 | <p>Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach PUBMED, EMBASE, CENTRAL. Przeszukano także literaturę opublikowaną w Chinach w bazach CBM oraz CNKI oraz strony amerykańskich towarzystw naukowych.</p> <p>Zastosowano następujące słowa kluczowe: ritux*, child* i pediatr*.</p> <p>Przejrzano także referencje odnalezionych publikacji.</p> <p>Ograniczenia czasowe: publikacje do stycznia 2012 r.</p> <p>Selekcja publikacji wykonywana była przez dwóch autorów. Niezgodności dyskutowano do czasu osiągnięcia konsensusu.</p> <p>Do przeglądu włączano badania kliniczne w postaci pełnych tekstów i abstraktów. Nie ograniczono rodzaju badania oraz języka publikacji.</p> <p>Oceny jakości badań włączonych do przeglądu dokonano w oparciu o checklistę do oceny serii przypadków opracowanej przez NICE. Odpowiadano TAK, NIE lub NIEJASNE na 8 pytań włączonych do checklisty. Ocena jakości była przeprowadzana tyko w odniesieniu do badań obejmujących 5 lub więcej pacjentów, ponieważ przyczyniły się do analizy skuteczności.</p> <p>Wyniki opracowano statystycznie. Przedział ufności wynosił 95%. Oszacowano wariancję pomiędzy badaniami i określono wspólne wskaźniki odpowiedzi za pomocą STATA 11.1 z modelem random-effect. Czas do odpowiedzi oraz długość odpowiedzi opisano za pomocą median, wartości minimalnej i maksymalnej. Oceniono także błąd publikacji testem Egger'a i Begg'a jako znaczący.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p><b>Populacja:</b> dzieci do 18 r.ż. z pierwotną lub wtórną ITP, mające poziom płytek mniejszy niż <math>30 \times 10^9</math> komórek/L;</p> <p><b>Interwencja:</b> rytuksymab niezależnie od dawki i schematu przyjmowania;</p> <p><b>Komparator:</b> brak informacji;</p> <p><b>Punkty końcowe:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) odpowiedź na leczenie (R) definiowana jako jakakolwiek ilość płytek <math>\geq 30 \times 10^9/L</math> i przynajmniej podwojona w stosunku do sytuacji wyjściowej;</li> <li>2) całkowita odpowiedź na leczenie (CR) definiowana jako jakakolwiek ilość płytek <math>\geq 100 \times 10^9/L</math>;</li> <li>3) czas do odpowiedzi na leczenie liczony od momentu rozpoczęcia leczenia do uzyskania odpowiedzi;</li> <li>4) długość odpowiedzi na leczenie liczona od chwili uzyskania odpowiedzi do jej utraty;</li> <li>5) toksyczność.</li> </ol> <p>W ramach oceny bezpieczeństwa rytuksymabu włączono wszystkie odnotowane działania niepożądane.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badania, do których włączono zarówno dzieci jak i dorosłych, jeśli nie była możliwa ekstrakcja danych dotyczących dzieci;</li> </ol> | <p><u>Wyniki:</u></p> <p>Do przeglądu włączono 30 badań (370 pacjentów), z czego 18 badań (352 pacjentów) obejmowało 5 pacjentów lub więcej i te zostały włączone do analizy skuteczności. Wśród tych badań było 17 serii przypadków, 12 opisów przypadków i 1 przekrojowe obserwacyjne badanie kohortowe z grupą kontrolną bez rytuksymabu.</p> <p>Włączone 18 badań obejmowało 352 pacjentów, z których 171 (48,6%) w 6 badaniach pochodziło z USA i Kanady, a 181 pacjentów (51,4%) pochodziło z innych krajów, w tym z Niemiec, Włoch, Francji, Republiki Czeskiej, Portugalii, Chin, Turcji, Korei Południowej i Indii. U 304 pacjentów zdiagnozowano pierwotną ITP, a w 48 przypadkach zdiagnozowano wtórną ITP związaną z innymi chorobami, włączając w to zespół Evansa, układowy toczeń rumieniowaty i autoimmunologiczny zespół limfoproliferacyjny. Wiek pacjentów wahał się od pół roku do 19 lat, a czas trwania ITP wynosił od 0,2 do 175 miesięcy z poziomem płytek wahającym się od 1 do <math>75 \times 10^9/L</math> przed leczeniem rytuksymabem. Leczenie stosowane przed rytuksymabem różniło się zarówno pomiędzy badaniami, jak i w obrębie badań. Najczęściej stosowano dożylną immunoglobulinę, steroidy, przeciwciała anty-D, inne terapie stosowane przed rytuksymabem obejmowały splenektomię, cyklofosfamid, cyklosporynę, azatioprynę, winkrystynę, danazol, hydroksychlorokinę i mykofenolan mofetilu.</p> <p>Dawki i schematy podawania rytuksymabu były odnotowane w 16 badaniach (265 pacjentów) i były bardzo zróżnicowane.</p> <p><u>Do przeglądu systematycznego włączono 4 badania, w których odnotowano dane 29 dzieci z wtórną ITP (17 dzieci z zespołem Evansa, 6 dzieci z układowym toczniem rumieniowatym i 6 dzieci z autoimmunologicznym zespołem limfoproliferacyjnym).</u></p> <p><u>Wyniki dot. odpowiedzi (R) i całkowitej odpowiedzi (CR):</u></p> <p>R = 64,7% (u 11 z 17 dzieci z zespołem Evansa)<br/> CR = 52,9% (u 9 z 17 dzieci z zespołem Evansa)<br/> CR = 100% (u wszystkich dzieci z układowym toczniem rumieniowatym oraz u wszystkich dzieci z autoimmunologicznym zespołem limfoproliferacyjnym).</p> <p><u>Wyniki dot. czasu odpowiedzi (T) i czasu trwania odpowiedzi (D):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) u pacjentów z zespołem Evansa<br/> T = 0,8-8 tygodni u 7 pacjentów<br/> D = 8-20 miesięcy u 7 pacjentów</li> <li>2) u pacjentów z układowym toczniem rumieniowatym<br/> T = 1-12 tygodni u 6 pacjentów<br/> D = 12 i 17 miesięcy u 2 pacjentów (doszło do pogorszenia, ale u obu ponownie</li> </ol> |

| Badanie | Metodyka | Kryteria selekcji  | Wyniki i wnioski  |
|---------|----------|--|---|
|         |          | 2) badania, które objęły mniej niż 5 pacjentów, ale nie przyczyniły do analizy bezpieczeństwa. | osiągnięto CR po drugim cyklu rytuksymabu)<br>D = 6-22 miesięcy u 4 pacjentów<br>3) u pacjentów z autoimmunologicznym zespołem limfoproliferacyjnym<br>T = nie odnotowano<br>D = 15 i 18 miesięcy u 2 pacjentów<br>D = 5-36 miesięcy u 4 pacjentów.<br><br><b>Wnioski:</b><br>Pilnie potrzebne są badania RCT dotyczące skuteczności rytuksymabu u dzieci z ITP, chociaż serie badań bez grupy kontrolnej wykazały, że rytuksymab daje dobrą odpowiedź w postaci wzrostu ilości płytek krwi, zarówno u dzieci z pierwotną, jak i u dzieci z wtórną ITP. |

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 doszli do wnioski, że włączone do przeglądu systematycznego badania, 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 odnalezionego przeglądu systematycznego odnoszą się jedynie do trzech rodzajów małopłytkowości wtórnej w populacji dzieci – małopłytkowości immunologicznej związanej z:

- 1) zespołem Evansa,
- 2) układowym toczniem 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.



### 6.1.2.2. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych

Do odnalezionego przeglądu systematycznego włączono 4 badania (Bennett 2006, Bader-Meunier 2007, Kumar 2009, Rao 2009), które odnotowały dane 29 dzieci z wtórną małopłytkowością immunologiczną. Badania Bennett 2006 i Bader-Meunier 2007 obejmowały 17 dzieci z ITP związaną z zespołem Evansa. Spośród nich 11 (64,7%) dzieci osiągnęło odpowiedź, a 9 (52,9%) dzieci osiągnęło całkowitą odpowiedź. Wszystkie (100%) dzieci z ITP związaną z układowym toczeniem rumieniowatym (6 osób) i wszyscy (100%) pacjenci z ITP związaną z autoimmunologicznym zespołem limfoproliferacyjnym (6 osób) osiągnęły całkowitą odpowiedź (Kumar 2009, Rao 2009).

7 pacjentów z ITP związaną z zespołem Evansa osiągnęło odpowiedź w czasie od 0,8 do 8 tygodni i u nikogo nie doszło do pogorszenia po czasie 8 do 20 miesięcy dalszych obserwacji (Bader-Meunier 2007). 6 pacjentów z ITP związaną z układowym toczeniem rumieniowatym osiągnęło odpowiedź w czasie od 1 do 12 tygodni, wśród nich u 2 pacjentów doszło do pogorszenia w 12 i 17 miesiącu, ale obaj osiągnęli ponownie całkowitą odpowiedź po drugim cyklu rytuksymabu. U innych pacjentów odpowiedź utrzymywała się od 6 do 22 miesięcy (Kumar 2009). U 2 z 6 pacjentów z ITP związaną z autoimmunologicznym zespołem limfoproliferacyjnym doszło do pogorszenia w 15 i 18 miesiącu, u pozostałych 4 pacjentów odpowiedź utrzymywała się od 5 do 36 miesięcy. W tej grupie pacjentów nie odnotowano czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (Rao 2009).

Dodatkowo w 4 badaniach (175 pacjentów), w tym w 1 badaniu (Bennett 2006) obejmującym dzieci z wtórną ITP (36 pacjentów) analizowano cechy kliniczne związane z odpowiedzią na rytuksymab (ilość płytek krwi), aczkolwiek wyniki różniły się. W badaniu Bennett 2006 zaobserwowano, że osiągnięcie odpowiedzi było słabo związane ze zdiagnozowaniem zespołu Evansa ( $P=0,06$ ), płcią żeńską ( $P=0,14$ ) i rasą czarną ( $P=0,09$ ), przy czym wyniki nie były istotne statystycznie ( $P>0,05$ ).

Charakterystykę i wyniki badań obejmujących dzieci z wtórną małopłytkowością immunologiczną, włączonych do odnalezionego przeglądu systematycznego, przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 9. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

| Badanie            | Populacja  | Interwencja   |           | Metodyka         | Oceniane punkty końcowe   |
|--------------------|--|---|-----------|------------------|---|
|                    |  | Badana  | Kontrolna | Typ badania      |   |
| Bennett 2006       | dzieci z ITP związaną z zespołem Evansa (N=6; USA)               | Rytuksymab<br>375<br>mg/m <sup>2</sup> /dawkę/tydzień | Brak      | Serie przypadków | <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie</li> <li>• odpowiedź całkowita na leczenie</li> <li>• toksyczność</li> </ul>   |
| Bader-Meunier 2007 | dzieci z ITP związaną z zespołem Evansa (N=11; Francja)          | Rytuksymab<br>375<br>mg/m <sup>2</sup> /dawkę/tydzień | Brak      | Serie przypadków | <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie</li> <li>• odpowiedź całkowita na leczenie</li> <li>• czas do odpowiedzi na leczenie</li> <li>• długość odpowiedzi na leczenie</li> <li>• toksyczność</li> </ul> |
| Kumar 2009         | dzieci z ITP związaną z układowym toczeniem rumieniowatym (N=6;) | Rytuksymab<br>375                                     | Brak      | Serie przypadków | <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź całkowita na</li> </ul>  |



| Badanie  | Populacja  | Interwencja  |           | Metodyka         | Oceniane punkty końcowe  |
|----------|--|--|-----------|------------------|--|
|          |  | Badana   | Kontrolna | Typ badania      |  |
|          | Kanada)  | mg/m <sup>2</sup> /dawkę/tydzień;<br>500<br>mg/m <sup>2</sup> /dawkę/tydzień |           |                  | leczenie <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas do odpowiedzi na leczenie</li> <li>• długość odpowiedzi na leczenie</li> </ul>                |
| Rao 2009 | dzieci z ITP związaną z autoimmunologicznym zespołem limfoproliferacyjnym (N=6; USA) | Rytuksymab<br>375<br>mg/m <sup>2</sup> /dawkę/tydzień                        | Brak      | Serie przypadków | <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź całkowita na leczenie</li> <li>• długość odpowiedzi na leczenie</li> <li>• toksyczność</li> </ul> |

Tabela 10. Wyniki badań włączonych do analizy klinicznej

| Badanie            | Wyniki dla poszczególnych punktów końcowych |                                |                                |   |
|--------------------|---|--------------------------------|--------------------------------|---|
|                    | odpowieź na leczenie                        | odpowieź całkowita na leczenie | czas do odpowiedzi na leczenie | długość odpowiedzi na leczenie                      |
| Bennett 2006       | 64,7%<br>(N=11)                             | 52,9%<br>(N=9)                 | —                              | —   |
| Bader-Meunier 2007 |   |                                | 0,8-8 tygodni<br>(N=7)         | 8-20 miesięcy<br>(N=7)                              |
| Kumar 2009         | —   | 100%<br>(N=6)                  | 1-12 tygodni<br>(N=6)          | 12 i 17 miesięcy<br>(N=2)<br>6-22 miesięcy<br>(N=4) |
| Rao 2009           | —   | 100%<br>(N=6)                  | —                              | 15 i 18 miesięcy<br>(N=2)<br>5-36 miesięcy<br>(N=4) |

Jednocześnie należy zaznaczyć, że wyniki badań włączonych do odnalezionego 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 własnego wyszukiwania nie odnaleziono wiarygodnych badań pierwotnych dotyczących innych rodzajów małopłytkowości wtórnych.

### 6.1.2.3. Bezpieczeństwo

#### ChPL MabThera (rytuksymab)

##### Doświadczenie dotyczące pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi i przewlekłą białaczką limfocytową

Najczęściej obserwowanymi niepożądanymi działaniami (ADR) leku u pacjentów otrzymujących produkt MabThera były reakcje związane z wlewem, które występowały u większości pacjentów podczas pierwszego

wlewu. Częstość występowania objawów związanych z wlewem zmniejsza się istotnie w wyniku kolejnych infuzji i wynosi mniej niż 1 % po 8 dawkach produktu MabThera.

Powikłania infekcyjne (głównie bakteryjne i wirusowe) występowały u ok. 30-55 % pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych wśród pacjentów z NHL oraz u 30-50 % pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych u pacjentów z PBL.

Do najczęściej zgłaszanych lub obserwowanych poważnych działań niepożądanych leku zalicza się:

- działania niepożądane związane z wlewem (łącznie z zespołem uwolnienia cytokin, zespołem lizy guza),
- infekcje,
- zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Do innych odnotowanych poważnych działań niepożądanych leku zaliczamy reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz postępującą leukoencefalopatię wieloogniskową (PML).

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych (bardzo często  $\geq 1/10$ ) rejestrowanych w badaniach klinicznych lub badaniach porejestracyjnych u pacjentów z NHL i PBL leczonych produktem MabThera 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.

Do częstych działań niepożądanych ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) rejestrowanych w badaniach klinicznych lub badaniach porejestracyjnych u pacjentów z NHL i PBL leczonych produktem MabThera w monoterapii/leczeniu podtrzymującym lub w skojarzeniu z chemioterapią 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 plastyczna, 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, szumy uszne, ból ucha, zawał serca, arytmia, migotanie przedsionków, tachykardia, zaburzenia sercowe, 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, jadłowstręt, 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.

#### Doświadczenia dotyczące pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi po podaniu produktu MabThera były reakcje związane z wlewem dożylnym. Częstość występowania w badaniach klinicznych ostrych reakcji związanych z wlewem wynosiła 23 % w przypadku 1. wlewu i zmniejszyła się w kolejnych wlewach leku. Ciężkie ostre reakcje związane z wlewem występowały niezbyt często (0,5 % pacjentów) i były głównie obserwowane w czasie pierwszego cyklu. Oprócz działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych z użyciem produktu MabThera, w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłoszono postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię oraz reakcję podobną do choroby posurowiczej.

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 otrzymujących produkt MabThera 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.

Do częstych działań niepożądanych ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) zgłaszanych podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu, występujących u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów otrzymujących produkt MabThera należą: zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, nieżyt żołądkowo-jelitowy, grzybica stóp, neutropenia, hipercholesterolemia, parestezje, migrena, zawroty głowy, rwa kulszowa, łysienie, depresja, lęk, niestrawność, biegunka, refluks żołądkowo-jelitowy, owrzodzenie jamy ustnej, ból w nadbrzuszu, bóle stawów/bóle mięśniowo-kostne, choroba zwyrodnieniowa stawów, zapalenie kaletki, zmniejszone stężenie immunoglobulin IgG.

## Wyniki badań klinicznych

Działania niepożądane odnotowano w 3 spośród 4 badań klinicznych (Bennett 2006, Bader-Meunier 2007, Rao 2009) odnoszących się do małopłytkowości wtórnej, włączonych do odnalezionego 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 posurowicza (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.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Wyniki analizy bezpieczeństwa

| Badanie            | Liczba pacjentów z ITP | Liczba pacjentów, u których odnotowano działania niepożądane | Działania niepożądane (N)                                      |   |           |
|--------------------|------------------------|--|--|---|-----------|
|                    |                        |  | Stopień 1-2  | Stopień 3-4   | Stopień 5 |
| Bennett 2006       | 36                     | 23   | Dreszcze, gorączka, i objawy ze strony układu oddechowego (17) | Choroba posurowicza (2), zakażenia wirusowe (ospa wietrzna) (1), niedociśnienie (1) | Nikt      |
| Bader-Meunier 2007 | 11                     | 7  | Wymioty (1), obrzęk twarzy (1); wysypka pokrzywkowa (1)        | Przemijająca neutropenia (3), zapalenie płuc (1)                                    | Nikt      |
| Rao 2009           | 6                      | 3  | Trwała hipogammaglobulinemia (3)                               | NR  | Nikt      |

NR - ang. *not reported* – nie odnotowano.

Stopień 1-Stopień 2: łagodne do średniego; Stopień 3: ciężkie, ale nie zagrażające życiu natychmiast; Stopień 4: zagrażające życiu; Stopień 5: śmierć.

### 6.1.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Na stronach internetowych URPL, EMA i FDA odnaleziono szereg komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu.

#### Komunikaty ze strony URPL

1) *List adresowany do pracowników ochrony zdrowia zawierający ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) i postępującej wieloogniskowej encefalopatii (PML) u pacjentów leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), przekazany przez firmę Roche (09.11.2009 r.)*

We wrześniu 2009 r. zgłoszono przypadek postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) zakończonej zgonem chorej na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), która wcześniej nie była leczona metotreksatem ani inhibitorem TNF. Jest to trzeci przypadek PML zgłoszony u chorego na RZS leczonego produktem MabThera. Zgłaszano również przypadki PML u pacjentów z innymi chorobami autoimmunologicznymi leczonymi produktem MabThera.

Lekarze powinni być świadomi, że obecnie zgłoszony przypadek PML (która jest zwykle śmiertelna) dotyczy pacjenta, u którego nie występowały inne czynniki ryzyka poza leczeniem produktem MabThera.

Przypominamy więc, że produkt MabThera nie jest wskazany do leczenia RZS, jako lek pierwszego rzutu.

2) *List adresowany do pracowników ochrony zdrowia zawierający ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu MabThera® (rytuksymab), przekazany przez firmę Roche w uzgodnieniu z Europejską Agencją Leków (EMA) (05.08.2011 r.)*

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.

Na 30 minut przed rozpoczęciem wlewu dożylnego, produktu MabThera należy podać w premedykacji 100 mg metyloprednizolonu. Przed każdym wlewem dożylnym rytuksymabu należy zawsze podać w premedykacji lek przeciwbólowy/przeciwgorączkowy (*np. paracetamol*) oraz lek przeciwhistaminowy (*np. difenhydraminę*).

Należy 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.

3) *Komunikat do Fachowego Personelu Ochrony Zdrowia dotyczący związku pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) a toksyczną nekrolizą naskórka i zespołem Stevensa-Johnsona przekazany przez firmę Roche wraz z EMA i URPL (12.04.2013 r.)*

U pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi bardzo rzadko zgłaszane były ciężkie reakcje skórne, takie jak toksyczna nekrolizą naskórka (TEN) oraz zespół Stevensa-Johnsona (SJS). Jeden przypadek wystąpienia toksycznej nekrolizy naskórka zakończony był zgonem.

U pacjentów z chorobami nowotworowymi układu krwiotwórczego bardzo rzadko zgłaszane były ciężkie pęcherzowe reakcje skórne, w tym śmiertelne przypadki toksycznej nekrolizy naskórka. Odpowiednia informacja jest już zawarta w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji skórnych leczenie produktem MabThera® powinno być na stałe przerwane.

4) *Komunikat do Fachowego Personelu Ochrony Zdrowia dotyczący wykonywania badań przesiewowych w kierunku zakażenia HBV u wszystkich pacjentów, u których planuje się rozpoczęcie terapii lekiem MabThera® (rytuksymab) przekazany przez firmę Roche (08.11.2013 r.)*

Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera® została uaktualniona w celu uwzględnienia nowych zaleceń, które są uwzględnione w aneksie dołączonym do poniższego komunikatu:

Donoszono o przypadkach reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u pacjentów otrzymujących produkt MabThera, łącznie z doniesieniami o przypadkach piorunującego zapalenia wątroby zakończonych zgonem. Większość tych pacjentów była także poddawana chemioterapii cytotoksycznej. Ograniczone dane pochodzące z jednego badania dotyczącego pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wskazują, że leczenie produktem MabThera może również pogorszyć przebieg pierwotnego zapalenia wątroby typu B.

U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia produktem MabThera należy wykonać badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B, zawierające co najmniej testy w kierunku HBsAg i HBcAb. Diagnostyka powinna być uzupełniona o ocenę innych markerów zakażenia, zgodnie z lokalnie obowiązującymi zaleceniami. Pacjenci z aktywnym zapaleniem wątroby typu B nie powinni być leczeni rytuksymabem.

Pacjenci z dodatnimi wynikami badań serologicznych w kierunku zakażenia wirusem HBV (HBsAg i/lub HBcAb), przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem, powinni być skonsultowani przez specjalistę chorób zakaźnych, a następnie monitorowani i poddani ścisłej obserwacji zgodnie z lokalnymi standardami, w celu zapobiegania reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.

Źródło: <http://www.urpl.gov.pl/>

### Komunikat ze strony EMA

#### *1) Questions and answers on the review of MabThera (rituximab). Outcome of a procedure under Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004*

W dniu 24 maja 2012 r., Europejska Agencja Leków zakończyła przegląd MabThera po wykryciu bakterii *Leptospira licerasiae* w bioreaktorach stosowanych w produkcji aktywnego składnika leku. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) EMA uznał, że nie ma zagrożenia dla zdrowia publicznego i że korzyści z MabThera nadal przewyższają ryzyko. Komitet zgodził się z działaniami naprawczymi wdrożonymi w miejscu wytwarzania i zalecił, aby dopuszczenie do obrotu tego leku zostało utrzymane.

Źródło: <http://www.ema.europa.eu>

### Komunikaty ze strony FDA

#### *1) FDA Medwatch Safety Alert. Rituxan (rituximab). December 18, 2006*

FDA i Genentech (członek Grupy Roche) przekazały służbom ochrony zdrowia istotne informacje dotyczące bezpieczeństwa Rituxanu. Dwóch pacjentów leczonych Rituxanem na układowy toczeń rumieniowaty (SLE) zmarło. Rituxan jest dopuszczony do powyższego wskazania i jest przepisywany *off-label* w innych poważnych chorobach i dolegliwościach takich jak SLE. Przyczyną śmierci była infekcja wirusowa mózgu określana mianem postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (PML), która została spowodowana przez reaktywowanego wirusa JC. Jest on obecny w około 80 procent dorosłych. Lekarze powinni zachować wysoki stopień podejrzliwości pod kątem rozwoju PML u pacjentów leczonych Rituxanem.

#### *2) List do pracowników ochrony zdrowia zawierający ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania preparatu RITUXAN® (Rituximab) przekazany przez firmę Genentech (październik 2009 r.)*

Trzeci przypadek postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) zgłoszono u pacjentki z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonej Rituxanem. Miało to miejsce u 73-letniej kobiety z rozpoznaniem seronegatywnego reumatoidalnego zapalenia stawów od 3 lat. Towarzyszące i/lub wcześniejsze leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów obejmowało: leflunomid, hydroxychlorokinę i prednizon. Wśród chorób towarzyszących było nadciśnienie, niedoczynność tarczycy, osteoporoza, nawracające zapalenie oskrzeli i zaburzenie naczyń mózgowych. W lutym 2009 roku pacjentka otrzymała jeden cykl Rituxanu (1000 mg podane w odstępie dwóch tygodni). Rozwinęła dyzestezię i ataksję 4 do 6 miesięcy po leczeniu Rituxanem. PML rozpoznano na podstawie objawów klinicznych oraz wyników badania NMR i wykrycia DNA wirusa JC w płynie mózgowo-rdzeniowym metodą PCR.

Lekarze powinni rozważyć PML u każdego pacjenta leczonego Rituxanem, który wykazuje objawy neurologiczne. Klinicznie wskazane są konsultacje z neurologiem, MRI mózgu, i punkcja lędźwiowa. U pacjentów, u których rozwinie się PML Rituxan należy odstawić.

#### *3) FDA Drug Safety Communications. Boxed Warning and new recommendations to decrease risk of hepatitis B reactivation with the immune-suppressing and anti-cancer drugs Arzerra (ofatumumab) and Rituxan (rituximab). Safety Announcement (25.09.2013 r.)*

U.S. Food and Drug Administration (FDA) zatwierdziła zmiany w charakterystykach immunosupresyjnych i przeciwnowotworowych leków Arzerra (ofatumumab) i Rituxan® (rytuksymab), dodając nowe ostrzeżenie o ryzyku reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV). Zmienione ulotki również będą zawierały dodatkowe zalecenia dotyczące badań przesiewowych, monitorowania i postępowania z pacjentami pod kątem tych leków, aby zmniejszyć to ryzyko. Zarówno Arzerra i Rituxan są stosowane w leczeniu niektórych nowotworów układu krwionośnego i limfatycznego. Rytuksan jest również dopuszczony do leczenia innych schorzeń, w tym reumatoidalnego zapalenia stawów. Oba leki hamują działanie układu odpornościowego organizmu.

Aby zmniejszyć ryzyko reaktywacji HBV, zaleca się, pracownikom ochrony zdrowia:

- przesiew wszystkich pacjentów pod kątem zakażenia HBV przed rozpoczęciem leczenia Arzerą lub Rituxanem poprzez badanie na obecność HBsAg i przeciwciał anti-HBc
- konsultowanie z ekspertami od zapalenia wątroby monitorowania i stosowania leczenia przeciwwirusowego, gdy przesiew identyfikuje pacjentów zagrożonych reaktywacją HBV z powodu dowodów na wcześniejsze zakażenia HBV

- monitorowanie pacjentów z objawami przebytego zakażenia HBV pod kątem klinicznych i laboratoryjnych objawów zapalenia wątroby typu B lub reaktywacji HBV podczas leczenia Arzerrą lub terapii Rituxanem i przez kilka miesięcy później, odkąd do reaktywacji doszło kilka miesięcy po zakończeniu leczenia tymi lekami.
- u pacjentów, u których wystąpi reaktywacja HBV podczas terapii Arzerrą lub Rituxanem, podawanie leku należy natychmiast przerwać i rozpocząć odpowiednie leczenie HBV. Ponadto należy przerwać chemioterapię, którą pacjent otrzymuje do czasu aż zakażenie HBV będzie pod kontrolą lub zostanie zlikwidowane. Ze względu na brak wystarczających danych, nie można zalecić wznowienia terapii Arzerrą lub Rituxanem w pacjentów, u których doszło do reaktywacji HBV.

Źródło: <http://www.fda.gov>

## **6.2. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Ze względu na brak danych odstąpiono od wykonania analizy.

## **6.3. Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia**

Ze względu na brak danych odstąpiono od wykonania analizy.



## 7. Podsumowanie

### 7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

W trakcie prac nad niniejszym raportem AOTM wystąpiła z prośbą o stanowisko do 9 ekspertów. 8 z nich nie przedstawiło stanowiska (brak odpowiedzi, odmowa, wskazanie innego eksperta).

[REDAKTOWANE] przedstawiła następujące argumenty **za finansowaniem** rytuksymabu we wskazaniu: D69.5 (małopłytkowość wtórna) w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych:

- udokumentowana skuteczność w wybranych opornych małopłytkowościach wtórnych
- duża śmiertelność, ryzyko krwawień lub brak możliwości włączenia leczenia choroby podstawowej, jeżeli liczba płytek nie zostanie zwiększona
- brak alternatywnych, równie skutecznych terapii u pacjentów opornych
- niewielka liczba pacjentów
- dobra tolerancja wg piśmiennictwa, pod warunkiem zachowania odpowiednich środków ostrożności.

Ekspertka przedstawiła także następujące argumenty **przeciw finansowaniu** rytuksymabu we wskazaniu: D69.5 (małopłytkowość wtórna) w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych:

- wysoki koszt
- znacznie mniej danych z badań klinicznych niż w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (głównie opisy przypadków)
- większe niż w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej ryzyko działań niepożądanych (związanych z obecnością choroby podstawowej).

### 7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

#### Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: Rytuksymab w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 D69.5 (małopłytkowość wtórna) w trybie zlecenia z art. 31 e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego MabThera (rytuksymab) jest zarejestrowany we wskazaniach: chłoniaki nieziarnicze (NHL) (ICD-10: C82-C83), przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) (ICD-10: C91.1), reumatoidalne zapalenie stawów (ICD-10: M05-M06) oraz ziarniniakowatość z zapaleniem wielonaczyniowym (ICD-10: M31.3) i mikroskopowe zapalenie wielonaczyniowe (ICD-10: M31.7). Oceniane wskazanie jest zatem wskazaniem pozarejestacyjnym, nieujęty w ChPL (tzw. *off-label*).

#### 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-słuzówkowe, 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.

### **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 (patrz: „Leczenie” w podrozdz. 2.1.).

Wśród odnalezionych rekomendacji klinicznych większość dotyczyła postępowania w małopłytkowości poheparynowej (patrz: podrozdz. 4.1.).

W trakcie prac na raporcie uzyskano 1 stanowisko eksperckie, w którym ekspertka zauważyła, 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 odniosła się jedynie do dwóch rodzajów małopłytkowości wtórnej: odpornej, wtórnej małopłytkowości immunologicznej oraz odpornej lub nawracającej płamicy zakrzepowej małopłytkowej, podkreślając, że ta druga jednostka chorobowa może mieścić się również w kodzie M31.1 (zakrzepowa mikroangiopatia). Nie mniej jednak wskazała dla obu jednostek chorobowych 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 płamica 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**

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego we wskazanych bazach 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 doszli do wniosku, że włączone do przeglądu systematycznego badania, 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 odnalezionego 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.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych (bardzo często  $\geq 1/10$ ) rejestrowanych w badaniach klinicznych lub badaniach porejestracyjnych u pacjentów z NHL i PBL leczonych produktem MabThera 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.

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 otrzymujących produkt MabThera należą: zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego, reakcje związane z wlewem dożylnym (nadcisnienie 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 odnalezionej 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 posurowicza (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 nekrolizą naskórka (TEN) oraz zespół Stevensa-Johnsona (SJS) oraz reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u pacjentów przyjmujących preparat MabThera (Europa) lub Rituxan (USA).

### **Rekomendacje kliniczne i finansowe**

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.

### **Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach**

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 oraz w korespondencji Prezesa NFZ pismem z dnia 12.11.2013 r., znak: NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/ALA rytuksymab w rozpoznaniu: D69.5 jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

## 8. Piśmiennictwo

- Zawilska 2008** Zawilska K. *Płytkowe skazy krwotoczne*. [w:] red. Dmoszyńska A. i Robak T. *Podstawy hematologii*. Wydawnictwo Czelej Sp. z o.o. Lublin 2008.
- Stanowisko eksperckie** Stanowisko eksperckie [redacted] w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych rytuksymabu.
- Cines 2009** Cines DB, Liebman H, Stasi R. *Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia*. *Semin Hematol.* 2009 Jan;46(1 Suppl 2):S2-14. doi: 10.1053/j.seminhematol.2008.12.005.
- ChPL MabThera** Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera
- FDA Rituxan** Charakterystyka Produktu Leczniczego Rituxan (FDA)
- BSH 2006** Keeling D, Davidson S, Watson H; Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. *The management of heparin-induced thrombocytopenia*. *Br J Haematol.* 2006 May;133(3):259-69. Erratum in: *Br J Haematol.* 2006 Aug;134(3):351.
- NAC i CBS 2007** Anderson D, Ali K, Blanchette V, Brouwers M, Couban S, Radmoor P, Huebsch L, Hume H, McLeod A, Meyer R, Moltzan C, Nahiriak S, Nantel S, Pineo G, Rock G. *Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions*. *Transfus Med Rev.* 2007 Apr;21(2 Suppl 1):S9-56.
- FMSD 2007** Finnish Medical Society Duodecim. *Thrombocytopenia*. In: EBM Guidelines. Evidence-Based Medicine [Internet]. Helsinki, Finland: Wiley Interscience. John Wiley & Sons; 2007 Apr 27 [Various].
- ACCP 2008** Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM; American College of Chest Physicians. *Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)*. *Chest.* 2008 Jun;133(6 Suppl):340S-380S. doi: 10.1378/chest.08-0677. Erratum in: *Chest.* 2011 May;139(5):1261.
- ASH 2011** Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology. *The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia*. *Blood.* 2011 Apr 21;117(16):4190-207. doi: 10.1182/blood-2010-08-302984. Epub 2011 Feb 16.
- AAFP 2012** Gauer RL, Braun MM. *Thrombocytopenia*. *Am Fam Physician.* 2012 Mar 15;85(6):612-22.
- ACCP 2012** Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, Crowther M; American College of Chest Physicians. *Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e495S-530S. doi: 10.1378/chest.11-2303.
- BSH 2012** Watson H, Davidson S, Keeling D; Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. *Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: second edition*. *Br J Haematol.* 2012 Dec;159(5):528-40. doi: 10.1111/bjh.12059. Epub 2012 Oct 9.
- Prescrire 2013** [No authors listed] *Heparin-induced thrombocytopenia*. *Rev Prescrire* 2013; 33 (352):112-113.
- TC 2013** Thrombosis Canada 2013. Heparin-induced thrombocytopenia.
- Liang 2012** Liang Y, Zhang L, Gao J, Hu D, Ai Y (2012). *Rituximab for Children with Immune Thrombocytopenia: A Systematic Review*. *PLoS ONE* 7(5): e36698. doi:10.1371/journal.pone.0036698

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategia wyszukiwania publikacji dla: rytuksymab

#### COCHRANE LIBRARY

| ID | Search  | Hits  |
|----|---|-------|
| #1 | "rituximab":ti,ab,kw (Word variations have been searched)   | 728   |
| #2 | Mabthera:ti,ab,kw or Rituxan:ti,ab,kw or c2b8:ti,ab,kw or rituxin:ti,ab,kw or rituxin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)             | 56    |
| #3 | #1 or #2  | 738   |
| #4 | MeSH descriptor: [Thrombocytopenia] explode all trees   | 875   |
| #5 | Thrombocytopenia:ti,ab,kw or Thrombocytopenias:ti,ab,kw or Thrombopenia:ti,ab,kw or Thrombopenias:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 2427  |
| #6 | #4 or #5  | 2602  |
| #7 | seconda*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)  | 29949 |
| #8 | #6 and #7   | 195   |
| #9 | #3 and #8   | 1     |

#### PUBMED

| Search | Query   | Items found |
|--------|---|-------------|
| #53    | Search (((("Thrombocytopenia"[Mesh]) OR (((Thrombocytopenia[Title/Abstract]) OR Thrombocytopenias[Title/Abstract]) OR Thrombopenia[Title/Abstract]) OR Thrombopenias[Title/Abstract]))) AND seconda*[Title/Abstract])) AND (((("rituximab" [Supplementary Concept]) OR Mabthera[Title/Abstract]) OR ((Rituxan[Title/Abstract]) OR rituximab[Title/Abstract])) OR IDEC-C2B8[Title/Abstract]) | 61          |
| #52    | Search (((("Thrombocytopenia"[Mesh]) OR (((Thrombocytopenia[Title/Abstract]) OR Thrombocytopenias[Title/Abstract]) OR Thrombopenia[Title/Abstract]) OR Thrombopenias[Title/Abstract]))) AND seconda*[Title/Abstract]  | 2499        |
| #51    | Search seconda*[Title/Abstract]   | 427364      |
| #49    | Search ("Thrombocytopenia"[Mesh]) OR (((Thrombocytopenia[Title/Abstract]) OR Thrombocytopenias[Title/Abstract]) OR Thrombopenia[Title/Abstract]) OR Thrombopenias[Title/Abstract])  | 57221       |
| #43    | Search (((("rituximab" [Supplementary Concept]) OR Mabthera[Title/Abstract]) OR ((Rituxan[Title/Abstract]) OR rituximab[Title/Abstract])) OR IDEC-C2B8[Title/Abstract])   | 11747       |
| #48    | Search (((Thrombocytopenia[Title/Abstract]) OR Thrombocytopenias[Title/Abstract]) OR Thrombopenia[Title/Abstract]) OR Thrombopenias[Title/Abstract]   | 36220       |
| #47    | Search "Thrombocytopenia"[Mesh]   | 37991       |
| #42    | Search IDEC-C2B8[Title/Abstract]  | 53          |
| #41    | Search (Rituxan[Title/Abstract]) OR rituximab[Title/Abstract]   | 10225       |
| #40    | Search Mabthera[Title/Abstract]   | 130         |

|     |  |      |
|-----|--|------|
| #39 | Search "rituximab" [Supplementary Concept] | 7741 |
|-----|--|------|

**EMBASE**

|    | Searches  | Results |
|----|---|---------|
| 1  | exp rituximab/                                  | 37023   |
| 2  | rituximab.ti,ab,kw.                             | 18934   |
| 3  | mabthera.ti,ab,kw.                              | 258     |
| 4  | idec c2b8.ti,ab,kw.                             | 63      |
| 5  | reditux.ti,ab,kw.                               | 1       |
| 6  | rituxan.ti,ab,kw.                               | 383     |
| 7  | rituxin.ti,ab,kw.                               | 7       |
| 8  | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7                 | 38176   |
| 9  | exp thrombocytopenia/                           | 100760  |
| 10 | Thrombocytopenia.ti,ab,kw.                      | 44560   |
| 11 | Thrombocytopenias.ti,ab,kw.                     | 424     |
| 12 | Thrombopenia.ti,ab,kw.                          | 1246    |
| 13 | Thrombopenias.ti,ab,kw.                         | 26      |
| 14 | 9 or 10 or 11 or 12 or 13                       | 108783  |
| 15 | "seconda*".ti,ab,kw.                            | 485125  |
| 16 | 14 and 15                                       | 6459    |
| 17 | 8 and 16  | 404     |
| 18 | exp meta analysis/                              | 78922   |
| 19 | ((meta adj analy\$) or metaanalys\$).tw.        | 78463   |
| 20 | (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw. | 62736   |
| 21 | or/18-20  | 150279  |
| 22 | cancerlit.ab.                                   | 689     |
| 23 | cochrane.ab.                                    | 35843   |
| 24 | embase.ab.                                      | 33437   |
| 25 | (psychlit or psyclit).ab.                       | 983     |
| 26 | (psychinfo or psycinfo).ab.                     | 8480    |
| 27 | (cinahl or cinhal).ab.                          | 11011   |
| 28 | science citation index.ab.                      | 2195    |
| 29 | bids.ab.  | 403     |
| 30 | or/22-29  | 55695   |
| 31 | reference lists.ab.                             | 10152   |
| 32 | bibliograph\$.ab.                               | 13650   |
| 33 | hand-search\$.ab.                               | 4618    |
| 34 | manual search\$.ab.                             | 2688    |
| 35 | relevant journals.ab.                           | 848     |

|    |                                     |          |
|----|-------------------------------------|----------|
| 36 | or/31-35                            | 28637    |
| 37 | data extraction.ab.                 | 12015    |
| 38 | selection criteria.ab.              | 20570    |
| 39 | 37 or 38                            | 31194    |
| 40 | review.pt.                          | 1854115  |
| 41 | 39 and 40                           | 18061    |
| 42 | letter.pt.                          | 723671   |
| 43 | editorial.pt.                       | 424379   |
| 44 | animal/                             | 1042387  |
| 45 | human/                              | 12158963 |
| 46 | 44 not (44 and 45)                  | 710437   |
| 47 | or/42-43,46                         | 1849396  |
| 48 | 21 or 30 or 36 or 41                | 183729   |
| 49 | 48 not 47                           | 177334   |
| 50 | Clinical trial/                     | 838166   |
| 51 | Randomized controlled trial/        | 346314   |
| 52 | Randomization/                      | 60899    |
| 53 | Single blind procedure/             | 18713    |
| 54 | Double blind procedure/             | 110741   |
| 55 | Crossover procedure/                | 39346    |
| 56 | Placebo/                            | 199008   |
| 57 | Randomi?ed controlled trial\$.tw.   | 97676    |
| 58 | Rct.tw.                             | 13283    |
| 59 | Random allocation.tw.               | 1212     |
| 60 | Randomly allocated.tw.              | 18856    |
| 61 | Allocated randomly.tw.              | 1820     |
| 62 | (allocated adj2 random).tw.         | 532      |
| 63 | Single blind\$.tw.                  | 13063    |
| 64 | Double blind\$.tw.                  | 123722   |
| 65 | ((treble or triple) adj blind\$.tw. | 312      |
| 66 | Placebo\$.tw.                       | 181753   |
| 67 | Prospective study/                  | 252871   |
| 68 | or/50-67                            | 1311794  |
| 69 | Case study/                         | 21302    |
| 70 | Case report.tw.                     | 222049   |
| 71 | Abstract report/ or letter/         | 728124   |
| 72 | or/69-71                            | 966103   |
| 73 | 68 not 72                           | 1277612  |
| 74 | 17 and 49                           | 10       |



|    |           |     |
|----|-----------|-----|
| 75 | 17 and 73 | 107 |
| 76 | 74 or 75  | 112 |

Diagram włączenia publikacji do analizy na podstawie abstraktów i pełnych tekstów

