



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

MabThera (rituximab)
we wskazaniu:
nabyta hemofilia A
– ciężki niedobór czynnika krzepnięcia VIII
Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych

Nr: OT.422.28.2018

Data ukończenia: 31 lipca 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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. z 2014, poz.782 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 2014. poz. 1182 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Pharma AG).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Pharma AG.

Wykaz wybranych skrótów

| | |
|-------------------------------|---|
| ACCP | American College of Chest Physicians |
| Agencja / AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| AHA | nabyta hemofilia A (ang. acquired haemophilia A) |
| aPCC | koncentrat aktywnych czynników zespołu protrombiny (ang. activated prothrombin complex concentrate) |
| aPTT | czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. activated partial thromboplastin time) |
| BSC | najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care) |
| BU | jednostka Bethesdy |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CR | całkowita odpowiedź (ang. complete response) |
| DGL | Departament Gospodarki Lekami |
| EMA | Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency) |
| FDA | Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration) |
| FVII | ludzki VII czynnik krzepnięcia (ang. endogenous factor VII) |
| FVIII | Ludzki czynnik krzepnięcia VIII, czynnik antyhemofilowy A |
| IVIG | immunoglobuliny podawane dożylnie (ang. intravenous immunoglobulins) |
| Komparator | interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej |
| Lek | produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142 z późn. zm.) |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| PR | częściowa odpowiedź (ang. partial response) |
| RCT | randomizowane badanie kliniczne |
| RCV | Terapia skojarzona: rytuksymab, cuklofosfamid, winkrystyna |
| RCVP | Terapia skojarzona: rytuksymab, cuklofosfamid, winkrystyna, prednizolon |
| rVIIa | koncentrat rekombinowanego aktywnego cz. VII |
| Technologia | technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938, z późn. zm.) |
| UKHCDO | A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| Ustawa o świadczeniach | o Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938, z późn. zm.) |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization) |
| Wytyczne AOTMiT | Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016. |

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Wykaz wybranych skrótów | 3 |
| Spis treści | 4 |
| 1. Podstawowe informacje o zleceniu | 5 |
| 2. Podsumowanie | 6 |
| 3. Przedmiot i historia zlecenia | 9 |
| 4. Problem decyzyjny | 10 |
| 4.1. Problem zdrowotny..... | 10 |
| 4.2. Technologia wnioskowana | 12 |
| 4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii | 12 |
| 4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii..... | 12 |
| 5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją | 13 |
| 6. Analiza kliniczna | 14 |
| 6.1. Opis metodyki..... | 14 |
| 6.2. Opis badań włączonych do przeglądu | 14 |
| 6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu | 15 |
| 6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy | 15 |
| 6.3. Wyniki..... | 16 |
| 6.3.1. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa | 16 |
| 6.3.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa | 20 |
| 7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania | 21 |
| 8. Konkurencyjność cenowa | 21 |
| 9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców..... | 22 |
| 10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania | 22 |
| 11. Piśmiennictwo | 28 |
| 12. Załączniki..... | 29 |
| 12.1. Strategie wyszukiwania publikacji | 29 |
| 12.2. Diagram selekcji badań dotyczących terapii rytuksymabem..... | 31 |
| 12.3. Szczegółowe dane dotyczące skuteczności z badań pierwotnych włączonych do badania wtórnego D’Arena 2016 – dodatkowe dane | 32 |

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

12.07.2018 r., znak pisma: PLD.46434.3341.2017.1.AK

Wnioskowane technologie:

- Produkt leczniczy:
 - MabThera (rituximab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, fiolki 100 mg, 32 fiolki
- Wnioskowane wskazanie:

Nabyta hemofilia A – ciężki niedobór czynnika krzepnięcia VIII

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** – koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
 - art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** – koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
-

Wartość netto wnioskowanej terapii:

- XXXXXXXXXX – koszt 28-dniowej terapii produktem leczniczym MabThera (rituximab)
-

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismami z dnia 06.07.2018 r., znak PLD.46434.3341.2017.1.AK (data wpływu do AOTMiT 12.06.2018 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: MabThera (rituximab), we wskazaniu: nabyta hemofilia A – ciężki niedobór czynnika krzepnięcia VIII. W załączniku do zlecenia wskazanie to zostało zawężone do pacjentów, u których stwierdzono przeciwciała przeciwko czynnikowi VIII.

Wskazania rejestracyjne produktu leczniczego MabThera nie obejmują leczenia nabytej hemofilii A – ciężkiego niedoboru czynnika krzepnięcia VIII, w związku z czym wnioskowane wskazanie stanowi wskazanie "off label".

W zleceniu MZ nie wskazano linii leczenia, w ramach której pacjent miałby otrzymać rytuksymab. Biorąc pod uwagę najnowsze brytyjskie wytyczne z 2017 r. rytuksymab może zostać zastosowany w I linii leczenia, jedynie w przypadku przeciwwskazań do terapii immunosupresyjnych, co jest sytuacją niezwykle rzadką. Stąd w niniejszym opracowaniu skupiono się przede wszystkim na zastosowaniu rytuksymabu w dalszych liniach leczenia.

Problem zdrowotny

Nabyta hemofilia A (AHA) jest chorobą autoimmunologiczną spowodowaną przez obecność przeciwciał upośledzających funkcję czynnika krzepnięcia VIII, co prowadzi do zmniejszenia jego aktywności w osoczu. Nabyta hemofilia A stanowi chorobę rzadką. Przykładowo zapadalność w Wielkiej Brytanii ocenia się na ok. 1/1,5 na mln. Szczyt zachorowania w populacji ogólnej występuje w wieku starszym, choroba dotyka też częściej kobiet po porodzie. Nabyta hemofilia A objawia się nagle ciężką skazą krwotoczną, która prowadzi do zgonu u 3-22% chorych. Samoistna remisja występuje nawet w ok. 30% przypadków, a nawrót u ok. 20% chorych. Leczenie AHA ma dwa cele: zapobieganie krwotokom oraz wyeliminowanie inhibitora.

Technologie alternatywne

Wytyczne jako alternatywę dla rytuksymabu stosowanego w II linii leczenia wskazują rozważenie zastosowania immunotolerancji oraz leków stosowanych w skojarzeniu z kortykosteroidami: azatioprynę, winkrystynę, mykofenolan mofetylu, cyklosporynę. W III linii natomiast wytyczne wskazują skojarzenie leków cytotoksycznych z cyklosporyną.

Profesor Chojnowski wskazał, iż w celu eliminacji inhibitora w ramach leczenia drugiego wyboru stosuje się: cyklosporynę A, mykofenolan mofetylu, azatioprynę, winkrystynę najczęściej w połączeniu z glikokortykosteroidami lub immunotolerancją.

Zgodnie z art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, minister właściwy do spraw zdrowia może wydać zgodę na pokrycie kosztów leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, o ile zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Takie umiejscowienie technologii lekowych ocenianych w ramach RDTL w schematach terapeutycznych zostało też podkreślone w piśmie NFZ nr DGL.4450.105.2017/2017.70842.GBA z dnia 9 grudnia 2017 r. (sprawa OT.422.10.2017).

Biorąc pod uwagę fakt, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do rytuksymabu dla pacjentów z nabytą hemofilią A, należy wskazać, że komparatory dla wnioskowanej terapii stosowanej w II linii leczenia nie mogą zostać uznane: cyklosporyna, azatiopryna i mykofenolan mofetylu, ze względu na fakt, iż są one refundowane we wskazaniu pozarejstracyjnym obejmującym choroby autoimmunologiczne. Winkrystyna jest natomiast refundowana w ramach chemioterapii i zasadnym wydaje się przyjęcie, iż istnieje możliwość jej zastosowania w analizowanym wskazaniu, jako wskazaniu pozarejstracyjnym. Jednocześnie „program Budapeszt” również nie może stanowić komparatora, ponieważ czynniki krzepnięcia są refundowane dla pacjentów z nabytą hemofilią w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018. Również inne leki cytotoksyczne, które są wskazane do stosowania w III linii leczenia w skojarzeniu z cyklosporyną są refundowane w Polsce w ramach chemioterapii, stąd należy uznać, iż również nie mogą stanowić komparatora dla rytuksymabu.

Według prof. Krzysztofa Chojnowskiego w przypadku braku odpowiedzi na II linię leczenia eliminującą inhibitor, u pacjentów stosuje się jedynie leczenie objawowe (zapobiegające krwawieniom) obejmujące stosowanie czynników krzepnięcia rVIIa (rekombinowany czynnik VII) i aPCC (ang. activated prothrombin complex

concentrate; koncentrat aktywnych czynników zespołu protrombiny). Powyższe leczenie jest dostępne dla pacjentów i jest finansowane w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018.

Mając na uwadze, iż leki wskazywane przez wytyczne i eksperta klinicznego są w Polsce refundowane na różnych etapach ścieżki terapeutycznej leczenia hemofilii nabytej A, należy przyjąć, iż w rozważanej sytuacji rytuksymab zgodnie z założeniami RDTL mógłby być refundowany dopiero po wyczerpaniu wszystkich dostępnych terapii tj. minimum w 4 linii leczenia, lub we wcześniejszych liniach w przypadku występowania przeciwwskazań do stosowania innych alternatywnych, refundowanych terapii.

W związku z powyższym jako komparator dla rytuksymabu stosowanego u pacjentów z nabytą hemofilią typu A w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych przyjęto najlepszą terapię wspomagającą, obejmującą stosowanie leczenia zapobiegającego krwawieniom.

Skuteczność kliniczna

W ramach niniejszego opracowania nie odnaleziono badań klinicznych, w których skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii rytuksymabem w skojarzeniu bądź nie, porównywano z leczeniem wspomagającym. Odnaleziono 3 opisy serii przypadków – Tay 2009 – badanie, w którym część pacjentów otrzymywała poza rytuksymabem także inne terapie w co najmniej II linii oraz badania opisujące skuteczność rytuksymabu Sarah 2016 i Yang 2013.

Nie odnaleziono badań, w których pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi na wcześniejsze leczenie stosowaliby jedynie leczenie przeciwkrwotoczne.

Liczba pacjentów włączonych do badań była niewielka. W badaniu Tay 2009 liczba pacjentów przyjmujących analizowaną interwencję obejmowała 6 osób, natomiast w badaniu Sarah 2016 i Yang 2013 po 4 chorych. Łącznie w niniejszym opracowaniu odnaleziono dowody naukowe stosowania rytuksymabu u 14 pacjentów, jednak należy zauważyć, iż nabyta hemofilia jest chorobą rzadką.

W badaniu Tay 2009 u pacjentów leczonych rytuksymabem w monoterapii czas do uzyskania całkowitej remisji (niewykrywalny inhibitor FVIII lub miano inhibitora FVIII < 0,5 BU/ml) wynosił od 26 dni do ok. 18 miesięcy. Dwaj pacjenci leczeni rytuksymabem w skojarzeniu z prednizolonem uzyskali całkowitą remisję po odpowiednio ok. 1 miesiącu i 5 miesiącach.

W badaniu Sarah 2016 brało udział 4 pacjentów leczonych rytuksymabem w skojarzeniu w II bądź w III linii. Jeden z pacjentów otrzymywał terapię rytuksymabem w I linii ze względu na przeciwwskazania do stosowania kortykosteroidów. Wszyscy pacjenci uzyskali trwałą remisję.

W badaniu Yang 2013 4 pacjentów otrzymało rytuksymab w II linii leczenia. Wszyscy pacjenci uzyskali odpowiedź całkowitą. U żadnego pacjenta w okresie follow-up nie nastąpił nawrót.

Analitycy Agencji dodatkowo przedstawili wyniki dwóch przeglądów niesystematycznych – D'Arena 2016 (160 pacjentów) i Bonfanti 2015 (13 pacjentek), w których rytuksymab był stosowany w różnych liniach leczenia. We włączonych badaniach obserwowano wysoki odsetek odpowiedzi. We wnioskach z przeglądu D'Arena 2016 wskazano, iż rytuksymab może być bezpieczną i użyteczną terapią nabytej hemofilii.

Interpretując powyższe wyniki należy mieć jednak na uwadze, że w badaniach włączonych do analizy pacjenci nie wykorzystali wszystkich refundowanych opcji leczenia dostępnych w Polsce, stąd populacja ta może nie odpowiadać w pełni analizowanemu wskazaniu.

Bezpieczeństwo

W badaniu Tay 2009 i Yang 2013 nie raportowano danych dotyczących bezpieczeństwa stosowanych terapii. W badaniu Sarah 2016 wskazano, iż w pojedynczych przypadkach doszło do rozwoju gorączki podczas neutropenii i aspiracyjnego zapalenia płuc. U żadnego pacjenta nie wystąpiła neuropatia. Jeden pacjent wymagał podania krwinek czerwonych z powodu krwawień. Pacjentka z cukrzycą wymagała zmian w podawaniu insuliny, co było spowodowane terapią kortykosteroidami.

W przeglądzie D'Arena 2016 zaznaczono, iż leczenie rytuksymabem było dobrze tolerowane, a w badaniach włączonych do analizy nie zgłoszono żadnych powikłań infekcyjnych. W przeglądzie Bonfanti 2015 wskazano, iż we włączonych badaniach nie zaraportowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem ani infekcji.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Oszacowany koszt brutto 28-dniowej terapii jednego pacjenta wyniesie około ████████ PLN. Przyjmując na podstawie opinii eksperta klinicznego, iż liczba pacjentów w populacji docelowej wyniesie 10 osób,

oszacowano, iż koszt dla płatnika publicznego związany z refundacją wnioskowanego produktu leczniczego w okresie 28 dni wszystkim pacjentom z populacji docelowej wyniesie ok. ████████ PLN brutto.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismami z dnia 06.07.2018 r., znak PLD.46434.3341.2017.1.AK (data wpływu do AOTMiT 12.06.2018 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- MabThera (rituximab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, fiołki 100 mg, 32 fiołki

we wskazaniu: nabyta hemofilia A – ciężki niedobór czynnika krzepnięcia VIII.

Zlecenie Ministerstwa Zdrowia obejmuje wskazanie: nabyta hemofilia A – ciężki niedobór czynnika krzepnięcia VIII. W załączniku do zlecenia wskazanie to zostało zawężone do pacjentów, u których stwierdzono przeciwciała przeciwko czynnikowi VIII.

Wskazania rejestracyjne produktu leczniczego MabThera nie obejmują leczenia nabytej hemofilii A – ciężkiego niedoboru czynnika krzepnięcia VIII, w związku z czym wnioskowane wskazanie stanowi wskazanie "off label".

W zleceniu MZ nie wskazano linii leczenia, w ramach której pacjent miałby otrzymać rytuksymab. Biorąc pod uwagę najnowsze brytyjskie wytyczne z 2017 r. rytuksymab może zostać zastosowany w I linii leczenia, jedynie w przypadku przeciwwskazań do terapii immunosupresyjnych, co jest sytuacją niezwykle rzadką. Rekomendacje i opinia eksperta wskazują natomiast rytuksymab jako zalecaną terapię II linii. Stąd w niniejszym opracowaniu skupiono się przede wszystkim na zastosowaniu rytuksymabu w dalszych liniach leczenia.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja

Nabyta hemofilia A (ang. acquired haemophilia A, AHA) jest chorobą autoimmunologiczną wywołaną przez przeciwciała upośledzające funkcję czynnika krzepnięcia VIII, co prowadzi do zmniejszenia jego aktywności w osoczu. Przeciwciała te określa się mianem krążącego antykoagulantu lub inhibitora czynnika VIII.

Etiologia i patogeneza

Chorzy z autoprzeciwciałami przeciwko czynnikowi VIII to:

- pacjenci z postacią idiopatyczną — ok. 50%;
- młode kobiety w okresie 1-6 mies. po porodzie – 10-15%;
- pacjenci z współistniejącymi chorobami autoimmunologicznymi, litymi złośliwymi guzami nowotworowymi, z nowotworami układu krwiotwórczego, z chorobami alergicznymi lub z polekową reakcją uczuleniową – 35-40%.

Autoprzeciwciała przeciwko cz. VIII występują u blisko 20% zdrowych ludzi. Nie wszystkie hamują aktywność koagulacyjną czynnika VIII. U niektórych wykrywa się także autoprzeciwciała działające bezpośrednio proteolitycznie na cz. VIII. Mechanizmy immunologiczne AHA nie zostały dotychczas wyjaśnione. Wskazuje się m.in. na istnienie związku AHA z antygenem cytotoksycznego limfocytu T CTLA-4 49 A/G, który częściej wykrywano u osób z nabytą hemofilią niż u osób zdrowych.

W nabytej hemofilii, inaczej niż w hemofilii klasycznej, nawet przy bardzo dużym mianie autoprzeciwciał w osoczu wykrywalna jest resztkowa aktywność cz. VIII. Ta kilkuprocentowa aktywność nie chroni jednak przed ciężkimi krwawieniami.

Epidemiologia

Roczna zapadalność na AHA w Wielkiej Brytanii wynosi ok. 1/1,5 mln i wzrasta wraz z wiekiem. Zgodnie z danymi Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (aktualne na dzień 18 listopada 2015 r.), zaprezentowanymi w treści Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018 liczba osób ze zdiagnozowaną nabytą hemofilią w Polsce wynosi 44.

W celu oszacowania populacji docelowej Agencja zwróciła się z prośbą o informację do ekspertów klinicznych. Wg opinii Profesora Chojnowskiego, liczba chorych na AHA w Polsce, którzy realnie mogliby skorzystać z rytuksymabu wynosi ok. 10 rocznie.

Średni wiek chorych w chwili rozpoznania AHA wynosi 74 lata. Choroba występuje z równą częstością u obu płci, z wyjątkiem przedziału wiekowego 20-40 lat, kiedy częściej wykrywana jest u kobiet (związek z porodami).

Objawy

AHA objawia się nagle ciężką skazą krwotoczną, w której bardzo rzadko obserwuje się samoistne wylewy krwi do stawów (co często ma miejsce w klasycznej hemofilii). Najbardziej typowe objawy to:

- rozległe wylewy krwi pod skórą,
- krwawienia śluzówkowe,
- krwawienia z ran po operacjach chirurgicznych,
- krwawienia po ekstrakcji zębów.

Rokowanie

Ciężka skaza krwotoczna występująca w przebiegu AHA powoduje zgon u 3-22% chorych. Inhibitor cz. VIII może samoistnie zaniknąć w ciągu kilku lub kilkunastu miesięcy u nawet 30% przypadków AHA. U kobiet, u których wystąpiła AHA po porodzie odsetek samoistnych remisji jest wyższy. Do nawrotu po wcześniejszym leczeniu immunosupresyjnym dochodzi u ok. 20% chorych.

Leczenie

Leczenie przeciwkrwotoczne

- Leczenie pierwszego wyboru stanowi koncentrat rekombinowanego aktywnego cz. VII (rFVIIa) lub koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC). Koncentraty te aktywują krzepnięcie krwi, pomijając etap zależny od cz. VIII. Stosowanie ww. koncentratów związane jest z ryzykiem powikłań zakrzepowych.
- W przypadku AHA o małym mianie inhibitora wobec cz. VIII i w krwawieniu o niewielkim nasileniu można stosować koncentraty cz. VIII lub desmopresynę, pod warunkiem uzyskania odpowiedniej aktywności cz. VIII w osoczu.
- Stosuje się także rekombinowany wieprzowy cz. VIII.
- W przypadku niepowodzenia ww. terapii należy rozważyć:
 - zastosowanie plazmaferazy (mała skuteczność) lub zewnątrzustrojowej immunoadsorcpcji w celu eliminacji inhibitora, a następnie koncentratu cz. VIII;
 - leczenie sekwencyjne koncentratami omijającymi inhibitor, np. naprzemiennie rFVIIa i aPCC.

Leczenie immunosupresyjne

- Jako leczenie I linii stosuje się prednizon, ewentualnie z cyklofosfamidem. Odsetek remisji wynosi ok. 70%. Cyklofosfamid i innych leków alkilujących należy unikać u kobiet w wieku prokreacyjnym.
- Najczęściej zalecanym lekiem II linii, który nie jest objęty refundacją w analizowanym wskazaniu w Polsce jest rytuksymab.
- Innymi lekami zalecanymi w II linii są: azatiopryna, winkrystyna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, IVIG (ang. intravenous immunoglobulines, immunoglobuliny podawane dożylnie).
- Przy niepowodzeniu leczenia I linii można rozważyć równoczesne podawanie cz. VIII i leków immunosupresyjnych w celu wytworzenia immunotolerancji.

Źródło: Szczeklik 2016

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka produktu leczniczego MabThera

| | |
|--|---|
| Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN | MabThera, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, fio ki 100 mg, 32 fiołki |
| Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna | L01XC02 Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne |
| Substancja czynna | Rituximab |
| Wnioskowane wskazanie | Nabyta hemofilia A – ciężki niedobór czynnika krzepnięcia VIII |
| Dawkowanie | 375 mg/m ² co 7 dni* |
| Droga podania | Dożylna |
| Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia | 28 dni |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | <p>Produkt MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych zawiera rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20), enzym stosowany do zwiększenia dyspersji i absorpcji jednocześnie podawanych podskórnie substancji.</p> <p>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 zarówno 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 złączany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała.</p> <p>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 antygenu CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.</p> |

Źródło: ChPL MabThera, zlecenie MZ*

W ChPL MabThera zawarto informację, że rytuksymab powinien być podawany pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym stale dostępny jest sprzęt i leki niezbędne do prowadzenia resuscytacji. Zaznaczono także, że przed każdym podaniem produktu MabThera należy podać premedykację w postaci leku przeciwgorączkowego i przeciwhistaminowego (np. paracetamol i difenhydramina). U pacjentów, którzy nie otrzymują produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą glikokortykosteroid, należy rozważyć podanie premedykacji z glikokortykosteroidem.

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny produktu leczniczego MabThera (rytuksymab)

| | |
|---|---|
| Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | 2 czerwca 1998, EMA |
| Zarejestrowane wskazania do stosowania | Chłoniaki nieziarnicze Przewlekła białaczka limfocytowa Reumatoidalne zapalenie stawów Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i m kroskopowe zapalenie naczyń |
| Status leku sierocego | Brak |

| | |
|--------------------------------|------|
| Warunki dopuszczenia do obrotu | Brak |
|--------------------------------|------|

Źródło: ChPL MabThera;

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000165/human_med_000897.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją

Przedstawiona w niniejszym rozdziale opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Profesor Chojnowski zaznaczył, że *nabytą hemofilię A należy traktować jako stan nagły, zagrażający życiu. Objawy kliniczne pod postacią krwawień, w tym śmiertelnych, mogą wystąpić nagle nawet u osoby z dotychczas dobrą jakością życia. Zatem ta choroba może w różnym stopniu upośledzać aspekty jakości życia, tj. zdolność poruszania się, samoopieka, zwykłe czynności, ból/dyskomfort, niepokój/przygnębiecie. Zastosowanie rytuksymabu, jeśli doprowadzi do ustąpienia inhibitora, będzie miało pozytywny wpływ na jakość życia.*

Tabela 9. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

| Ekspert/Istotność wnioskowanej technologii medycznej | Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Chojnowski Kierownik Zakładu Zaburzeń Hemostazy, hematolog |
|--|---|
| Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia | X |
| Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia | X |
| Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi | - |
| Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość | - |

Jako uzasadnienie istotności wnioskowanej technologii medycznej profesor Chojnowski podał, że *eliminacja inhibitora za pomocą rytuksymabu prowadzi do normalizacji stężenia czynnika VIII i przywraca prawidłową hemostazę. Tym samym całkowicie ustępuje niebezpieczeństwo wystąpienia ciężkich krwawień.*

Ekspert w przesłanej opinii wskazał również skutki następstw analizowanej choroby, co zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia¹

| Ekspert/Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia | Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Chojnowski Kierownik Zakładu Zaburzeń Hemostazy, hematolog |
|---|---|
| Przedwczesny zgon | X |
| Niezdolność do samodzielnej egzystencji | X |
| Niezdolność do pracy | X |
| Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba | X |
| Obniżenie jakości życia | X |
| Jakie objawy, konsekwencje choroby są najbardziej dotkliwe dla osoby cierpiącej na schorzenie wskazane w formularzu eksperckim? | Rozległe krwiaki podskórne i krwiaki śródmięśniowe, które mogą uciskać na nerwy i naczynia, prowadząc do: bólu, niedowładów, niedokrwienia czy obrzęku oraz krwawienia śluzówkowe zwłaszcza z przewodu pokarmowego i dróg moczowo-płciowych. Przyczyną wczesnych zgonów są najczęściej krwawienia z przewodu pokarmowego i krwotoki płucne, natomiast w późniejszym okresie krwawienia śródczaszkowe i pozaotrzewnowe. |

¹Wg Ustawy o świadczeniach

Jako uzasadnienie powyższej odpowiedzi profesor Chojnowski wskazał, że *obecność inhibitora czynnika VIII stwarza zagrożenie wystąpienia krwawień. U około 80% chorych na nabytą hemofilię A występują w trakcie choroby krwawienia zagrażające życiu. Ciężka skaza krwotoczna może być przyczyną niedokrwistości lub tworzenia się krwiałków uciskających na różne struktury co w konsekwencji może prowadzić do niezdolności do samodzielnej egzystencji, do pracy, do obniżenia jakości życia i być przyczyną przewlekłego cierpienia.*

Nie odnaleziono danych pozwalających na określenie użyteczności związanych z analizowanym stanem zdrowia, ani z użytecznością stanu zdrowia po włączeniu terapii lekiem MabThera.

6. Analiza kliniczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania terapii rytuksymabem w leczeniu nabytej hemofilii A (ciężki niedobór czynnika krzepnięcia VIII) przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase, Cochrane oraz rejestr badań klinicznych: clinicaltrials.gov. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 13.07.2018 r. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w załączniku 12.1. Przegląd prowadzono dwuetapowo. Najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwie osoby.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Populacja: pacjenci z nabytą hemofilią A (ciężkim niedoborem czynnika krzepnięcia VIII).

Interwencja: rytuksymab stosowany w I linii leczenia w przypadku przeciwwskazań do stosowania terapii immunosupresyjnych, a także w kolejnych liniach leczenia w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami zalecanymi przez polskie wytyczne.

Komparator: BSC (ang.: best supportive care, najlepsze leczenie wspomagające). Szczegółowe wyjaśnienie dotyczące wyboru komparatora przedstawiono w rozdziale 10.

Punkty końcowe: punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii w analizowanej jednostce chorobowej.

Typ badań: przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne (RCT); prospektywne lub retrospektywne badania obserwacyjne z grupą kontrolną. W przypadku braku odnalezienia badań z wyższych poziomów dowodów naukowych do analizy włączano serie przypadków obejmujące co najmniej 4 pacjentów. Do analizy nie włączano doniesień naukowych w formie abstraktów konferencyjnych i listów do redakcji.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim.

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań RCT spełniających kryteria włączenia. Odnaleziono 3 opisy serii przypadków – Tay 2009 – badanie, w którym część pacjentów poza rytuksymabem otrzymywała również inne terapie II linii oraz badania dotyczące wyłącznie rytuksymabu Sarah 2016 i Yang 2013.

Nie odnaleziono badań, w których pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie stosowaliby jedynie leczenie przeciwkrwotoczne.

Dodatkowo w analizie przedstawiono wyniki dwóch przeglądów nie spełniających kryteriów włączenia do analizy: 1 przeglądu badań obserwacyjnych (przegląd określono jako systematyczny, ale obejmował tylko 1 bazę) (w tym pojedynczych opisów przypadków), dotyczący stosowania rytuksymabu w różnych liniach leczenia nabytej hemofilii A – D'Arena 2016 oraz jednego przeglądu, dotyczącego leczenia rytuksymabem hemofilii nabytej typu A u kobiet po porodzie – Bonfanti 2015 (przegląd przeprowadzono tylko w 1 bazie – Medline).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono również przegląd systematyczny badań obserwacyjnych Franchini 2007, dotyczący stosowania rytuksymabu u osób dorosłych z nabytą hemofilią typu A. Do przeglądu włączono serie

i opisy przypadków. Łącznie zidentyfikowano dane dotyczące 65 pacjentów. Ze względu na fakt, iż badania opisane w przeglądzie Franchini 2007 zostały również uwzględnione w przeglądzie D'Areña 2016 zdecydowano o przedstawieniu wyników dla tych badań zaprezentowanych w przeglądzie opublikowanych z późniejszą datą.

6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

W badaniu Tay 2009 opisano 25 przypadków pacjentów z nabytą hemofilią leczonych różnymi terapiami. Rytuksymab w monoterapii lub w skojarzeniu w ramach II linii leczenia stosowało łącznie 6 pacjentów. Ponadto dwóch pacjentów stosowało w ramach II linii leczenia inne aktywne terapie eliminujące inhibitor. Szczegółową charakterystykę badania Tay 2009 przedstawiono w tabeli poniżej. Badania obserwacyjne Sarah 2016 i Yang 2013 dotyczące wyłącznie terapii rytuksymabem zostały scharakteryzowane w rozdziale dotyczącym skuteczności ocenianej interwencji.

Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---|---|---|---|
| Tay 2009 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych | <u>Typ badania:</u> retrospektywna seria przypadków. <u>Interwencja:</u> <ul style="list-style-type: none"> rytuksymab w monoterapii, rytuksymab w skojarzeniu z prednizolonem. <u>Komparator:</u> <ul style="list-style-type: none"> prednizolon, azatiopryna, cyklofosfamid, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizolon. Ponadto wśród wszystkich pacjentów 54% (n=13) otrzymało terapię przeciwko krwawieniu. Najczęściej stosowano aktywowany rekombinowany FVII (n=7). | <u>Charakterystyka populacji:</u> <ul style="list-style-type: none"> osoby dorosłe z nabytą hemofilią, mediana wieku w momencie diagnozy 78 lat (zakres 27-99 lat), odsetek kobiet 52%, w momencie diagnozy aPTT wynosiło 70 sekund (zakres: 48–115 sekund), mediana miana inhibitora FVIII wynosiła 11,0 BU/mL (zakres: 1,2–460 BU/mL), a mediana poziomu FVIII wynosiła 2,5 IU/dL (zakres: <1 to 14 IU/dL), u wszystkich pacjentów podczas ustalania diagnozy były obserwowane objawy choroby, w tym u 48% pacjentów występowały krwawienia śluzówkowo-skinne, a u 28% krwiaki mięśni. <u>Liczba pacjentów:</u> 25 osób, w tym: <ul style="list-style-type: none"> 4 pacjentów leczonych rytuksymabem w monoterapii w co najmniej II linii, 2 pacjentów leczonych terapią skojarzoną rytuksymabem i prednizolonem w II linii; 1 pacjent leczony terapią skojarzoną prednizolonem, azatiopryną i cyklofosfamidem w co najmniej II linii, 1 pacjent leczony terapią skojarzoną cyklofosfamidem, winkrystyną i prednizolonem w co najmniej II linii. | <u>Oceniane punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> czas do uzyskania całkowitej remisji; całkowitą remisję zdefiniowano jako niewykrywalny inhibitor FVIII lub miano inhibitora FVIII < 0,5 BU/ml, nawrót objawów choroby, przeżycie pacjentów. |

aPTT – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. activated partial thromboplastin time), FVIII – ludzki VIII czynnik krzepnięcia (ang. endogenous factor VIII), FVII – ludzki VII czynnik krzepnięcia (ang. endogenous factor VII), BU – jednostka Bethesda

6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy

Jakość badania Tay 2009, Sarah 2016 i Yang 2013 została oceniona skalą NICE. Badanie Tay 2009 i Yang 2013 otrzymały 3 na 8 możliwych do uzyskania punktów, co świadczy o niskiej jakości badań (badania stanowią

serię przypadków). Badanie Sarah 2016 uzyskało 2 na 8 możliwych do uzyskania punktów. Przeprowadzoną ocenę przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Ocena jakości badań wg skali NICE²

| Pytanie | Tay 2009 | Sarah 2016 | Yang 2013 |
|--|----------|------------|-----------|
| 1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku? | Nie | Nie | Nie |
| 2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany? | Nie | Nie | Nie |
| 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane? | Nie | Nie | Nie |
| 4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe? | Tak | Nie | Tak |
| 5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny? | Nie | Nie | Nie |
| 6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno? | Nie | Nie | Nie |
| 7. Czy opisano jasno wyniki badania? | Tak | Tak | Tak |
| 8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)? | Tak | Tak | Tak |
| Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8) | 3/8 | 2/8 | 3/8 |

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonych badań:

- nie odnaleziono badań kontrolowanych (klinicznych i obserwacyjnych), w których porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji z wybranym komparatorem;
- liczba pacjentów włączonych do badań była niewielka. W badaniu Tay 2009 liczba pacjentów przyjmujących analizowaną interwencję obejmowała 6 osób, natomiast w badaniu Sarah 2016 i Yang 2013 po 4 (łącznie odnaleziono dowody naukowe dla 14 pacjentów, jednak należy zauważyć, iż nabyta hemofilia jest chorobą rzadką);
- w badaniu Tay 2009 i Yang 2013 nie oceniano bezpieczeństwa stosowanych terapii;
- w badaniu Sarah 2016 tylko jeden z pacjentów otrzymał rytuksymab w I linii leczenia, ze względu na brak możliwości zastosowania u niego kortykosteroidów;
- ze względu na znaczną heterogeniczność populacji włączanych do badań nie było możliwości syntezy danych;
- w badaniach włączonych do analizy pacjenci nie wykorzystali wszystkich opcji leczenia dostępnych w Polsce w ramach refundacji, stąd populacja ta może nie odpowiadać w pełni analizowanemu wskazaniu;
- włączone do analizy dodatkowej przeglądy nie zostały przeprowadzone w sposób systematyczny i jedynie częściowo obejmują populację docelową.

6.3. Wyniki

6.3.1. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Główna analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Tay 2009

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki badania Tay 2009 dotyczące pacjentów, którzy stosowali rytuksymab (w monoterapii lub skojarzeniu). W celach poglądowych przedstawiono wyniki 2 pacjentów, którzy stosowali inne terapie immunosupresyjne w co najmniej II linii leczenia.

² Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>

W badaniu Tay 2009 u pacjentów leczonych rytuksymabem w monoterapii czas do uzyskania całkowitej remisji (niewykrywalny inhibitor FVIII lub miano inhibitora FVIII < 0,5 BU/ml) wynosił od 26 dni do ok. 18 miesięcy. Dwaj pacjenci leczeni rytuksymabem w skojarzeniu z prednizolonem uzyskali całkowitą remisję po odpowiednio ok. 1 miesiącu i 5 miesiącach. U pacjenta leczonego prednizolonem, azatiopryną i cyklofosfamidem czas do uzyskania całkowitej remisji wyniósł ok. 6 miesięcy, a u pacjenta leczonego cyklofosfamidem, winkrystyną i prednizolonem wyniósł ok. 2,5 miesiąca.

Tabela 5. Wyniki skuteczności leczenia pacjentów w badaniu Tay 2009

| Lp | Wiek pacjenta | Miano inhibitora FVIII przed leczeniem, BU/ml | Zastosowana terapia (linia leczenia) | Czas do uzyskania całkowitej remisji, dni |
|----|---------------|---|---|---|
| 1 | 84 | 10 | rytuksymab (co najmniej II linia) | 26 |
| 2 | 47 | 460 | | 542 |
| 3 | 46 | 16,5 | | 35 |
| 4 | 83 | 12 | | 194 |
| 5 | 68 | 2,4 | rytuksymab + prednizolon (II linia) | 37 |
| 6 | 24 | 10 | | 158 |
| 7 | 69 | 84 | prednizolon, azatiopryna i cyklofosfamid (co najmniej II linia) | 171 |
| 8 | 35 | 8,1 | cyklofosfamid, winkrystyna i prednizolon (co najmniej II linia) | 75 |

Badania, w których pacjenci otrzymywali jedynie terapie oparte o rytuksymab

Sarah 2016 i Yang 2013

Tabela 6. Charakterystyka badań dodatkowych dot. stosowania rytuksymabu u pacjentów z nabytą hemofilia A

| Badanie | Metodyka | Wyniki |
|---|--|--|
| <p>Sarah 2016</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p> | <p>Typ badania: retrospektywna seria przypadków, przeprowadzona w 1 ośrodku</p> <p>Wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie przeciwkrzepliwie.</p> | <p>• Przypadek 1</p> <p><u>Opis pacjenta:</u> 76-letnia kobieta z trzymiesięczną historią powstawania spontanicznych siniaków. Choroba podstawowa: polimialgia reumatyczna, leczona prednizolonem (5 mg). Poziom czynnika VIII – < 1%; poziom inhibitora czynnik VIII – 28 BU (jednostek Bethesda).</p> <p><u>Leczenie – eliminacja inhibitora:</u></p> <p>I linia – zwiększenie dawki prednizolonu do 1 mg/kg (60 mg/dzień). U pacjentki wystąpiło ciężkie krwawienie pozaotrzewnowe, migotanie przedsionków i ból dławicowy (wyniki: FVIII – 5%, poziom inhibitora – 37 BU).</p> <p>II linia – w 10 dniu podano rytuksymab (375 mg/m²), pomimo to u pacjentki powstał krwiak lewego uda.</p> <p>III linia – pacjentce podano cyklofosfamid.</p> <p>IV linia – z uwagi na powstanie powikłań związanych z wysokimi dawkami steroidów pacjentka w 48 dniu otrzymała terapię RCVP (rytuksymab, 375 mg/m², cyklofosfamid 750 mg/m², winkrystyna 1,4 mg/m², prednizolon 40 mg/m²). Leczenie było dobrze tolerowane, a wyniki stopniowo ulegały poprawie.</p> <p><u>Wyniki:</u> Do 86 dnia, 10 dni po 2 cyklach RCVP inhibitor był niewykrywalny. Pacjentka pozostawała w remisji 69 miesięcy po wypisaniu ze szpitala.</p> <p><u>Wnioski autorów:</u> Nie ma możliwości określenia, czy w danym przypadku doszło do opóźnionej odpowiedzi na rytuksymab, czy też pacjentka odniosła korzyść kliniczną z dodatkowego podania cyklofosfamidu.</p> <p>• Przypadek 2</p> <p><u>Opis pacjenta:</u> 75 letni mężczyzna z zapaleniem trzustki i nabytą hemofilią A (krew przelyku objawiający się krwawymi wymiotami). Poziom czynnika VIII – 2%; poziom inhibitora – 17,49 BU. U pacjenta wykonano laparotomię.</p> <p><u>Leczenie – eliminacja inhibitora:</u></p> <p>W 8. dniu po laparotomii pacjent rozpoczął terapię RCV (rytuksymab, 375 mg/m², cyklofosfamid dożylnie 750 mg/m², winkrystyna 1,4 mg/m²). U pacjenta nie było możliwości zastosowania sterydu ze względu</p> |

| Badanie | Metodyka | Wyniki |
|---|--|---|
| | | <p>na zapalenie trzustki.</p> <p><u>Wyniki:</u> 4 dni po terapii RCV: poziom FVIII wzrósł do 41%, a poziom inhibitora wynosił 0 BU. Poziom FVIII ulegał stopniowemu wzrostowi do 110% w dniu wypisu. W 52 miesiącu po leczeniu pacjent pozostawał w remisji.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przypadek 3 <p><u>Opis pacjenta:</u> 66 letnia kobieta z pęcherzycą (leczona prednizolonem i azatiopryną), po leczeniu nowotworu krtani (pacjentka żywiona dojelitowo), cukrzycą typu II i niedoczynnością tarczycy oraz z rozległymi siniakami występującymi od tygodnia. Poziom czynnika VIII – 2%; poziom inhibitora 16 BU.</p> <p><u>Leczenie – eliminacja inh bitora:</u></p> <p>I linia – zwiększenie dawki prednizolonu.</p> <p>II linia – z uwagi na fakt, iż pacjentka już wcześniej przyjmowała leki immunosupresyjne rozpoczęto terapię RCVP (rytuksymab, 375 mg/m², cyklofosfamid w dawce 325 mg/m², winkrystyna 1,4 mg/m², prednizolon 70 mg/dobę).</p> <p><u>Wyniki:</u> Po 2 cyklach leczenia, 7. dnia po podaniu drugiego cyklu poziom czynnika VIII we krwi wynosił 33%, natomiast w 23. dniu wzrósł do 89%. Dalsze leczenie nie było konieczne.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przypadek 4 <p><u>Opis pacjenta:</u> 77 letni mężczyzna z miastenią (15 mg prednizolonu dziennie), u którego po ugryzieniu się w język wystąpiło trudne do przerwania krwawienie. Poziom czynnika VIII – <1%; poziom inh bitora 1200 BU.</p> <p><u>Leczenie – eliminacja inh bitora:</u></p> <p>I linia – zwiększona dawka prednizolonu. Po tej terapii nie nastąpiła poprawa.</p> <p>II linia – terapia rytuksymabem w dawce 375 mg/m² (4 tygodnie). Po 4 cyklach leczenia poziom czynnika VIII we krwi wzrósł do 120%, natomiast w 23 dniu wyniósł 89%. Dawkę prednizolonu obniżono do 15 mg. Po 5 miesiącach poziom czynnika VIII wynosił 16%, natomiast poziom inhibitora 1,91 BU.</p> <p>III linia – RCVP. Po jednym cyklu terapii uzyskano trwałą remisję trwającą ponad 46 miesięcy. Pacjent powrócił na podtrzymującą terapię z zastosowaniem kortykosteroidów.</p> <p>Bezpieczeństwo</p> <p>U pojedynczych pacjentów zaobserwowano: gorączkę podczas neutropenii, aspiracyjne zapalenie płuc (leczone antybiotykami podanymi dożylnie). U żadnego pacjenta nie wystąpiła neuropatia. Jeden pacjent wymagał podania krwinek czerwonych z powodu krwawień. Pacjentka z cukrzycą wymagała zmian w podawaniu insuliny, co było spowodowane terapią kortykosteroidami.</p> |
| <p>Yang 2013</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Granty: National Natural Science Foundation of China, Ministry of Science and Technology, Ministry of Health, Tianjin Municipal Science and Technology Commission Bayer hemophilia Award.</p> | <p>Typ badania: retrospektywne obserwacyjne, jeden ośrodek</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 39, w tym 4 stosujących terapię II linii.</p> <p>Wszyscy pacjenci po niepowodzeniu I linii leczenia w II linii leczenia stosowali rytuksymab w dawce 375 mg/m² lub 100 mg/m²/tydzień przez 4 tygodnie.</p> | <p>Rytuksymab został uznany za skuteczną opcję leczenia dla pacjentów z nabytą hemofilią A opornych na standardowe terapie. W raporcie 4 pacjentów otrzymało rytuksymab w II linii ze względu na fakt, iż terapia pierwszego rzutu nie wpłynęła na redukcję poziomu inhibitora. Miano inhibitora uległo redukcji po dwóch tygodniach od zastosowania rytuksymabu. Pacjenci pozostawali na terapii podtrzymującej z zastosowaniem technologii stosowanych w I linii leczenia i uzyskali CR (odpowiedź całkowita) w okresie 2 miesięcy (odpowiedź następowała w okresie od 4 do 9 tygodni). U żadnego pacjenta w okresie follow-up nie nastąpił nawrót. Zdaniem autorów badania 4 przypadki są niewystarczające do oceny skuteczności rytuksymabu.</p> |

Dodatkowe dane na podstawie przeglądów dotyczących stosowania rytuksymabu w różnych liniach leczenia i w różnych grupach pacjentów

D'Arena 2016

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono badanie wtórne D'Arena 2016, w którym zebrano dane z dostępnych publikacji dotyczących stosowania rytuksymabu w celu eradykacji inhibitora FVIII w populacji pacjentów z nabytą hemofilią. Do badania włączono 46 publikacji, w których łącznie przedstawiono wyniki dla 160 pacjentów. W badaniach brali udział chorzy w wieku od 5 do 94 lat, jednak większość stanowiły osoby dorosłe. Rytuksymab stosowany był w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi w różnych liniach leczenia. Dawka rytuksymabu w prawie wszystkich przypadkach wynosiła 375 mg/m². Liczba dawek rytuksymabu wahała się od 1 do 12. Ogółem w badaniach obserwowano wysoki odsetek odpowiedzi. U 123 pacjentów (77%) uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie, a u 11 pacjentów (7%) częściową odpowiedź na leczenie. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie wynosił od 1 do 106 tygodni, natomiast czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie wynosił od 1 do 82 miesięcy. Szeroki zakres zebranych danych wynika z heterogeniczności prób w badaniach oraz heterogeniczności zastosowanej terapii. Szczegółowe dane o badaniu wtórnym D'Arena 2016 przedstawiono w tabeli poniżej, natomiast szczegółowe dane z badań pierwotnych włączonych do badania D'Arena 2016 zebrano w aneksie 12.3.

Tabela 7. Opis badania wtórnego D'Arena 2016

| Badanie | Metodologia | Wyniki |
|---|---|---|
| <p>D'Arena 2016</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie wskazano.</p> <p><u>Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</u></p> | <p>Metodyka: przegląd literatury.</p> <p>Cel opracowania: opis dostępnych w literaturze danych dotyczących zastosowania rytuksymabu w nabytej hemofilii.</p> <p>Przeszukane bazy: Medline via PubMed z wykorzystaniem słów "rituximab" i "acquired h(a)emophilia".</p> | <p>Odnalezione dane:</p> <p>Odnaleziono publikacje, które dotyczyły łącznie 160 pacjentów z nabytą hemofilią leczonych rytuksymabem. Rytuksymab stosowano w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, takimi jak steroidy lub cyklofosfamid. Rytuksymab stosowano jako terapię 1-go rzutu lub terapię ratunkową.</p> <p>Wyniki przeglądu:</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Dawka rytuksymabu u prawie wszystkich pacjentów wynosiła 375 mg/m². Jednakże niższa dawka (100 mg/ m²) była również stosowana. Liczba podań rytuksymabu była różna i wynosiła od pojedynczego podania niskiej dawki leku do 12 podań standardowej dawki.</p> <p><u>Skuteczność</u></p> <p>Obserwowano wysoki odsetek odpowiedzi, u 123 pacjentów (77%) uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie. Jednakże autorzy wskazali, iż do wyników należy podchodzić z ostrożnością, gdyż w publikacjach stosowano różne kryteria odpowiedzi na leczenie oraz ze względu na to, iż istnieje większa tendencja do publikowania badań wykazujących skuteczność leczenia niż jej brak. Całkowita odpowiedź była zazwyczaj definiowana jako normalizacja poziomu FVIII i niewykrywalny inhibitor FVIII lub miano inhibitora FVIII < 0,5 BU/ml. Częściową odpowiedź definiowano jako zmniejszenie miana inhibitora o więcej niż 50%, poziom FVIII >25% i brak dalszych krwawień. Szczegółowe wyniki przedstawiono w aneksie 12.3.</p> <p>Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie był heterogeniczny i wynosił od 1 tygodnia do ponad roku.</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <p>Stosowanie rytuksymabu w nabytej hemofilii było dobrze tolerowane z małą liczbą wczesnych lub późnych zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją. Nie zgłoszono żadnych powikłań infekcyjnych.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <p>Przeprowadzony przegląd literatury wskazuje na to, iż rytuksymab może być bezpieczną i użyteczną terapią nabytej hemofilii. Rytuksymab może być przydatny szczególnie w przypadku opornych pacjentów. Miejsce rytuksymabu w leczeniu nabytej hemofilii (pierwsza linia, druga linia, monoterapia, skojarzenie z innymi lekami) wymaga dokładnego ustalenia i dalszych badań.</p> |

FVIII – ludzki VIII czynnik krzepnięcia (ang. endogenous factor VIII)

Jako wnioski z przeglądu Franchini z 2007 r., w którym opisano wyniki części pacjentów z przeglądu D'Arena 2016, autorzy wskazali, iż pomimo ograniczonej ilości danych, podanie rytuksymabu wydaje się efektywną opcją leczenia pacjentów z nabytą hemofilią, oporną na standardowe terapie.

Bonfanti 2015 – kobiety po porodzie

Dodatkowo analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu wyników przeglądu (dokonany w 1 bazie Medline) opisów i serii przypadków dotyczącego poporodowej nabytej hemofilii A – Bonfanti 2015. Do analizy włączono 10 opisów i serii przypadków, dotyczących łącznie 13 pacjentek leczonych rytuksymabem. U połowy pacjentek rytuksymab był podany w przypadku niepowodzenia terapii I linii. Dodatkowo większość pacjentek 10/13 – 77%) otrzymywało leczenie skojarzone z innymi lekami immunosupresyjnymi. Bez względu na to czy rytuksymab

(mediana dawek 3,6 (zakres: 1-9) na pacjenta) stosowany był w I linii czy w ramach terapii ratunkowej wszystkie pacjentki uzyskały stabilną odpowiedź całkowitą (mediana trwania całkowitej remisji wyniosła 24,8 miesiąca (zakres: 3-82 miesiące). W badaniach nie zaraportowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem ani infekcji.

6.3.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

U pacjentów leczonych produktem MabThera były raportowane bardzo rzadkie przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) zakończone zgonem. Pacjenci muszą być regularnie monitorowani pod kątem nowych lub nasilających się objawów neurologicznych lub pojawienia się objawów wskazujących na wystąpienie PML.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej terapii na podstawie ChPL MabThera przedstawiono poniżej. Ograniczono się do przedstawienia działań niepożądanych występujących bardzo często i często. W ChPL do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację: bardzo często $\geq 1/10$, często od $\geq 1/100$ do $< 1/100$.

Tabela 15. Działania niepożądane zgłaszane w zbiorczej populacji objętej oceną bezpieczeństwa, otrzymującej produkt leczniczy MabThera

| | | |
|---|---------------|--|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Bardzo często | zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, +zapalenie oskrzeli |
| | Często | 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 B1 |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Bardzo często | neutropenia, leukopenia, neutropenia z gorączką, + trombocytopenia |
| | Często | niedokrwistość, niedokrwistość aplastyczna, granulocytopenia |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Bardzo często | działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczyniowo-ruchowy |
| | Często | nadwrażliwość |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Często | hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, zwiększenie LDH, hipokalcemia |
| Zaburzenia układu nerwowego | Często | parestezje, osłabienie czucia, pobudzenie, bezsenność, rozszerzenie naczyń, zawroty głowy, niepokój |
| Zaburzenia oka | Często | zaburzenia łzawienia, zapalenie spojówek |
| Zaburzenia serca | Często | zawał serca*, arytmia, migotanie przedsionków, tachykardia, zaburzenia serca |
| Zaburzenia naczyniowe | Często | nadciśnienie, hipotonia ortostatyczna, niskie ciśnienie |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Często | skurcz oskrzeli, choroby układu oddechowego, ból w klatce piersiowej, duszność, wzmożony kaszel, nieżyt nosa |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Bardzo często | nudności |
| | Często | wymioty, biegunka, ból brzucha, zaburzenia polykania, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, dyspepsja, jadłowstręt, podrażnienie gardła |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Bardzo często | świąd, wysypka, łysienie |
| | Często | pokrzywka, potliwość, poty nocne, choroby skóry |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Często | wzmożone napięcie mięśniowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, ból pleców, ból szyi, ból |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Bardzo często | gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy |
| | Często | ból w obrębie guza, zaczerwienienie, złe samopoczucie, zespół przeziębienia, zmęczenie, dreszcze, niewydolność wielonarządowa |
| Badania diagnostyczne | Bardzo często | obniżony poziom IgG |

*obserwowane głównie u pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami serca i (lub) po wcześniejszej kardiotoksycznej chemioterapii; były najczęściej związane z działaniami niepożądanymi spowodowanymi wlewem

EMA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących rytuksymabu.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp&mid=WC0b01ac0580727d1c#section2, data dostępu 23.07.2018 r.

URPL

Odnaleziono 2 komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu na stronie URPL. Ostatni komunikat z 8.11.2013 r. dotyczył wykonywania badań przesiewowych w kierunku zakażenia HBV u wszystkich pacjentów, u których planuje się rozpoczęcie terapii lekiem MabThera (rytuksymab). W komunikacie zawarto informację, że każdy pacjent przed rozpoczęciem leczenia lekiem MabThera powinien być poddany badaniu przesiewowemu w kierunku wirusowego zapalenia wątroby, a także że pacjenci z aktywnym zapaleniem wątroby typu B nie powinni być leczeni rytuksymabem, a pacjenci z dodatnimi wynikami badań serologicznych w kierunku zakażenia wirusem HBV (ale bez stwierdzonego aktywnego procesu chorobowego) przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem powinni być skonsultowani przez specjalistę chorób zakaźnych. Pacjenci ci powinni być monitorowani i poddani ścisłej obserwacji zgodnie z lokalnymi standardami, w celu zapobiegania reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.

Komunikat z 5.08.2011 r. dotyczył reakcji na wlew dożylny rytuksymabu. Zawarto w nim informację, że 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. W związku z tym na 30 minut przed rozpoczęciem wlewu dożylnego produktu MabThera, pacjenta należy poddać premedykacji 100 mg metyloprednizolonu. Przed każdym wlewem dożylnym rytuksymabu należy zawsze zastosować premedykację lekiem przeciwbólowym/przeciwgorączkowym (np. paracetamol) oraz lekiem przeciwhistaminowym (np. difenhydraminę). Należy także 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.

FDA

Odnaleziono komunikat z 25.09.2013 r. ws. nowych zaleceń dotyczących zmniejszenia ryzyka reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B przy stosowaniu leków hamujących układ immunologiczny i przeciwnowotworowych, w tym rytuksymabu. FDA zatwierdziła w tzw. Boxed Warning informację o ryzyku reaktywacji wirusa oraz konieczność zawarcia dodatkowych zaleceń dotyczących badań przesiewowych, monitorowania i postępowania z pacjentami przyjmującymi rytuksymab.

WHO

W bazie VigiBase najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (19 420), infekcje i zakażenia (13 541), zaburzenia krwi i układu chłonnego (10 199) zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (10 105) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (8802).

7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Zdaniem eksperta klinicznego prof. Chojnowskiego *korzyści zdrowotne (eliminacja ryzyka krwawień zagrażających życiu) przewyższają zagrożenia związane z działaniem niepożądanym rytuksymabu, zwłaszcza jego efektem immunosupresyjnym i zwiększeniem ryzyka infekcji.*

Według opinii prof. Chojnowskiego *skuteczność rytuksymabu w 2-giej linii leczenia nabytej hemofilii jest oceniana wg Europejskiego rejestru chorych na ok. 50%. Skuteczność leczenia rytuksymabem jest większa, gdy lek ten jest stosowany w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi.*

8. Konkurencyjność cenowa

W toku procesu analitycznego nie zidentyfikowano alternatywnych technologii, które można stosować we wnioskowanym wskazaniu, w sytuacji wyczerpania innych możliwych do zastosowania w tym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych. Na rynku polskim nie ma obecnie innych nierefundowanych produktów leczniczych stosowanych w celu eliminacji inhibitora czynnika VIII

u pacjentów z hemofilią nabytą A. Stąd należy uznać, iż komparatorem dla wnioskowanej technologii jest najlepsza dostępna terapia wspomagająca tj. refundowane leczenie przeciwkrwotoczne.

Dane o kosztach 28- dniowej terapii analizowaną technologią, przedstawione w tabeli poniżej pochodzą ze zlecenia otrzymanego z MZ. Dodatkowo zestawiono je z kosztami oszacowanymi na podstawie danych DGL za okres styczeń – kwiecień 2018 i na podstawie cen widniejących na obwieszczeniu MZ z dnia 29 czerwca 2018 r.

Dwudziestośmiodniowa terapia obejmuje podanie 32 fiolek produktu leczniczego MabThera. Cena zbytu netto analizowanego produktu leczniczego przedstawiona w zleceniu jest [REDACTED] od ceny zbytu netto oszacowanej na podstawie cen widniejących na aktualnym Obwieszczeniu MZ oraz [REDACTED] od ceny obliczonej na podstawie danych z komunikatów DGL za okres styczeń – kwiecień 2018. W zleceniu nie wskazano uzasadnienia ceny.

Tabela 8. Dane kosztowe dla terapii produktem leczniczym MabThera/1 pacjenta

| Dane kosztowe* | MabThera/1 pacjent | | |
|---|--------------------|------------------|--------------|
| | Dane MZ – zlecenie | Obwieszczenie MZ | Dane DGL NFZ |
| Cena 1 opakowania leku netto (PLN) – 2 fiołki** | [REDACTED] | 2263,90 | [REDACTED] |
| Cena 1 opakowania leku brutto (PLN) – 2 fiołki | [REDACTED] | 2567,26 | [REDACTED] |
| Koszt 1 tygodniowy leku brutto (PLN) – 8 fiołek | [REDACTED] | 10 269,04 | [REDACTED] |
| Koszt 28- dniowej terapii brutto (PLN) | [REDACTED] | 41 076,17 | [REDACTED] |

*dane kosztowe uwzględniają jedynie cenę leku. Należy wziąć pod uwagę, iż koszt terapii będzie wyższy ze względu na konieczność podania leku przez wyspecjalizowany personel w warunkach szpitalnych.

**cena zbytu netto leku

DGL – Departament Gospodarki Lekami NFZ

Należy mieć na uwadze również fakt, że rytuksymab może być stosowany w skojarzeniu i jest podawany w warunkach szpitalnych, co wpływa na wzrost kosztów takiej terapii.

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

Liczebność populacji docelowej przyjęto za opinią eksperta klinicznego – 10 osób. Czas trwania terapii przyjęto za zleceniem MZ – 28 dni. Nie dokonano oszacowań kosztów rocznej terapii ze względu na bardzo niskie prawdopodobieństwo prowadzenia terapii rytuksymabem w sposób przewlekły.

Tabela 9. Wpływ na budżet płatnika na podstawie liczebności pacjentów uzyskanej od eksperta klinicznego

| Koszty | MabThera |
|---|------------|
| Cena 1 opakowania leku brutto (PLN) – 2 fiołki* | [REDACTED] |
| Liczba pacjentów w skali roku | 10 |
| Koszt 28- dniowej terapii brutto (PLN) populacji docelowej* | [REDACTED] |

*ceny brutto oszacowane na podstawie zlecenia MZ

Oszacowany koszt terapii skojarzonej trwającej 28 dni z perspektywy płatnika publicznego wyniesie [REDACTED] PLN.

10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- <http://www.g-i-n.net/>,
- <http://guidance.nice.org.uk/CG>,
- <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm>,

- www.english.prescrire.org,
- <http://kce.fgov.be>,
- www.guideline.gov
- <http://www.nzgg.org.nz>,
- <http://www.sign.ac.uk>,
- www.tripdatabase.com,
- <http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm>,
- www.guideline.gov.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 17.07.2018 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji według wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja, rok (kraj/region) | Zakres tematyczny | Rekomendowane interwencje | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|--|--|---|-----------------------|------------------------|---|----------------------------|---|-------------------------------|---|-------------|---|----------------|--|--|---|--------------------------|---|-------------------------|---|----------------------|--|
| PTHiT 2011 (Polska) | Polskie zalecenia postępowania w nabytej hemofilii A | <p>Wytyczne odnoszą się do stosowania rytuksymabu w nabytej hemofilii A.</p> <p>W celu wyeliminowania autoprzeciwciał przeciwko FVIII stosuje się leki immunosupresyjne. Leczenie immunosupresyjne włącza się jak najszybciej po ustaleniu rozpoznania AHA, choć nigdy nie można bagatelizować ewentualnych przeciwwskazań do tej formy terapii. Nie można także zapominać, że z leczeniem immunosupresyjnym wiąże się niemałe ryzyko wystąpienia skutków niepożądanych, m.in. mielosupresji i ciężkich zakażeń, które są szczególnie groźne u osób w podeszłym wieku, stanowiących większość pacjentów z AHA. Opierając się na wynikach jednego prospektywnego badania klinicznego z randomizacją oraz ki ku badań obserwacyjnych i danych pochodzących z rejestrów, większość autorów zaleca w pierwszej linii leczenia immunosupresyjnego GKS – same lub w skojarzeniu z cyklofosfamidem. Zwykle podaje się doustnie prednizon w dawce 1 mg/kg/d przez 4–6 tygodni, ewentualnie z cyklofosfamidem w dawce 1,5–2 mg/kg/d także doustnie, maksymalnie przez 6 tygodni. Przy takim leczeniu remisję, definiowaną jako FVIII >50% normy i miano inh bitora <0,6 j.B./ml, uzyskuje się u około 70% pacjentów. U chorych, u których po upływie 4–6 tygodni takiego leczenia nie uzyskano remisji, zaleca się podjęcie drugiej próby wyeliminowania inhibitora. Obecnie przeważa pogląd, że w leczeniu drugiego rzutu warto sięgnąć po rytuksymab w standardowej dawce 375 mg/m²/ tydz. przez kolejne 4 tygodnie (z powodzeniem stosowano także mniejsze dawki). Inne opcje terapeutyczne to: cyklosporyna, azatiopryna, winkrystyna i mykofenolan mofetylu. Nie zaleca się stosowania w monoterapii dożylnych immunoglobulin. W przypadkach opornych AHA istnieją doniesienia (głównie publikacje niemieckie) o skuteczności immunoabsorpcji, która prowadzi do remisji nawet w 78% przypadków.</p> <p>Leki najczęściej stosowane w celu eliminacji autoprzeciwciał przeciwko czynnikowi VIII (FVIII)</p> <table border="1" data-bbox="576 1391 1477 2002"> <thead> <tr> <th data-bbox="576 1391 884 1429">Lek</th> <th data-bbox="884 1391 1477 1429">Sugerowane dawkowanie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="576 1429 884 1473">prednizon^a</td> <td data-bbox="884 1429 1477 1473">1 mg/kg/d doustnie przez maks. 4–6 tyg.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1473 884 1518">cyklofosfamid^a</td> <td data-bbox="884 1473 1477 1518">1,5–2,0 mg/kg/d doustnie przez maks. 4–6 tyg.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1518 884 1585">rytuksymab^b</td> <td data-bbox="884 1518 1477 1585">375 mg/m² dożylnie 1 × w tyg. (przez >=4 kolejne tygodnie) (mniejsze dawki mogą okazać się skuteczne)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1585 884 1630">azatiopryna</td> <td data-bbox="884 1585 1477 1630">2 mg/kg/d doustnie (maksymalna dawka dobową 150 mg)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1630 884 1720">cyklosporyna A</td> <td data-bbox="884 1630 1477 1720">5 mg/kg/d doustnie przez 6 dni, następnie 2,5–3 mg/kg/d doustnie pod kontrolą stężenia w surowicy, które powinno wynosić 100–200 ng/ml</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1720 884 1787">IVIg – dożylnie immunoglobuliny^b</td> <td data-bbox="884 1720 1477 1787">0,3–0,4 g/kg/d dożylnie przez 5 dni lub 1 g/kg/d dożylnie przez 2 dni</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1787 884 1877">winkrystyna^c</td> <td data-bbox="884 1787 1477 1877">1 mg/m² dożylnie (maksymalna jednorazowa dawka – 2 mg), 4–6 podań w odstępach 7-dniowych (maksymalna dawka sumaryczna 6 mg)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1877 884 1966">1-chlorodeoksyadenozyna</td> <td data-bbox="884 1877 1477 1966">0,1 mg/kg w 24-godzinym wlewie dożylnym trwającym 7 dni lub 0,14 mg/kg w 2-godzinym wlewie dożylnym przez 5 dni</td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 1966 884 2002">mykofenolan mofetylu</td> <td data-bbox="884 1966 1477 2002">1000 mg co 12 h doustnie przez co najmniej 3–4 tygodni</td> </tr> </tbody> </table> | Lek | Sugerowane dawkowanie | prednizon ^a | 1 mg/kg/d doustnie przez maks. 4–6 tyg. | cyklofosfamid ^a | 1,5–2,0 mg/kg/d doustnie przez maks. 4–6 tyg. | rytuksymab^b | 375 mg/m ² dożylnie 1 × w tyg. (przez >=4 kolejne tygodnie) (mniejsze dawki mogą okazać się skuteczne) | azatiopryna | 2 mg/kg/d doustnie (maksymalna dawka dobową 150 mg) | cyklosporyna A | 5 mg/kg/d doustnie przez 6 dni, następnie 2,5–3 mg/kg/d doustnie pod kontrolą stężenia w surowicy, które powinno wynosić 100–200 ng/ml | IVIg – dożylnie immunoglobuliny ^b | 0,3–0,4 g/kg/d dożylnie przez 5 dni lub 1 g/kg/d dożylnie przez 2 dni | winkrystyna ^c | 1 mg/m ² dożylnie (maksymalna jednorazowa dawka – 2 mg), 4–6 podań w odstępach 7-dniowych (maksymalna dawka sumaryczna 6 mg) | 1-chlorodeoksyadenozyna | 0,1 mg/kg w 24-godzinym wlewie dożylnym trwającym 7 dni lub 0,14 mg/kg w 2-godzinym wlewie dożylnym przez 5 dni | mykofenolan mofetylu | 1000 mg co 12 h doustnie przez co najmniej 3–4 tygodni |
| | | Lek | Sugerowane dawkowanie | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | prednizon ^a | 1 mg/kg/d doustnie przez maks. 4–6 tyg. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | cyklofosfamid ^a | 1,5–2,0 mg/kg/d doustnie przez maks. 4–6 tyg. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | rytuksymab^b | 375 mg/m ² dożylnie 1 × w tyg. (przez >=4 kolejne tygodnie) (mniejsze dawki mogą okazać się skuteczne) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | azatiopryna | 2 mg/kg/d doustnie (maksymalna dawka dobową 150 mg) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | cyklosporyna A | 5 mg/kg/d doustnie przez 6 dni, następnie 2,5–3 mg/kg/d doustnie pod kontrolą stężenia w surowicy, które powinno wynosić 100–200 ng/ml | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | IVIg – dożylnie immunoglobuliny ^b | 0,3–0,4 g/kg/d dożylnie przez 5 dni lub 1 g/kg/d dożylnie przez 2 dni | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | winkrystyna ^c | 1 mg/m ² dożylnie (maksymalna jednorazowa dawka – 2 mg), 4–6 podań w odstępach 7-dniowych (maksymalna dawka sumaryczna 6 mg) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 1-chlorodeoksyadenozyna | 0,1 mg/kg w 24-godzinym wlewie dożylnym trwającym 7 dni lub 0,14 mg/kg w 2-godzinym wlewie dożylnym przez 5 dni | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| mykofenolan mofetylu | 1000 mg co 12 h doustnie przez co najmniej 3–4 tygodni | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Zakres tematyczny | Rekomendowane interwencje | |
|--------------------------------|---|---|--|
| | | immunotolerancja (Program "Budapeszt") | FVIII (dożylnie) 30 j.m./kg co 24 h przez pierwszy tydzień, 20 j.m./kg co 24 h przez drugi i 15 j.m./kg co 24 h przez trzeci tydzień z cyklofosfamidem (dożylnie) 200 mg/d do łącznej dawki 2–3 g oraz z metyloprednizolonem (dożylnie) 100 mg/d przez pierwszy tydzień i w stopniowo zmniejszających się dawkach przez kolejne dwa tygodnie |
| | | ^a W leczeniu pierwszej linii zaleca się równoczesne stosowanie prednizonu i cyklofosfamidu w dawkach wskazanych w tabeli. ^b niezalecane w monoterapii ^c najczęściej z cyklofosfamidem i/lub prednizonem | |
| | | Eliminacja inhibitora U każdego pacjenta z AHA należy dążyć do eliminacji inhibitora poprzez zastosowanie leczenia immunosupresyjnego; leczenie to rozpoczyna się jak najszybciej po wykryciu AHA – pierwsza linia leczenia immunosupresyjnego obejmuje prednizon 1 mg/kg/d p.o. przez 4–6 tyg. w monoterapii lub w połączeniu z cyklofosfamidem 1,5–2 mg/kg/d przez maksymalnie 4–6 tyg. – najczęściej zalecanym lekiem w drugiej linii leczenia immunosupresyjnego jest rytuksymab a – przy niepowodzeniu I, ewentualnie I i II linii leczenia warto rozważyć zastosowanie immunotolerancji, polegającej na równoczesnym podawaniu FVIII i leków immunosupresyjnych (Program Budapeszt) – inne opcje lecznicze obejmują m.in. azatioprynę, winkrystynę, mykofenolan mofetylu, cyklosporynę – nie zaleca się stosowania dożylnych immunoglobulin w monoterapii – po wyeliminowaniu inhibitora należy sprawdzać APTT i VIII: co miesiąc przez pierwsze pół roku, co 2–3 miesiące przez kolejne pół roku i co 6 miesięcy w drugim roku obserwacji po uzyskaniu remisji. <i>Konflikt interesów: brak informacji.</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji.</i> | |
| UKHCDO 2017 (Wielka Brytania) | Diagnostyka i postępowanie w przypadku nabytych inhibitorów koagulacji | Wytyczne odnoszą się do stosowania rytuksymabu w nabytej hemofilii A. Leczenie krwawień <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli istnieją wskazania, należy bezzwłocznie zastosować rFVIIa lub FEIBA. (stopień 1B) Nie wszystkie przypadki krwawień wymagają stosowania leczenia hemostatycznego. W przypadku wielu krwawień podskórnych wystarczy postępowanie zachowawcze. Jeżeli zastosowane na początku leki okażą się nieskuteczne należy wypróbować inne na wczesnym etapie leczenia. (2C) • Stosowanie rFVIIa w dawkach wyższych niż 90 µg/kg nie jest rekomendowane ze względu na podwyższone ryzyko trombozy poza przypadkiem terapii ratunkowej. (2C) • Zastąpienie FVIII w skojarzeniu z plazmaferezą i immunoabsorpcją może być rozważone w przypadku poważnych krwawień lub gdy terapia pierwszej linii nie jest skuteczna. (2B) • Kwas traneksamowy należy rozważyć w przypadku wszystkich krwawień a zwłaszcza obejmujących powierzchnie błony śluzowej (2C). • Jeden raz w czasie remisji pacjent powinien być przebadany pod kątem ryzyka żyłnej zakrzepicy i w razie potrzeby poddany profilaktyce. (2C) Eliminacja inhibitorów <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z AHA powinni rozpocząć immunosupresję tak szybko, jak to możliwe. (1B) • Immunosupresja powinna być zainicjowana prednizonem 1 mg/kg/d w monoterapii lub w skojarzeniu z cyklofosfamidem 1-2 mg/d doustnie. (1B) • Rytuksymab może być rozważony jako pierwsza linia terapii jeżeli standardowy immunosupresant jest przeciwwskazany, ale może mieć ograniczoną skuteczność, jeżeli jest stosowany w monoterapii. (2B) • Jeżeli nie ma odpowiedzi na leczenie w ciągu 3-5 tygodni należy rozważyć II linię leczenia. Najbardziej rozpowszechnioną II linią leczenia jest rytuksymab w skojarzeniu z innymi lekami. Opcjami alternatywnymi są: inhibitory kalcyneuryny, leki immunosupresyjne oraz protokoły tolerancji immunologicznej. (2B) • Nie rekomenduje się IVIG jako leczenia mającego na celu eliminację inhibitorów. (2B) • Pacjenci powinni być monitorowani przynajmniej raz w miesiącu w ciągu pierwszych sześciu miesięcy terapii ze względu na powszechność nawrotów. (2B) • Pacjent z historią nabytej hemofilii powinien być poddawany badaniom przesiewowym (ang. coagulation screen) lub badaniu mierzącemu poziom FVIII przed rozpoczęciem inwazyjnych procedur. (2C) • Jeżeli poziom FVIII jest w normie, pacjent powinien być oceniony pod względem ryzyka zakrzepicy żył i w razie potrzeby poddany leczeniu profilaktycznemu. (2B) AHA związana z ciążą | |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Zakres tematyczny | Rekomendowane interwencje |
|----------------------------------|---|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli to możliwe u kobiet w wieku prokreacyjnym należy unikać cyklofosfamidu i innych leków alkilujących. <p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji.</i> W rekomendacji wykorzystano skalę GRADE. 1A- silna rekomendacja, wysokiej jakości dowody, 1B- silna rekomendacja, umiarkowanej jakości dowody, 1C- silna rekomendacja, słabej lub bardzo słabej jakości dowody, 2A- słaba rekomendacja, wysokiej jakości dowody, 2B- słaba rekomendacja, umiarkowanej jakości dowody, 2C- słaba rekomendacja, słabej lub bardzo słabej jakości dowody.</p> |
| WFH 2012 (Świat) | Konsensus dotyczący diagnostyki i leczenia AHA | <p>W treści rekomendacji nie odniesiono się do stosowania rytuksymabu. Rytuksymab, jak i inne leki jest wymieniany w komentarzu do opracowania.</p> <p>Rekomenduje się, aby wszyscy pacjenci ze zdiagnozowaną AHA otrzymali niezwłocznie leczenie immunosupresyjne.</p> <p>Jako optymalną terapię eliminacji inhibitora wskazano kortykosteroidy w monoterapii lub w skojarzeniu z cyklofosfamidem. Jeżeli terapia kortykosteroidami nie jest skuteczna najczęściej stosowaną opcją leczenia jest dodanie cyklofosfamidu lub rytuksymab. Trzecią linię leczenia stanowi rytuksymab, jeśli nie był wcześniej stosowany lub skojarzenie leków cytotoksycznych z cyklosporyną.</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i> <i>Źródło finansowania: środki niekomercyjne, granty udzielone przez Novo Nordisk Health Care AG.</i></p> |
| Huth-Kühne 2009 (międzynarodowe) | Rekomendacja dotycząca diagnostyki i leczenia pacjentów z AHA | <p>Wytyczne odnoszą się do stosowania rytuksymabu w nabytej hemofilii A w ramach II linii leczenia.</p> <p>Eliminacja inhibitora</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekomenduje się, aby wszyscy pacjenci z AHA otrzymali terapię immunosupresyjną tak szybko, jak to możliwe po postawieniu diagnozy. • Rekomenduje się, aby wszyscy pacjenci byli leczeni początkowo kortykosteroidami w monoterapii lub w skojarzeniu z cyklofosfamidem w celu eliminacji przeciwciał. • Sugeruje się terapię kortykosteroidami w celu eliminacji przeciwciał w dawce 1mg/kg/d doustnie przez 4-6 tygodni w monoterapii lub w skojarzeniu z cyklofosfamidem w dawce 1,5-2 mg/kg/d przez maks. 6 tygodni. • Sugeruje się terapię rytuksymabem w przypadku niepowodzenia I linii lub przeciwskażeń do niej. • Sugeruje się zastosowanie schematów immunotolerancji z immunoabsorpcją u pacjentów z AHA tylko w przypadku zagrażającemu życiu krwawieniu lub badań klinicznych. • Nie rekomenduje się stosowania dużych dawek podskórnych immunoglobulin w celu eliminacji inhibitorów. • Rekomenduje się kontynuację leczenia po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie za pomocą aPTT i monitorowanie FVIII co miesiąc przez pierwsze 6 miesięcy, co 2-3 miesiące do 12 miesiąca oraz co pół roku przez dwa lata lub dłużej. (C) • Rekomenduje się profilaktykę zakrzepicy zgodnie z wytycznymi ACCP: eliminacja inhibitorów, utrzymanie odpowiedzi u pacjentów przechodzących wcześniej AHA, szczególnie u tych z bardzo wysokim poziomem FVIII. (C) <p><i>Część autorów zgłosiła konflikt interesów.</i> <i>Źródło finansowania: Physicians World GmbH, Novo Nordisk Health Care AG</i></p> <p>Siła rekomendacji i jakość dowodów – metoda Guyatt, wykorzystywana w rekomendacjach ACCP</p> <p>Siła rekomendacji: Rekomenduje się –1 – korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenie lub odwrotnie. Sugeruje się – 2 – korzyści ściśle zrównoważone z ryzykiem i ciężarem.</p> <p>Jakość dowodów: C – na podstawie badań obserwacyjnych i serii przypadków</p> |

ACCP – American College of Chest Physicians; aPTT – koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny; aPCC – kompleks koagulantu przeciwinhibitorowego; FVIII – czynnik krzepnięcia VIII; rFVIIa – koncentrat rekombinowanego aktywnego cz. VII;

We wszystkich wytycznych odniesiono się do stosowania rytuksymabu w leczeniu AHA. Brytyjskie wytyczne wskazują, iż rytuksymab może być rozważony jako pierwsza linia terapii jeżeli standardowy immunosupresant

jest przeciwwskazany. Wszystkie wytyczne rekomendują stosowanie rytuksymabu w II linii leczenia eliminującego inhibitor, a w rekomendacji WFH 2012 wskazuje się również możliwość jego zastosowania w III linii.

Jako alternatywę dla rytuksymabu w II linii wytyczne wskazują dodanie do kortykosteroidu cyklofosfamidu (WFH 2012), a także inhibitory kalcyneuryny, leki immunosupresyjne oraz protokoły tolerancji immunologicznej (UKHCDO 2017). Polskie wytyczne jako alternatywę dla rytuksymabu wskazują rozważenie zastosowania immunotolerancji oraz następujących leków stosowanych w skojarzeniu z kortykosteroidami: azatioprynę, winkrystynę, mykofenolan mofetylu i cyklosporynę. W III linii opcją alternatywną dla rytuksymabu jest skojarzenie leków cytotoksycznych z cyklosporyną (WFH 2012).

Prof. Chojnowski wskazał, iż leczenie chorych na AHA ma dwa cele: zatrzymanie krwawienia i eliminację inhibitora. W celu eliminacji inhibitora w ramach leczenia pierwszego wyboru stosuje się: prednizon w dawce 1 mg/kg/d przez maks. 4-6 tyg. w monoterapii lub w skojarzeniu z cyklofosfamidem w dawce 1,5 – 2 mg/kg/d przez maks. 4-6 tyg. W ramach leczenia drugiego wyboru stosuje się jeden z wymienionych leków immunosupresyjnych: cyklosporyna A, mykofenolan mofetylu, azatiopryna, winkrystyna najczęściej w połączeniu z glikokortykosteroidami lub immunotolerancję (program Budapeszt): czynnik VIII w dawce 30 j.m./kg co 24 h przez pierwszy tydzień, 20 j.m./kg co 24 h przez drugi i 15 j.m./kg co 24 h przez trzeci tydzień w skojarzeniu z cyklofosfamidem i.v. w dawce 200 mg/d do łącznej dawki 2-3 g wraz z metyloprednizolonem i.v. w dawce 100 mg/d przez pierwszy tydzień i w stopniowo zmniejszających się dawkach przez kolejne 2 tyg. W przypadku braku odpowiedzi na ww. leczenie stosuje się leczenie objawowe polegające na stosowaniu rVIIa lub aPCC.

Jako najtańszą technologię w przypadku oporności na leczenie pierwszego wyboru prof. Chojnowski wskazał azatioprynę w skojarzeniu z glikokortykosteroidami. Jako najskuteczniejszą technologię eliminacyjną w przypadku oporności na leczenie pierwszego wyboru ekspert wskazał „program Budapeszt”.

Biorąc pod uwagę zalecenia przedstawione w wytycznych klinicznych oraz opinię eksperta należy uznać, iż w Polsce alternatywą dla wnioskowanej terapii stosowanej w II linii pozostaje cyklosporyna, azatiopryna, winkrystyna, mykofenolan mofetylu w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami stosowanymi w I linii. Powyższe leki są refundowane w Polsce we wskazaniach pozarejstracyjnych obejmujących choroby autoimmunologiczne inne niż określone w ChPL. Biorąc pod uwagę, iż nabyta hemofilia ma podłoże autoimmunologiczne można przyjąć, iż wskazanie to może obejmować również analizowany problem zdrowotny. Winkrystyna jest natomiast refundowana w ramach chemioterapii i zasadnym wydaje się przyjęcie możliwości jej zastosowania w analizowanym wskazaniu, jako wskazaniu pozarejstracyjnym. Również inne leki cytotoksyczne, które są wskazane do stosowania w III linii leczenia do stosowania w skojarzeniu z cyklosporyną są refundowane w Polsce w ramach chemioterapii.

Zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do rytuksymabu dla pacjentów z nabytą hemofilią A. Zgodnie z art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, minister właściwy do spraw zdrowia może wydać zgodę na pokrycie kosztów leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, o ile zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Takie umiejscowienie technologii lekowych ocenianych w ramach RDTL w schematach terapeutycznych zostało też podkreślone w piśmie NFZ nr DGL.4450.105.2017/2017.70842.GBA z dnia 9 grudnia 2017 r. (sprawa OT.422.10.2017).

Tym samym ww. leki, które są refundowane nie mogą stanowić komparatora dla stosowania rytuksymabu w ramach terapii ratunkowej hemofilii nabytej. Również „program Budapeszt” nie może stanowić komparatora dla analizowanej technologii, ponieważ czynniki krzepnięcia są refundowane dla pacjentów z nabytą hemofilią w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018.

Mając powyższe na uwadze należy przyjąć, iż w rozważanej sytuacji rytuksymab zgodnie z założeniami RDTL mógłby być refundowany dopiero po wyczerpaniu wszystkich dostępnych terapii tj. minimum w 4 linii leczenia, lub we wcześniejszych liniach w przypadku występowania przeciwwskazań do stosowania innych alternatywnych, refundowanych terapii.

Według prof. Krzysztofa Chojnowskiego w przypadku braku odpowiedzi na II linię leczenia eliminującą inhibitor u pacjentów stosuje się jedynie leczenie objawowe (zapobiegające krwawieniom) obejmujące stosowanie czynników krzepnięcia rVIIa (rekombinowany czynnik VII) i aPCC (ang. activated prothrombin complex concentrate; koncentrat aktywnych czynników zespołu protrombiny). Powyższe leczenie jest dostępne

dla pacjentów i jest finansowane w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018.

W związku z powyższym jako komparator dla rytuksymabu stosowanego u pacjentów z nabytą hemofilią typu A przyjęto najlepszą terapię wspomagającą, obejmującą stosowanie leczenia zapobiegającego krwawieniom.

11. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

| | |
|----------------|--|
| Tay 2009 | Tay L, Duncan E, Singhal D, Al-Qunfoidi R, Coghlan D, Jaksic W, Szabo F, McRae S, Lloyd J: Twelve years of experience of Acquired Hemophilia A: trials and tribulations in South Australia. <i>Semin Thromb Hemost</i> 2009;35:769-777 |
| Sarah 2016 | Sarah L, Prantik D, Gary B: Systemic Therapy In Acquired Haemophilia - A Single Institute Experience. <i>Ulster Med J</i> 2016;85:187-192 |
| Yang 2013 | Yang Y, Xue F, Shi H, Wang H, Zhang L, Ji L, Yang R: Acquired Hemophilia A: retrospective analysis of 49 cases from a single Chinese hemophilia center. <i>Clin Appl Thromb Hemost</i> 2015;21:35-40 |
| D'Arena 2016 | D'arena G, Grandone E, Di Minno MN, Musto P, Di MG: The anti-CD20 monoclonal antibody Rituximab to treat acquired haemophilia A. <i>Blood Transfus</i> 2016;14:255-261 |
| Bonfanti 2015 | Bonfanti C, Crestani S, Frattini F, Sissa C, Franchini M: Role of Rituximab in the treatment of postpartum acquired haemophilia A: a systematic review of the literature. <i>Blood Transfus</i> 2015;13:396-400 |
| Franchini 2007 | Franchini M: Rituximab in the treatment of adult Acquired Hemophilia A: a systematic review. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> 2007;63:47-52 |

Rekomendacje kliniczne

| | |
|-----------------|--|
| PTHiT 2011 | Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A., Polskie zalecenia postępowania w nabytej hemofilii A, 17.11.2011, https://www.mp.pl/artykuly/62769,polskie-zalecenia-postepowania-w-nabytej-hemofilii-a |
| UKHCDO 2017 | Collins W, Chalmers E, Hart D, Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO, <i>British Journal of Haematology</i> , 2013, 162, 758–773 |
| WFH 2012 | Srivastava A, Brewer A, Ludlan C, WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, Wydanie drugie, przygotowane przez Grupę Roboczą do Spraw Wytucznych Leczenia z ramienia Światowej Federacji Hemoilii (WFH), Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemoilię Wydanie pierwsze, Warszawa 2014 |
| Huth-Kühne 2009 | Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Lévesque H, Mingot Castellano ME, Shima M, and St-Louis J. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. <i>Haematologica</i> 2009; 94:566-575. doi:10.3324/haematol.2008.001743 |

Pozostałe publikacje

| | |
|----------------|---|
| Szczeklik 2016 | Gajewski P, Interna Szczeklika 2016. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków 2016. |
| ChPL MabThera | Charakterystyka Produktu leczniczego MabThera |

12. Załączniki

12.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 13.07.2018 r.)

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|---|-----------------|
| 1 | Factor 8 deficiency, acquired [Supplementary Concept] | 177 |
| 2 | Acquired hemophilia A [Title/Abstract] | 277 |
| 3 | Acquired haemophilia A [Title/Abstract] | 163 |
| 4 | Acquired Factor VIII Deficiency [Title/Abstract] | 36 |
| 5 | Acquired Factor 8 Deficiency [Title/Abstract] | 4 |
| 6 | Acquired F8 Deficiency [Title/Abstract] | 0 |
| 7 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 | 517 |
| 8 | Rituximab [MeSH] | 11 832 |
| 9 | Rituximab [Title/Abstract] | 17 357 |
| 10 | MabThera [Title/Abstract] | 169 |
| 11 | IDEC-C2B8 [Title/Abstract] | 54 |
| 12 | IDEC C2B8 [Title/Abstract] | 54 |
| 13 | GP2013 [Title/Abstract] | 7 |
| 14 | Rituxan [Title/Abstract] | 278 |
| 15 | #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 | 19 601 |
| 16 | #7 AND #15 | 88 |

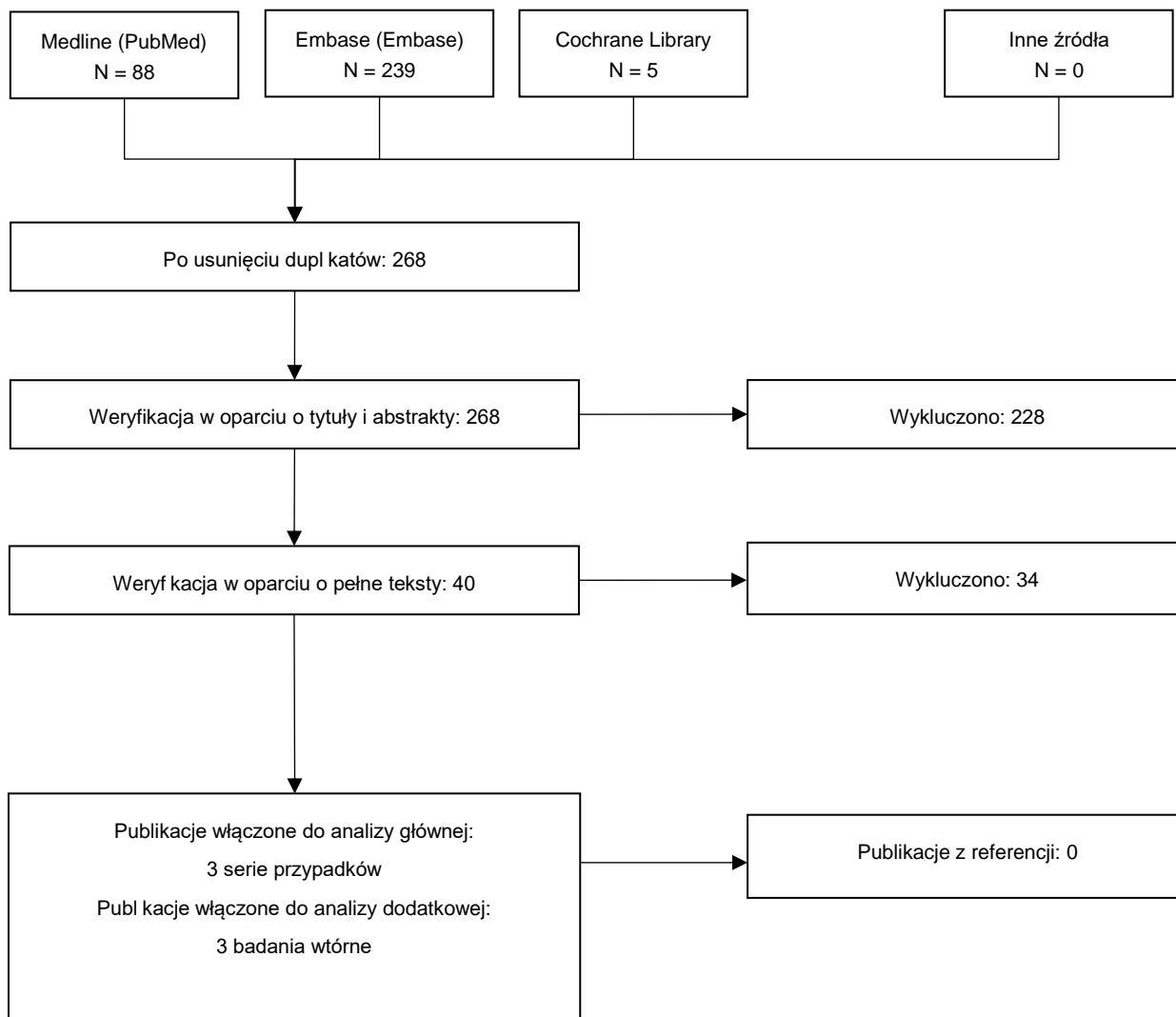
Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Embase (data wyszukiwania 13.07.2018 r.)

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|--|-----------------|
| 1 | 'Acquired hemophilia A':ti,ab | 529 |
| 2 | 'Acquired haemophilia A':ti,ab | 301 |
| 3 | 'Acquired Factor VIII Deficiency':ti,ab | 49 |
| 4 | 'Acquired Factor 8 Deficiency':ti,ab | 1 |
| 5 | 'Acquired F8 Deficiency':ti,ab | 0 |
| 6 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 | 850 |
| 7 | Rituximab/syn | 68 077 |
| 8 | 'Rituximab':ti,ab | 36 340 |
| 9 | 'MabThera':ti,ab | 336 |
| 10 | 'IDEC-C2B8':ti,ab | 58 |
| 11 | 'IDEC C2B8':ti,ab | 58 |
| 12 | 'GP2013':ti,ab | 20 |
| 13 | 'Rituxan':ti,ab | 507 |
| 14 | #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 | 68 077 |
| 15 | #6 AND #14 | 239 |

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 13.07.2018 r.)

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|--|-----------------|
| 1 | "Acquired hemophilia A":ti,ab,kw | 8 |
| 2 | "Acquired haemophilia A":ti,ab,kw | 9 |
| 3 | "Acquired Factor VIII Deficiency":ti,ab,kw | 0 |
| 4 | "Acquired Factor 8 Deficiency":ti,ab,kw | 0 |
| 5 | "Acquired F8 Deficiency":ti,ab,kw | 0 |
| 6 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 | 13 |
| 7 | MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees | 904 |
| 8 | "Rituximab":ti,ab,kw | 3496 |
| 9 | "MabThera":ti,ab,kw | 88 |
| 10 | "IDEC-C2B8":ti,ab,kw | 5 |
| 11 | "IDEC C2B8":ti,ab,kw | 5 |
| 12 | "GP2013":ti,ab,kw | 14 |
| 13 | "Rituxan":ti,ab,kw | 55 |
| 14 | #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 | 3503 |
| 15 | #6 AND #14 | 5 |

12.2. Diagram selekcji badań dotyczących terapii rytuksymabem



12.3. Szczegółowe dane dotyczące skuteczności z badań pierwotnych włączonych do badania wtórnego D'Arene 2016 – dodatkowe dane

| Numer publikacji | Liczba opisanych pacjentów | Wiek pacjentów | Liczba dawek rytuksumabu | Odpowiedź na rytuksymab | Czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi na leczenie, tygodnie | Czas trwania odpowiedzi, miesiące |
|------------------|----------------------------|----------------|--------------------------|-------------------------------|---|-----------------------------------|
| 1 | 3 | 73-79 | 4 | 1 CR, 1 PR, 1 Brak odpowiedzi | 8-56 | 3+ to 6+ |
| 2 | 2 | 41, 72 | 1-4 | 2 CR | 4 | NR |
| 3 | 4 | 38-79 | 2-4 | 4 CR | 3-12 | 36+ to 38+ |
| 4 | 1 | 28 | 4 | 1 CR | 12 | 7+ |
| 5 | 1 | 71 | 2 | 1 PR | 17 | 1 |
| 6 | 1 | 71 | 2 | Brak odpowiedzi | - | - |
| 7 | 1 | 81 | 4 | 1 PR | 2 | 6 |
| 9 | 1 | 32 | 11 | 1 CR | 106 | 11 |
| 10 | 4 | 24-70 | 2-4 | 4 CR | 2-3 | 1-12 |
| 11 | 10 | 27-78 | 4 | 8 CR, 2 PR | 3-12 | 2-42 |
| 12 | 2 | 31, 83 | 4 | 2 CR | 16, 20 | 3, 4 |
| 13 | 2 | 60, 72 | 4 | 2 CR | 4, 8 | 14, 24 |
| 14 | 4 | 70-81 | 4 | 4 CR | 4-32 | NA |
| 15 | 4 | 60-81 | 4-8 | 3 CR, 1 PR | 2-35 | 3-10 |
| 16 | 2 | 47, 80 | 4 | 2 CR | 10, 65 | 18, 30 |
| 17 | 1 | 53 | 8 | 1 CR | 22 | NA |
| 18 | 2 | 64, 94 | 4 | 1 CR | 13 | NA |
| 19 | 1 | 59 | 4 | 1 CR | 4 | 21 |
| 20 | 2 | 47, 70 | 4 | 2 CR | 4, 15 | NA |
| 21 | 1 | NR | 4 | 1 CR | 32 | 8 |
| 22 | 1 | 18 | 4 | 1 CR | 48 | 12 |
| 23 | 1 | 48 | 2 | 1 CR | 1 | 3 |
| 24 | 2 | 74, 81 | 4 | 2 CR | 38, 43 | 9, 10 |
| 25 | 6 | 24-76 | 3-9 | 6 CR | 1-52 | 4-36 |
| 26 | 1 | 18 | 4 | 1 CR | 12 | NA |
| 27 | 1 | 66 | 4 | 1 CR | 12 | NA |
| 28 | 1 | 61 | 4 | 1 CR | 2 | 12 |
| 29 | 4 | 40-71 | 4 | 4 PR | 6-11 | 5-14 |
| 30 | 1 | 25 | 4 | 1 CR | 39 | 29 |
| 31 | 2 | 61, 73 | 4 | 2 CR | 6-35 | 3, 24 |
| 32 | 2 | 30, 68 | 4 | 2 CR | 12, 16 | 12, 32 |
| 33 | 2 | 40, 59 | 12, 4 | 2 CR | 12, 4 | 20, 24 |
| 34 | 1 | 88 | 4 | 1 CR | 7 | 18 |
| 35 | 3 | 25-56 | 1-4 | 3 CR | 2-3 | 8-24 |
| 36 | 1 | 63 | 4 | 1 CR | 8 | 6 |
| 37 | 1 | 66 | 1 (niska dawka) | 1 CR | 3 | 10 |
| 38 | 1 | 76 | 4 | 1 CR | NA | 6 |

| Numer publikacji | Liczba opisanych pacjentów | Wiek pacjentów | Liczba dawek rytuksumabu | Odpowiedź na rytuksymab | Czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi na leczenie, tygodnie | Czas trwania odpowiedzi, miesiące |
|------------------|----------------------------|----------------|--------------------------|-------------------------|---|-----------------------------------|
| 39 | 15 | 19-81 | 4 | 14 CR, 1 PR | 4-83 | 2-60 |
| 40 | 8 | 39-88 | 4-6 | 7 CR | 4-40 | 6-82 |
| 41 | 51 | 5-78 | 4 | 31 CR | 4-21 | NR |
| 42 | 1 | 80 | 4 | 1 CR | 6 | 5 |
| 43 | 1 | 54 | 4 | 1 CR | 20 | 67+ |
| 44 | 1 | 63 | 4 | 1 CR | 8 | 12+ |
| 45 | 2 | NR | NR | 1 CR, 1 brak odpowiedzi | NR | NR |
| 46 | 1 | 60 | 8 | 1 CR | 6 | 12 |

CR – odpowiedź całkowita, PR – odpowiedź częściowa, NR – brak odpowiedzi, NA – nie oceniano