



## Opinia nr 37/2018

z dnia 5 września 2018 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rituximab) we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **pozytywnie opiniuje** zasadność finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rituximab) we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego MabThera (rituximab) we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa.

Wytyczne kliniczne umiejscawiają ocenianą technologię w panelu leków zalecanych do stosowania u pacjentów z zakrzepową plamicą małopłytkową.

W ramach oceny skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii odnaleziono 1 przegląd systematyczny (w tym wyróżniono 3 badania porównawcze z grupą kontrolną), 3 badania prospektywne, 1 badanie retrospektywne oraz rejestr pacjentów dotyczące stosowania terapii rytuksymabem w leczeniu zakrzepowej plamicy małopłytkowej. Wyniki przeglądu Lim 2015 wskazują na skuteczność terapii rytuksymabem - jego dodanie do plazmaferezy i kortykosteroidów powodowało uzyskanie remisji, zwiększenie liczby płytek krwi oraz skrócenie czasu wymaganego do uzyskania odpowiedzi w zakresie liczby płytek krwi, a także zmniejszyło częstotliwość nawrotów w porównaniu ze standardową terapią.

Zdaniem większości ekspertów klinicznych korzyści zdrowotne związane z zastosowaniem leku MabThera u chorych z rozpoznaniem zakrzepowej plamicy małopłytkowej są większe niż ryzyko stosowania.



## Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rituximab) we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r. poz. 1510 z późn. zm).

## Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) należy do grupy chorób określanych jako mikroangiopatie zakrzepowe (thrombotic microangiopathy, TMA). U podstaw mikroangiopatii zakrzepowych leży uogólniona zakrzepica tętniczek i naczyń włosowatych, a klinicznie występuje triada objawów: małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna, niedokrwienne uszkodzenia narządów.

Zakrzepową plamicę małopłytkową dzieli się na wrodzoną (congenital TTP, cTTP), wynikającą z mutacji w genie kodującym metaloproteinazę ADAMTS13 zwaną zespołem Upshaw-Schulmana (Upshaw-Schulman syndrome, USS) oraz nabytą (immune mediated TTP, iTTP), wynikającą z obecności autoprzeciwciał przeciwko osoczowej metaloproteinazie ADAMTS13 rozkładającej wielkocząsteczkowe multimery czynnika von Willebranda (UlvWF, ultra large-von Willebrand factor multimers).

Niedobór enzymu ADAMTS13 skutkuje wiązaniem UlvWF z płytkami krwi, formując ubogie w fibrynę zakrzepy, które blokują przepływ krwi w naczyniach włosowatych i małych tętniczkach, zwłaszcza mózgu, serca oraz nerek. Erytrocyty, przeciskając się przez wypełnione skrzeplinami drobne naczynia krwionośne, ulegają rozfragmentowaniu na schistocyty, zwane też fragmentocytami. Uwięzienie płytek krwi w zakrzepach prowadzi do małopłytkowości.

Częstość nawrotów TTP wynosi ok. 15% w ciągu pierwszych 2 miesięcy i 43% w ciągu 7,5 roku. Nawroty zdarzają się częściej u młodszych chorych z małą aktywnością ADAMTS13 (<5–10%) i przeciwciałami anty-ADAMTS13 utrzymującymi się po uzyskaniu remisji. Wśród chorych, którzy przeżyli epizod TTP, zwiększona jest zapadalność na nadciśnienie tętnicze, SLE (toczeń rumieniowaty układowy, ang. systemic lupus erythematosus), zaburzenia czynności poznawczych, depresję i stan przedzruciawkowy.

Wrodzona TTP (cTTP) w większości przypadków ujawnia się w dzieciństwie, rzadziej pierwsze objawy choroby występują między 20. a 40. rokiem życia. Zespół Upshaw-Schulmana (USS) charakteryzuje się występowaniem ostrych ataków, które mogą być wyzwolone przez czynniki zewnętrzne (np. zakażenie, nadmierne spożycie alkoholu, ciąża). Głównym objawem USS u noworodków jest hiperbilirubinemia, natomiast u starszych dzieci obserwuje się izolowaną małopłytkowość lub małopłytkowość współistniejącą z niedokrwistością hemolityczną. Szacuje się, że w Europie cTTP występuje u 0,5 – 4 osób/mln mieszkańców.

Nabyta TTP (iTTP) występuje głównie u dorosłych. Przebieg iTTP jest często bardzo dynamiczny, a stan chorego gwałtownie się pogarsza. Choroba może się rozpoczynać gorączką. Następnie dochodzi do niedokrwiennego uszkodzenia narządów wewnętrznych. Zazwyczaj w obrazie klinicznym dominują zaburzenia neurologiczne wynikające z niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Obserwuje się bóle głowy, splątanie, afazję, dyzartię, zaburzenia widzenia, niedowład, drgawki, a w skrajnych przypadkach śpiączkę. Nabytą TTP rozpoznaje się z częstością 4–6 przypadków/mln osób/rok. Najczęściej chorują osoby między 30. a 40. rokiem życia. Choroba nieco częściej występuje u kobiet niż mężczyzn (2-3:1).

W nieleczonych przypadkach śmiertelność sięgała do 90%. Wprowadzenie leczenia osoczem zmniejszyło ją do 10-20%.

## Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, że rytuksymab jest szeroko stosowany w praktyce klinicznej u pacjentów z oporną na leczenie TTP. Rytuksymab jest jedną z opcji terapeutycznych, zalecaną do stosowania w leczeniu opornej lub nawracającej TTP, pomimo wcześniejszego stosowania plazmaferezy (wymiany osocza, PEX). Terapia rytuksymabem może być również uzupełnieniem terapii PEX i kortykosteroidami. Ponadto jako alternatywę dla rytuksymabu wytyczne wskazują możliwość zastosowania cyklofosfamidu, winkrystyny lub cyklosporyny.

Zgodnie z opiniami ekspertów jako terapię pierwszej linii leczenia zakrzepowej plamicy małopłytkowej stosuje się zabieg plazmaferezy i przetoczenie świeżo mrożonego osocza, sterydoterapię oraz leczenie przeciwplatek. Ponadto stosowane jest leczenie winkrystyną oraz leczenie immunosupresyjne: azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu.

W związku z faktem, iż:

- cyklosporyna, azatiopryna i mykofenolan mofetylu są dostępne dla pacjentów w ramach refundacji we wskazaniu pozarejestacyjnym obejmującym choroby autoimmunologiczne;
- winkrystyna jest refundowana w ramach chemioterapii;
- leki cytotoksyczne z cyklosporyną są refundowane w ramach chemioterapii,

nie mogą one stanowić komparatora dla rytuksymabu, ze względu na fakt, iż 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.

Należy również wskazać, że plazmafereza, która jest technologią powszechnie stosowaną w TTP, również łącznie z rytuksymabem, jest procedurą medyczną finansowaną aktualnie ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, zatem nie stanowi komparatora w kontekście terapii ratunkowej.

W związku z powyższym nie zidentyfikowano możliwych do zastosowania komparatorów.

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych zawiera rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20), enzym stosowany do zwiększenia dyspersji i absorpcji jednocześnie podawanych podskórnie substancji. Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) MabThera jest wskazany w leczeniu:

- chłoniaków nieziarniczych (NHL);
- przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL);
- reumatoidalnego zapalenia stawów;
- ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń i mikroskopowego zapalenia naczyń.

Wnioskowane wskazanie – „zakrzepowa plamica małopłytkowa” nie znajduje odzwierciedlenia we wskazaniach zarejestrowanych dla ocenianego leku, tym samym jego zastosowanie będzie odbywać się poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label).

## Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Do analizy włączono:

- 1 przegląd systematyczny:
  - Lim 2015 – celem przeglądu była ocena skuteczności rytuksymabu w leczeniu pacjentów z nabytą zakrzepową plamicą małopłytkową. Do przeglądu włączono 17 publikacji, w tym 3 badania z grupą kontrolną:
    - Scully 2011 – badanie otwarte, prospektywne, jednoramienne, przeprowadzone w populacji wcześniej nieleczonych pacjentów z nabytą TTP. Okres obserwacji wynosił do 12 miesięcy. Włączone badanie uwzględniało 80 pacjentów, w tym 40 pacjentów otrzymujących rytuksymab oraz 40 pacjentów otrzymujących standardową terapię (grupa historyczna);
    - Froissart 2012 – badanie otwarte, prospektywne, jednoramienne, przeprowadzone w populacji pacjentów z nabytą TTP, leczonych wcześniej za pomocą wymiany osocza i kortykosteroidów. Okres obserwacji wynosił 33 miesiące. Do badania włączono 74 pacjentów, w tym 21 pacjentów otrzymujących rytuksymab oraz 53 pacjentów objętych standardową terapią (grupa historyczna);
    - Hie 2014 - badanie przekrojowe, porównujące dane z wielu ośrodków, które leczyły pacjentów w remisji. Okres obserwacji wynosił 36 miesięcy (mediana). W badaniu porównywano nawrót przed i po zastosowaniu początkowego leczenia rytuksymabem oraz pomiędzy pacjentami leczonymi rytuksymabem (30 pacjentów), a grupą kontrolną (18 pacjentów);
- 3 badania pierwotne:
  - Benhamou 2016 – prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe badanie II fazy. Celem badania była ocena skuteczności rytuksymabu stosowanego w schemacie opartym na monitorowaniu zmniejszania liczby limfocytów B w zakrzepowej plamicy małopłytkowej w porównaniu ze standardowym schematem rytuksymabu. Okres obserwacji wynosił 1 rok. Do badania włączono 46 pacjentów z nabytą TTP;
  - Chen 2017 – badanie prospektywne, jednoramienne, którego celem było zbadanie skuteczności i bezpieczeństwa rytuksymabu w leczeniu pierwszego rzutu nabytej TTP u 14 nowozdiagnozowanych pacjentów. Okres obserwacji wynosił 1 miesiąc (mediana);
  - Clark 2015 – wieloośrodkowe, prospektywne, obserwacyjne badanie II fazy, którego celem była ocena skuteczności rytuksymabu stosowanego u pacjentów z nawracającą lub oporną TTP, z których większość była wcześniej leczona za pomocą wymiany osocza. Okres obserwacji wynosił 52 tygodnie.
- dodatkowe badania obserwacyjne:
  - Westwood 2017 – wieloośrodkowe, retrospektywne badanie kohortowe, którego celem była ocena skuteczności rytuksymabu w zapobieganiu ostrej nawracającej TTP i porównanie efektów stosowania różnych schematów terapii wśród 45 pacjentów (76 epizodów TTP). Okres obserwacji wynosił 15 miesięcy (mediana).
  - Page 2016 – rejestr obejmujący 41 pacjentów, na którego podstawie dokonano oceny wpływu dodania RTX do standardowego leczenia stosowanego w trakcie pierwszego epizodu TTP (wymiana osocza + kortykosteroidy). Okres obserwacji wynosił 12,5 lat.

## Skuteczność

### Przegląd systematyczny

W wyniku przeglądu Lim 2015 stwierdzono:

- u pacjentów z ostrym epizodem TTP, początkowe leczenie rytuksymabem, PEX i kortykosteroidami powodowało remisję u 90% pacjentów w czasie od 14 do 21 dni;
- u pacjentów z epizodem opornego na leczenie TTP, dodanie rytuksymabu do PEX i kortykosteroidów zwiększyło liczbę płytek krwi u 80% pacjentów i skróciło czas wymagany do uzyskania odpowiedzi w zakresie liczby płytek krwi;
- leczenie rytuksymabem zmniejszyło częstotliwość nawrotów w porównaniu z pacjentami objętych standardową terapią – w okresie obserwacji trwającym 10 miesięcy (mediana) nie wystąpił nawrót, natomiast w okresie obserwacji trwającym 73 miesięcy nawrót wystąpił u 33% pacjentów leczonych rytuksymabem.

Badanie Scully 2011 wykazało różnice istotnie statystycznie na korzyść rytuksymabu w porównaniu do terapii standardowej w zakresie:

- mediany liczby plazmaferez (PEX) do uzyskania remisji (16,5 RTX vs. 18 terapia standardowa);
- średniej liczby dni hospitalizacji – stosowanie rytuksymabu skróciło czas hospitalizacji o 7 dni;
- średniego czasu do wystąpienia nawrotu (27 msc. RTX vs. 18 msc. terapia standardowa).

W wyniku badania Scully 2011 nie wykazano różnic istotnie statystycznie w zakresie mediany dni hospitalizacji.

Badanie Froissart 2012 wykazało różnice istotnie statystycznie na korzyść rytuksymabu w porównaniu do terapii standardowej w zakresie:

- odzysku płytek krwi przez 35 dni (u 100% pacjentów leczonych RTX vs. u 78% pacjentów leczonych standardową terapią);

W wyniku badania Froissart 2012 nie wykazano różnic istotnie statystycznie w zakresie:

- wymaganej objętości osocza w celu uzyskania remisji;
- liczby nawrotów w ciągu roku.

W wyniku badania Hie 2014 stwierdzono:

- liczba pacjentów, u których nastąpił nawrót, była mniejsza w grupie pacjentów leczonych rytuksymabem w porównaniu do grupy, u której zastosowano standardową terapię (10% pacjentów leczonych RTX vs. 39% pacjentów leczonych standardową terapią);
- aktywność ADAMTS13 (mediana) po pierwszej infuzji rytuksymabu wynosiła 35% po 1 miesiącu, 46% po 3 miesiącach, zwiększona do 12 miesięcy - nie utrzymana u 17% pacjentów.

### Badania pierwotne

W wyniku badania Benhamou 2016 stwierdzono:

- stosowanie rytuksymabu w schemacie polegającym na monitorowaniu zmniejszania liczby limfocytów B było związane ze zwiększeniem stężenia anty-ADAMTS13 w surowicy oraz z odpowiedzią kliniczną;
- leczenie oparte na monitorowaniu liczby limfocytów B przyspieszyło remisję i odzyskiwanie aktywności ADAMTS13 w sposób podobny do standardowego schematu czterech infuzji rytuksymabu;
- roczne przeżycie bez nawrotów było porównywalne między grupami.

Ponadto badanie Benhamou 2016 wykazało, że schemat stosowania rytuksymabu oparty na monitorowaniu zmniejszania liczby limfocytów B jest wykonalny i zapewnia porównywalne wyniki ze schematem czterech infuzji rytuksymabu.

Badanie Chen 2017 wykazało:

- mediana liczby plazmaferez (PEX) wynosiła 5 sesji;
- mediana całkowitej objętości osocza wynosiła 168,43 ml/kg;
- pacjenci uzyskali remisję hematologiczną po medianie 15 dni;
- średni czas trwania remisji immunologicznej wynosił 2 tygodnie;
- aktywność ADAMTS13 znacznie wzrosła po 2 tygodniach;
- procent limfocytów B we krwi obwodowej zmniejszył się 1 tydzień po pierwszej dawce infuzji RTX w porównaniu ze stanem przed leczeniem, a po 9 miesiącach zaczął stopniowo wzrastać;
- współczynnik przeżycia wolnego od zdarzeń z medianą 13 miesięcy obserwacji w całej kohorcie wyniósł 92,86%.

Badanie Clark 2015 wykazało:

- całkowita odpowiedź w 8 tygodniu wystąpiła u 74% pacjentów z oporną TTP, a w 52 tygodniu 94% pacjentów pozostawało w remisji;
- wśród pacjentów z nawracającą chorobą, 89% pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź w 8 tygodniu i 100% pacjentów w 52 tygodniu;
- spośród 95% pacjentów, u których badano poziom ADAMTS13 na początku badania, u 68% stwierdzono oporność i 53% nawrót z ADAMTS13 < 10% (typowe TTP);
- 32% pacjentów z opornością i 47% pacjentów nawracających miało ADAMTS13 > 10% (inne mikroangopatie zakrzepowe, TMA);
- u pacjentów z typową oporną TTP w przeciwieństwie do pacjentów z innymi opornymi TMA i u wszystkich pacjentów z nawrotami leczonymi plazmaferezą i rytuksymabem, rzadziej raportowano odpowiedź na leczenie, natomiast częściej raportowano zgon i nawroty.

#### Dodatkowe badania obserwacyjne

Wyniki badania Westwood 2017 wykazały, że po zastosowaniu rytuksymabu, normalizacja ADAMTS13 wystąpiła u 78,9% pacjentów, a u 92,1% co najmniej częściowa odpowiedź (ADAMTS13  $\geq$ 30%), natomiast u 3 pacjentów nie wystąpiła odpowiedź. W okresie obserwacji trwającym 15 miesięcy (mediana) wystąpiły 3 nawroty w grupie ze zmniejszoną dawką. Ponowne leczenie rytuksymabem wystąpiło w przypadku 50% epizodów u pacjentów przy medianie czasu 17,5 miesięcy po wstępnej profilaktyce. Dodatkowo nie stwierdzono istotnej różnicy w medianie czasu przeżycia wolnego od leczenia w grupie otrzymującej dawkę standardową i w grupie pacjentów ze zredukowaną dawką (29 msc vs 25 msc). Ponadto obliczenie częstości ponownego leczenia w oparciu o czas obserwacji w każdej grupie wykazało, że pacjenci ze zmniejszoną dawką RTX mają ponad dwukrotnie większą częstość powtórnego leczenia niż pacjenci otrzymujący standardową dawkę (odpowiednio 0,38 w porównaniu z 0,17 ponownymi epizodami leczenia w ciągu roku).

W ramach rejestru pacjentów Page 2016 stwierdzono różnice istotnie statystycznie w zakresie:

- na niekorzyść rytuksymabu:
  - liczby plazmaferez (PEX) oraz dawki kortykosteroidów – u pacjentów leczonych RTX w porównaniu do grupy, u której zastosowano standardową terapię wykonano więcej zabiegów PEX w dłuższym okresie czasu oraz zastosowano większą całkowitą dawkę kortykosteroidów;

- na korzyść rytuksymabu:
  - częstość nawrotów wśród pacjentów leczonych RTX była mniejsza niż wśród pacjentów nieleczonych RTX.

Rejestr Page 2016 nie wykazał różnic istotnych statystycznie w zakresie cech demograficznych oraz roku pierwszego epizodu choroby pomiędzy pacjentami, którzy otrzymali RTX oraz pacjentami, którzy go nie otrzymali.

#### *Dodatkowo analiza skuteczności*

Do dodatkowej analizy skuteczności rytuksymabu włączono niesystematyczny przegląd Mariani 2018, obejmujący 11 publikacji przedstawiających łącznie 26 opisów przypadków u dzieci z TTP leczonych rytuksymabem.

Autorzy przeglądu Mariani 2018 wskazali, że najczęstszą procedurą podczas nawrotu TTP dzieci jest PEX, a następnie podanie standardowej dawki rytuksymabu. Obserwowany u tych pacjentów odsetek remisji całkowitych wynosił od 82% do 100%, raportowano także indukowane przez rytuksymab zmniejszenie liczby limfocytów B prowadzące do długotrwałych remisji (mediana 7,7 lat, zakres: 2-12.7). Ponadto wskazano, że w ośmiu pojedynczych przypadkach, u których stosowano rytuksymab jako terapię prewencyjną, nastąpiła szybka normalizacja aktywności ADAMTS13. Monitorowanie ADAMTS13 kontynuowano co sześć miesięcy, wykazując stałe normalne poziomy ADAMTS13 po roku obserwacji.

#### *Bezpieczeństwo*

W ramach badań Scully 2011 i Hie 2014 włączonych do przeglądu systematycznego Lim 2015 nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem rytuksymabem. W przypadku badania Scully 2011 stwierdzono wystąpienie przypadków bólu w klatce piersiowej czasowo związanego z infuzją rytuksymabu, jednak podkreślono, że przyczyną wystąpienia ww. bólu może być choroba podstawowa.

Badanie Hie 2014 wykazało wystąpienie działań niepożądanych wśród czterech pacjentów. W przypadku trzech pacjentów zgłoszono łagodne reakcje nietolerancji, takie jak przemijające niedociśnienie, powierzchowna pokrzywka i arytmia zatokowa, a w przypadku jednego pacjenta wystąpiła łagodna infekcja (róża). Dodatkowo u jednego pacjenta, który otrzymał wielokrotne infuzje rytuksymabu, wystąpiła hipogammaglobulinemia bez powikłań zakaźnych.

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa ocenianej technologii w badaniu Benhamou 2016 wykazały, że:

- nie odnotowano wzrostu liczby zdarzeń zakaźnych;
- rzadko występowały objawy skórne, ból w klatce piersiowej i bóle kończyn dolnych;
- w przypadku jednego pacjenta wystąpił atak niedokrwieny, którego przyczyną mogła być choroba podstawowa.

W badaniu Froissart 2012 nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem rytuksymabem. Jednak jeden pacjent po 7 miesiącach od remisji immunologicznej, zmarł z powodu ciężkiego zapalenia płuc.

Badanie Clark 2015 wykazało wystąpienie:

- zdarzeń niepożądanych, takich jak: przeziębienie, pokrzywka, nudności, zakażenie dróg moczowych;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych, takich jak: zgony związane z zakażeniem grzybicznym, zgony związane z sepsą.

W badaniu Westwood 2017 najczęściej raportowano zdarzenia niepożądane związane z infuzją rytuksymabu. Natomiast w ramach badania Page 2016 nie oceniano bezpieczeństwa stosowanych terapii.

#### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

Zgodnie z ChPL MabThera, do bardzo często występujących działań niepożądanych należą: zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, zapalenie oskrzeli, neutropenia, leukopenia, neutropenia z gorączką, trombocytopenia, działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczyniowo-ruchowy, nudności, świąd, wysypka, łysienie, gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy, obniżony poziom IgG.

Natomiast do często występujących działań niepożądanych należą: posocznica, zapalenie płuc, infekcje z gorączką, półpasiec, zakażenia układu oddechowego, zakażenia grzybicze, zakażenia o nieznannej etiologii, ostre zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych, wirusowe zapalenie wątroby typu B, niedokrwistość, niedokrwistość aplastyczna, granulocytopenia, nadwrażliwość, hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, zwiększenie LDH, hipokalcemia, parestezje, osłabienie czucia, pobudzenie, bezsenność, rozszerzenie naczyń, zawroty głowy, niepokój, zaburzenia łzawienia, zapalenie spojówek, zawał serca, arytmia, migotanie przedsionków, tachykardia, zaburzenia serca, nadciśnienie, hipotonia ortostatyczna, niskie ciśnienie, skurcz oskrzeli, choroby układu oddechowego, ból w klatce piersiowej, duszność, wzmożony kaszel, nieżyt nosa, wymioty, biegunka, ból brzucha, zaburzenia połykania, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, dyspepsja, jadłowstręt, podrażnienie gardła, pokrzywka, potliwość, poty nocne, choroby skóry, wzmożone napięcie mięśniowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, ból pleców, ból szyi, ból w obrębie guza, zaczerwienienie, złe samopoczucie, zespół przeziębienia, zmęczenie, dreszcze, niewydolność wielonarządowa.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL oraz Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration – FDA) odnaleziono informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania leków zawierających rytuksymab.

Odnaleziono dwa komunikaty URPL:

- z dn. 8 listopada 2013 r. – dotyczący konieczności wykonywania badań przesiewowych w kierunku zakażenia HBV u wszystkich pacjentów, u których planuje się rozpoczęcie terapii lekiem MabThera (rytuksymab). Ponadto wskazano, 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;
- z dn. 5 sierpnia 2011 r. – dotyczący reakcji na wlew dożylny rytuksymabu. Wskazano, 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. Podkreślono, że 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.

Odnaleziony komunikat FDA z 25 września 2013 r. wskazuje nowe zalecenia dotyczące 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.

Dodatkowo zgodnie z bazą VigiBase (WHO) najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, infekcje i zakażenia, zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących rytuksymabu na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency – EMA).

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu MabThera (rytuksymab) w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych dotyczy wskazania: zakrzepowa plamica małopłytkowa, natomiast wskazania rejestracyjne obejmują: chłoniaki nieziarnicze (NHL), przewlekła białaczka limfocytowa (PBL), reumatoidalne zapalenie stawów, ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń.

Ocena relacji korzyści do ryzyka przeprowadzona przez EMA we wskazaniach rejestracyjnych nie znajduje zastosowania w niniejszym wskazaniu, ze względu na fakt, iż stanowi ono wskazanie pozarejestracyjne.

Zdaniem większości ekspertów klinicznych korzyści zdrowotne związane z zastosowaniem leku MabThera u chorych z rozpoznaniem zakrzepowej plamicy małopłytkowej są większe niż ryzyko stosowania.

#### *Ograniczenia analizy*

Podstawowym ograniczeniem analizy jest fakt, iż nie odnaleziono randomizowanych badań kontrolowanych, oceniających stosowanie rytuksymabu w analizowanym wskazaniu oraz badań prospektywnych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rytuksymabu z dowolnym komparatorem. Odnalezione badania porównawcze badaniami obserwacyjnymi przeprowadzonymi na podstawie rejestru pacjentów z baz medycznych (Hie 2014, Page 2016) lub dotyczyły porównania z historyczną grupą kontrolną (Scully 2011, Froissart 2012), co istotnie ogranicza wnioskowanie na ich podstawie. Ponadto w badaniu Page 2016 nie oceniano bezpieczeństwa stosowanych terapii.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Nie zidentyfikowano możliwych do zastosowania komparatorów.

### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Koszt 4-tygodniowej terapii wnioskowanym lekiem obejmuje podanie 4 fiolek leku. Koszt opakowania leku MabThera 100 mg wynosi [REDACTED] netto, a całkowity koszt uwzględniający stosowanie opakowań leku MabThera 500 mg i 100 mg wynosi [REDACTED] netto. Biorąc pod uwagę te założenia koszt 4-tygodniowej terapii dla 1 pacjenta:

- przy dawkowaniu 500 mg tygodniowo wyniesie [REDACTED] netto;
- przy dawkowaniu 750 mg tygodniowo (z uwzględnieniem *waste*) wyniesie [REDACTED] PLN netto;
- przy dawkowaniu 750 mg tygodniowo (bez uwzględnienia *waste*) wyniesie [REDACTED] netto.

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.

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

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych populacje pacjentów z rozpoznaniem zakrzepowej plamicy małopłytkowej i wskazaniami do leczenia rytuksymabem oszacowano w wariantcie minimalnym na około 10 pacjentów rocznie oraz w wariantcie maksymalnym na 127 pacjentów rocznie. Oszacowany koszt terapii z perspektywy płatnika publicznego, zakładając 4-tygodniowy okres leczenia, przy uwzględnieniu dawki 750mg/tyg, wyniesie od [REDACTED] (w wariantcie minimalnym) do [REDACTED] (w wariantcie maksymalnym).

Oszacowania liczby pacjentów pochodzą z opinii eksperckich i wykazują duży rozrzut. Z uwagi na brak szczegółowych danych epidemiologicznych nie jest możliwe zweryfikowanie powyższych oszacowań. Zatem istnieje ryzyko, że rzeczywiste wydatki płatnika publicznego mogą się różnić od przedstawionych powyżej.

## **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się do stosowania rytuksymabu w zakrzepowej plamicy małopłytkowej:

- British Committee for Standards in Haematology (BCSH) 2012;
- Norfolk & Norwich University Hospital, NHS Foundtaion Trust (NHS) 2016;
- The Japanese Society of Hematology (JSH) 2017.

We wszystkich wytycznych wskazano, że rytuksymab jest szeroko stosowany w praktyce klinicznej u pacjentów z oporną na leczenie TTP.

Stosowanie rytuksymabu można rozważyć jako część terapii inicjującej w przypadku zaburzeń kardiologicznych lub neurologicznych, a także jako opcję terapeutyczną, zalecaną do stosowania w przypadku oporności lub nawrotu TTP pomimo wcześniejszego stosowania plazmaferezy (wymiany osocza, PEX). Terapia rytuksymabem może być również dołączona do terapii PEX i kortykosteroidami.

Dodatkowo wytyczne JSH 2017 wskazują, że oprócz rytuksymabu w leczeniu opornej lub nawracającej TTP istnieje możliwość zastosowania cyklofosfamid, winkrystyny lub cyklosporyny.

## **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 03.08.2018 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.3427.2018.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego MabThera (rituximab) we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 232/2018 z dnia 3 września 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, MabThera (rituximab) we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1) oraz raportu nr OT.422.33.2018 MabThera (rituximab) we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.