



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Mabthera (rituximab)

we wskazaniu:

samoistna plamica małopłytkowa (ICD-10: D.69.3)

**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.36.2018

Data ukończenia: 05.09.2018

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Amgen Sp. z o.o. oraz Roche Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Amgen Sp. z o.o. oraz Roche Polska Sp. z o.o. 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: Amgen Sp. z o.o. oraz Roche Polska Sp. z o.o.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
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)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2017 r poz. 1938)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793 z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
AE	Zdarzenie niepożądane (Adverse Events)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASH	Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne (The American Society of Hematology)
bd	Brak danych
BSC	Najlepsza terapia podtrzymująca (Best Supportive Care)
ELT	Eltrombopag
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
GKS	Glikokortykosteroidy
HSC	Hematopoetyczne komórki macierzyste (Hematopoietic stem cells)
IgA	Immunoglobulina typu A (Immunoglobulin type A)
IgG	Immunoglobulina typu G (Immunoglobulin type G)
IgM	Immunoglobulina typu M (Immunoglobulin type M)
ITP	Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (Primary Immune Thrombocytopenia)
IV	Dożylnie (Intravenous)
IVIG	Dożylnie immunoglobuliny (Intravenous Immune Globulin)
mc	Masa ciała
NICE	Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych (National Institute for Health and Clinical Excellence)
ns	Wynik (różnica) nieistotny statystycznie
OB	Okres obserwacji
OI	Okres interwencji
p	wartość p – miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (p value)
PLC	Placebo
PLT	Płytki krwi (Platelets)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Podsumowanie	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	8
4. Problem decyzyjny	9
4.1. Problem zdrowotny.....	9
4.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
4.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	12
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją.....	14
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	15
6.1. Opis metodyki	15
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	15
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	16
6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu	16
6.3. Wyniki skuteczności	17
Wyniki skuteczności - badania pierwotne	17
Wyniki skuteczności - badania wtórne	17
6.3.1. Dodatkowa analiza skuteczności.....	18
7. Bezpieczeństwo stosowania	18
7.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.....	18
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	23
9. Konkurencyjność cenowa	24
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	25
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	26
12. Opinie ekspertów.....	28
13. Piśmiennictwo	29
14. Załączniki.....	30

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (13.08.2018 r.) i znak pisma zlecającego:

PLD.46434.1755.2018.2.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Mabthera (rituximab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 50 ml
 - Wnioskowane wskazanie:
samoistna plamica małopłytkowa (ICD-10: D.69.3)
-

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:

████████████████████

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego **Mabthera (rituximab)** we wskazaniu „**samoistna plamica małopłytkowa (ICD-10: D69.3)**” w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych.

Zgodnie z zapisami ChPL Mabthera, lek wskazany jest do stosowania u pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym, przewlekłą białaczką limfocytową, reumatoidalnym zapaleniem stawów, ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapaleniem naczyń. W związku z powyższym wskazanie z wniosku wykracza poza zapisy rejestracyjne dla produktu Mabthera.

Problem zdrowotny

Samoistna plamica małopłytkowa /pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP, *Immune/Idiopathic Thrombocytopenic Purpura*) (kod ICD-10: D69.3) jest nabytym schorzeniem immunologicznym, przebiegającym z izolowanym obniżeniem liczby płytek we krwi obwodowej do wartości poniżej $100 \times 10^9/l$, przy braku znanych czynników wywołujących małopłytkowość i/lub zaburzeń przebiegających z małopłytkowością. Jeszcze do niedawna skrót ITP oznaczał „idiopatyczną plamicę małopłytkową”, ale aktualna wiedza dotycząca immunologicznego tła choroby, jak również brak lub jedynie minimalne objawy skazy krwotocznej obserwowane w większości przypadków, doprowadziły do zrewidowania terminologii.

Skuteczność kliniczna

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 1 badanie RCT: Dai 2015, które obejmowało populację pediatryczną z oporną ITP oraz dwa przeglądy systematyczne (Arai 2018 - dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowaną pierwotną ITP i Liang 2012 - populacja pediatryczna z pierwotnym lub wtórnym ITP).

Dai 2015 – populacja pediatryczna

Wyniki: Całkowita odpowiedź i częściowa odpowiedź była istotnie wyższa w grupie pacjentów stosujących RXT w porównaniu do pacjentów otrzymujących winkrystynę (69,2% vs 37,5%; $p < 0,01$). Ilość nawrotów w grupie pacjentów stosujących RXT w porównaniu do pacjentów otrzymujących winkrystynę był istotnie niższy (22,2% vs 55,6%, $p < 0,05$).

Liang 2012 – populacja pediatryczna

Odsetek odpowiedzi (liczba płytek krwi powyżej $30 \times 10^9/L$) na leczenie RXT raportowano w 14 badaniach (312 pacjentów) natomiast zaobserwowano u 201 pacjentów i wyniósł on 64,4%. Łączny odsetek odpowiedzi wyniósł 68% (95%CI, 58% - 77%). Odsetek odpowiedzi całkowitych (liczba płytek krwi powyżej $100 \times 10^9/L$) na leczenie RXT raportowano w 14 badaniach (243 pacjentów) natomiast zaobserwowano u 99 pacjentów i wyniósł on 40,7%. Łączny odsetek odpowiedzi całkowitych wyniósł 39% (95%CI, 30% - 49%).

Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wyniosła 3 tygodnie (IRQ 1 – 3,6 tygodni), natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 12,8 miesiąca (IRQ 4,5 – 25,1 miesiąca).

Arai 2018 – populacja dorosłych

Głównym wnioskiem z przeglądu systematycznego to znacznie lepsza długotrwała odpowiedź w ramieniu rhTPO + deksametazon i RTX + deksametazon w porównaniu z konwencjonalnymi terapiami (monoterapia prednizolonem i deksametazonem). Ponadto rhTPO + deksametazon i + prednizolon poprawiały wczesną ogólną odpowiedź w porównaniu do schematów leczenia prednizolonem, deksametazonem i rytuksymabem.

Bezpieczeństwo

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu MabThera w leczeniu ciężkiego reumatoidalnego zapalenia stawów, chłoniaków nieziarniczych i przewlekłej białaczki limfocytowej został określony na podstawie danych pochodzących od pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych oraz badaniach porejestracyjnych typu PMS (ang. Post-marketing surveillance).

Najczęściej obserwowanymi niepożądanymi działaniami (ADR) leku u pacjentów otrzymujących produkt MabThera były reakcje związane z wlewem, które występowały u większości pacjentów podczas pierwszego wlewu. Częstość występowania objawów związanych z wlewem zmniejsza się istotnie w wyniku kolejnych

infuzji i wynosi mniej niż 1 % po 8 dawkach produktu MabThera. Powikłania infekcyjne (głównie bakteryjne i wirusowe) występowały u ok. 30-55 % pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych wśród pacjentów z NHL oraz u 30-50 % pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych u pacjentów z PBL.

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

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

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

Wpływ na wydatki NFZ

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej, odstąpiono od oszacowania wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją produktu Mabthera we wnioskowanym wskazaniu.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej

W wszystkich odnalezionych wytycznych, Mabthera (rituximab) jest rekomendowana do stosowania w co najmniej II linii leczenia u pacjentów stwierdzoną opornością na aktywne leczenie standardowe i leczenie ratunkowe. W leczeniu II linii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej wytyczne wymieniają wśród technologii lekowych również leki z grupy agonistów TPO-R.: Revolade (eltrombopag) i Nplate (romiplostim).

Dodatkowo wytyczne praktyki klinicznej oraz ekspert, wskazał na możliwość zastosowania technologii nielekowej w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, tj. leczenia operacyjnego – splenektomi.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 05 sierpnia 2018 r., znak: PLD.46434.1755.2018.2.AK (data wpływu do AOTMiT 13.08.2018 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mabthera (rituximab), we wskazaniu: samoistna plamica małopłytkowa (ICD-10: D.69.3), w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP, *Immune/Idiopathic Thrombocytopenic Purpura*) (kod ICD-10: D69.3) jest nabytym schorzeniem immunologicznym, przebiegającym z izolowanym obniżeniem liczby płytek we krwi obwodowej do wartości poniżej $100 \times 10^9/l$, przy braku znanych czynników wywołujących małopłytkowość i/lub zaburzeń przebiegających z małopłytkowością. Jeszcze do niedawna skrót ITP oznaczał „idiopatyczną plamicę małopłytkową”, ale aktualna wiedza dotycząca immunologicznego tła choroby, jak również brak lub jedynie minimalne objawy skazy krwotocznej obserwowane w większości przypadków, doprowadziły do zrewidowania terminologii. [Zawilska 2011]

Epidemiologia

Zachorowalność roczną w ogólnej populacji dorosłych w Polsce szacuje się na 3,5/100 000. Wśród chorych w wieku 30-60 lat więcej jest kobiet. [Szczeklik 2013]

Częstość występowania ITP w Europie wynosi 1–4/100 000 osób. Do niedawna uważano, że ITP jest chorobą dzieci (postać ostra) oraz osób młodych i w średnim wieku (postać przewlekła). Jednakże przeprowadzone w Europie badania populacyjne wskazują, że średni wiek chorych na ITP przy rozpoznaniu wynosi 56 lat, a jej częstość wzrasta z wiekiem, np. w Wielkiej Brytanii najczęściej występowała u chorych > 60 r.ż., a w badaniu grupy duńskiej podwajała się wśród osób > 60 r.ż. [Podolak-Dawidziak 2009]

Roczna zachorowalność na ITP w Polsce oceniona na podstawie ankiety PLATE wynosi 3,5/100 000, co jest porównywalne z badaniami przeprowadzonymi w Danii. Zachorowalność ta okazała się dwukrotnie większa niż w Anglii. [Zawilska 2009]

Etiologia i patogenezę

Etiologia ITP wciąż nie jest w pełni wyjaśniona, ale istotną rolę odgrywa interakcja między płytkami krwi i komórkami prezentującymi antygen (APC, *Antygen Presenting Cells*) a limfocytami T i B. Badania wskazują na defekt i/lub niedobór limfocytów T regulatorowych (CD4+CD25+FoxP3+), nieprawidłową odpowiedź cytokinową ze zwiększeniem wydzielania IL-17 i IL-18 oraz pobudzenie komórek Th1 i NK do wydzielania interferonu γ (INF- γ). Wykazano, że różne antygeny (HIV, HCV, chinina) na zasadzie molekularnej mimikry stymulują wytwarzanie przeciwciał przeciwplatek o tej samej swoistości, które reagują z resztami aminokwasowymi 49-66 cząsteczki płytkowej glikoproteiny IIIa. Miejscem wytwarzania przeciwciał jest głównie śledziona, a po kilku tygodniach trwania choroby również szpik. Swoiste autoprzeciwciała przeciwplatekowe powodują zniszczenie płytek krwi lub zahamowanie ich wytwarzania w szpiku. Przeciwciała te należą do klasy IgG, znacznie rzadziej IgM lub IgA, i są skierowane przeciwko płytkowym glikoproteinom IIb/IIIa, Ib/IX, Ia/IIa, V i IV oraz innym antygenom błonowym. Zwraca się uwagę na zakażenia wirusowe i *Helicobacter pylori*, które mogą modyfikować antygeny płytkowe i zwiększać ich immunogenność. Opłaszczony przeciwciałami płytki ulegają fagocytozie przez makrofagi, mające receptor dla fragmentu Fc immunoglobulin. Zwiększona ekspresja receptora Fc może być spowodowana działaniem różnych toksyn bakteryjnych, a także cytokin uwalnianych podczas zakażeń (np. INF- γ). Pewne znaczenie może również mieć regulacja hormonalna pod względem estrogenów i progesteronu. Niszczenie płytek zachodzi głównie w śledzionie. U ~40% chorych na ITP nie wykrywa się przeciwciał przeciwplatekowych.

Alternatywnym mechanizmem małopłytkowości może być liza płytek krwi pod wpływem cytotoksycznych limfocytów T (CD3/CD8) lub liza zachodząca z udziałem dopełniacza. Wykazano również zmniejszenie liczebności i aktywności populacji limfocytów T odpowiedzialnej za tolerancję immunologiczną (T_{reg}), ulegające normalizacji w okresie remisji.

W ostatnich latach wykazano, że w patogenezie ITP odgrywa rolę nie tylko nasilone niszczenie płytek, ale również zmniejszone ich wytwarzanie, wynikające z nieprawidłowego dojrzewania megakariocytów i ich nasilonej apoptozy. Przyczyną tych zaburzeń jest najprawdopodobniej działanie przeciwciał przeciwplatekowych na megakariocyty. Stężenie trombopoetyny we krwi u chorych na ITP jest zbliżone do prawidłowego i znacznie mniejsze niż u chorych z małopłytkowością związaną z aplazją lub uszkodzeniem szpiku po chemioterapii. Wynika to z fizjologicznego braku sprzężenia zwrotnego w procesie syntezy trombopoetyny i ze zużycia tego czynnika na skutek wiązania z megakariocytami i z płytkami krwi. [Szczeklik 2013]

Obraz kliniczny

Istnieje duża różnorodność manifestacji klinicznej ITP u dorosłych. Może się rozpoczynać ostro lub mieć charakter przewlekły. W zależności od trwania ITP klasyfikuje się jako: nowo rozpoznaną, przetrwałą (trwającą 3-12 miesięcy) lub przewlekłą (trwającą ≥ 12 miesięcy). Objawia się najczęściej krwawieniami o różnym nasileniu. Mogą to być krwawienia z nosa, dziąseł, obfite i przedłużające się krwawienie miesiączkowe u kobiet albo tylko wybroczyny skórne oraz zwiększona skłonność do powstawania podbiegnięć krwawych. Wybroczyny są zwykle umiejscowione na błonach śluzowych i na dalszych częściach kończyn. Krwotoki z przewodu pokarmowego i do ośrodkowego układu nerwowego zdarzają się rzadko. [Szczeklik 2013]

Diagnostyka

Podstawą rozpoznania ITP jest stwierdzenie izolowanej małopłytkowości bez uchwytnej przyczyny i wykluczenie innych chorób przebiegających z małopłytkowością. W rozmazie krwi obwodowej zwraca uwagę zwiększenie odsetka płytek „olbrzymich”, zwiększona jest także średnia objętość płytek (MPV). Wskazaniem do wykonania biopsji aspiracyjnej i trepanobiopsji szpiku jest wiek > 60 lat (różnicowanie z zespołami mielodysplastycznymi) oraz trudności w wykluczeniu innych przyczyn małopłytkowości. Należy je też wykonać przed planowaną splenektomią. Badania te wykazują zwykle zwiększoną liczbę megakariocytów bez cech dysplazji. Zaleca się wykonanie badań w kierunku zakażenia HCV, HIV w celu wykluczenia związku małopłytkowości z zakażeniem wirusowym. Wykrycie *Helicobacter pylori* i eradykacja tego patogenu u części pacjentów powoduje wzrost liczby płytek. Badanie przeciwciał przeciw płytkowych nie jest zalecane do rutynowej diagnostyki, gdyż nie są one swoiste dla ITP i nie wykrywa się ich u około 40% chorych na ITP. Oznaczenie TSH i przeciwciał przeciw tyreoglobulinie może być natomiast przydatne, gdyż nadczynność tarczycy występuje u około 8-14% chorych na ITP. Przeciwciała antyfosfolipidowe stwierdza się u około 40% chorych na ITP, ich rutynowe badanie bez obecności objawów zespołu antyfosfolipidowego nie ma uzasadnienia. Oznaczenie przeciwciał przeciwjądrowych ułatwia różnicowanie z toczeniem rumieniowatym układowym. Test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym pozwala na różnicowanie z małopłytkowością ciężarnych. Badanie PCR w kierunku parwowirusa B19 i wirusa cytomegalii może być pomocne w diagnostyce przyczyn wtórnej małopłytkowości autoimmunologicznej. [Zawilska 2011]

Leczenie i cele leczenia

Celem leczenia jest zabezpieczenie chorego przed niebezpiecznym krwawieniem poprzez uzyskanie hemostatycznie sprawnej liczby płytek krwi. Cel ten powinien być realizowany przy jak najmniejszej toksyczności leczenia. Należy również dążyć do zapewnienia pacjentowi normalnej jakości życia oraz umożliwienia wykonywania pracy zawodowej i trybu życia zgodnego z jego preferencjami, bez narażenia na niebezpieczne krwawienia. Postępowanie wymaga indywidualizacji, ale chorzy na ITP o łagodnym przebiegu, u których liczba płytek wynosi $> 30\ 000/\mu\text{l}$ i nie ma objawów skazy krwotocznej, na ogół nie wymagają leczenia. [Szczeklik 2013]

Algorytm postępowania leczniczego przedstawia tabela poniżej.

Tabela 1. Schemat postępowania leczniczego w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Linia leczenia	Interwencja
I linia	GKS (glikokortykosteroidy: prednizon, metyloprednizon, deksametazon)
	IVIg (dożylnie immunoglobuliny)
	IV anty-D
	Brak aktywnego leczenia (<i>watch & wait</i>)
II linia	Agoniści TPO-R (eltrombopag, romiplostym)
	Rytuksymab (zastosowanie off-label)
	Immunosupresja (mykofenolan mofetilu, cyklofosfamid, azatiopryna, cyklosporyna, danazol, dapson)
	Leczenie chirurgiczne (splenektomia)
	Brak aktywnego leczenia (<i>watch & wait</i>)
III linia	Agoniści TPO-R (eltrombopag, romiplostym) – pacjenci po splenektomii lub z przeciwwskazaniami do wykonania splenektomii
	Rytuksymab
	Pozostałe leczenie (alemtuzumab [campath-1H], chemioterapia, przeszczep) - ograniczone dowody naukowe na temat skuteczności klinicznej, możliwa wysoka toksyczność terapii
	Immunosupresja (cyklosporyna, cyklofosfamid, danazol, dapson, mykofenolan mofetilu, winkrystyna)
Leczenie ratunkowe	wysokie dawki GKS lub IVIg, transfuzja płytek krwi, a także: IV anty-D, winkrystyna, leki antyfibrynolityczne w skojarzeniu z terapią I linii

[Źródło: opracowanie własne AOTM na podstawie rekomendacji ISTH 2012 i PTHiT 2010]

Przebieg naturalny

Naturalny przebieg ITP u dorosłych jest zmienny i nieprzewidywalny. U osób dorosłych, znacznie rzadziej niż u dzieci zdarzają się samoistne remisje. W prospektywnej obserwacji 60-miesięcznej 245 nowo zdiagnozowanych chorych, z których 45 pozostawało bez leczenia, remisja wystąpiła u 5 osób. Retrospektywne badanie obejmujące 178 chorych (średni wiek 72 lata) na ciężką lub umiarkowaną postać ITP wykazało, że u 5,5% spośród 51% chorych, których nie leczono, wystąpiła remisja (liczba płytek >150 000/ μ l) w czasie średnio 43 miesiące, a u 87% nieleczonych chorych liczba płytek utrzymywała się na poziomie >50 000/ μ l, bez objawów krwotocznych. Z innych badań wynika, że do samoistnej remisji doszło u 9% spośród 208 dorosłych chorych na ITP, poddanych długotrwałej obserwacji. [Zawilska 2009]

Źródło: opracowanie AOTM OT.422.1.2017

4.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg
Kod ATC	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01X C02
Substancja czynna	Rytuksymab
Wnioskowane wskazanie	Samoistna plamica małopłytkowa
Dawkowanie	<p><u>Chłoniaki niezziarnicze</u> Zalecana dawka produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym wcześniej nieleczonych chorych na niezziarnicze chłoniaki grudkowe lub u chorych na niezziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała na cykl, przez nie więcej niż 8 cykli. Zalecana dawka produktu MabThera w leczeniu podtrzymującym u wcześniej nieleczonych chorych na niezziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała raz na 2 miesiące (rozpoczynając leczenie po 2 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat (w sumie 12 infuzji). Zalecana dawka produktu MabThera w leczeniu podtrzymującym u chorych na niezziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała raz na 3 miesiące (rozpoczynając leczenie po 3 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat (w sumie 8 infuzji). Zalecana dawka produktu MabThera w monoterapii w leczeniu indukcyjnym dorosłych chorych na chłoniaki niezziarnicze typu grudkowego w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiego lub kolejnego nawrotu choroby po chemioterapii wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała, podawana w postaci infuzji dożylnych raz w tygodniu, przez 4 tygodnie.</p> <p><u>Chłoniaki niezziarnicze rozlane z dużych komórek B</u> Zalecana dawka wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała, podawana w pierwszym dniu każdego cyklu chemioterapii, przez 8 cykli.</p> <p><u>Przewlekła białaczka limfocytowa</u> Zalecana dawka produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią u chorych wcześniej nieleczonych lub u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała w 0. dniu pierwszego cyklu terapii, a następnie 500 mg/m² powierzchni ciała, podawana w 1. dniu każdego cyklu, przez w sumie 6 cykli.</p> <p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u> Cykl leczenia produktem MabThera składa się z dwóch infuzji dożylnych po 1000 mg. Zalecana dawka leku wynosi 1000 mg drogą infuzji dożylnych, po czym po dwóch tygodniach podaje się drugą infuzję dożylną w dawce 1000 mg.</p> <p><u>Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń</u> Zalecana dawka produktu MabThera stosowana do indukcji remisji ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń i mikroskopowego zapalenia naczyń wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała. Należy ją podawać za pomocą wlewu dożylnego raz w tygodniu przez 4 tygodnie (w sumie 4 wlewy).</p>
Droga podania	wlew dożylny
Planowany okres terapii bądź liczba cykli	4 tygodnie

leczenia	
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Rytuksymab wiąże się swoiście z przeźłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest uwalniany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała.</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 cytotoxyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoxyczność komórkowa zależna od przeciwciała (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcy, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.</p>

Zródło: ChPL MabThera (dostęp 21.08.2018 r.), zlecenie MZ

4.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 czerwca 1998 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 czerwca 2008											
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt MabThera stosuje się u dorosłych w następujących wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Chłoniaki nieziarnicze</u>: w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią; w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne; w monoterapii w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiego lub kolejnego nawrotu choroby po chemioterapii; w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon). ▪ <u>Przewlekła białaczka limfocytowa</u>: w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby. ▪ <u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u>: w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów. ▪ <u>Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń</u>: w skojarzeniu z glikokortykosteroidami do indukcji remisji u dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (Wegenera) (ang. granulomatosis with polyangiitis, GPA) i mikroskopowym zapaleniem naczyń (ang. microscopic polyangiitis, MPA). 											
Status leku sierocego	Nie											
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p><u>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</u></p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <p><u>Plan zarządzania ryzykiem</u></p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.</p> <p><u>Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu</u></p> <p>Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Opis</th> <th>Termin</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Przedłożenie Raportów z Badań Klinicznych BO22334 i BO25341 w tym raportów dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa w odniesieniu do BSA (jako parametru pomiaru zmiany ekspozycji) i do płci zgodnie ze schematem poniżej:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Końcowy CSR BO22334 (obie fazy)</td> <td>Q3/2018</td> </tr> <tr> <td>Końcowy CSR BO25341a (obie części)</td> <td>Q4/2018</td> </tr> <tr> <td>Przegląd danych dotyczących immunogenności z BO22334/SABRINA i BO25341/SAWYER będzie dokonywany na bieżąco. Raport dotyczący immunogenności z obu części BO22334/SABRINA i z BO25341/SAWYER zostanie złożony zgodnie z planem odpowiednio do Q3/2018 i Q4/2018 w odpowiednich CSR.</td> <td>do Q3 i Q4/2018</td> </tr> </tbody> </table>		Opis	Termin	Przedłożenie Raportów z Badań Klinicznych BO22334 i BO25341 w tym raportów dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa w odniesieniu do BSA (jako parametru pomiaru zmiany ekspozycji) i do płci zgodnie ze schematem poniżej:		Końcowy CSR BO22334 (obie fazy)	Q3/2018	Końcowy CSR BO25341a (obie części)	Q4/2018	Przegląd danych dotyczących immunogenności z BO22334/SABRINA i BO25341/SAWYER będzie dokonywany na bieżąco. Raport dotyczący immunogenności z obu części BO22334/SABRINA i z BO25341/SAWYER zostanie złożony zgodnie z planem odpowiednio do Q3/2018 i Q4/2018 w odpowiednich CSR.	do Q3 i Q4/2018
Opis	Termin											
Przedłożenie Raportów z Badań Klinicznych BO22334 i BO25341 w tym raportów dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa w odniesieniu do BSA (jako parametru pomiaru zmiany ekspozycji) i do płci zgodnie ze schematem poniżej:												
Końcowy CSR BO22334 (obie fazy)	Q3/2018											
Końcowy CSR BO25341a (obie części)	Q4/2018											
Przegląd danych dotyczących immunogenności z BO22334/SABRINA i BO25341/SAWYER będzie dokonywany na bieżąco. Raport dotyczący immunogenności z obu części BO22334/SABRINA i z BO25341/SAWYER zostanie złożony zgodnie z planem odpowiednio do Q3/2018 i Q4/2018 w odpowiednich CSR.	do Q3 i Q4/2018											

Zródło: ChPL MabThera (dostęp 21.08.2018 r.),

Komentarz Agencji

Zgodnie ze zleceniem MZ, ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu Mabthera (rituximab) w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych dotyczy wskazania: samoistna płamica małopłytkowa (ICD-10: D69.3). Natomiast zgodnie z zapisami ChPL Mabthera, lek wskazany jest do stosowania u pacjentów z chłoniakiem nieziarnicznym, przewlekłą białaczką limfocytową, reumatoidalnym zapaleniem stawów, ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń.

W związku z powyższym wskazanie z wniosku wykracza poza zapisy rejestracyjne dla produktu Mabthera (patrz Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego).

Należy zaznaczyć, iż produkt leczniczy Mabthera jest finansowany w ramach następujących programów lekowych:

- Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C82, C83)
- Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08);
- Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10 M31.3, M31.8);
- Leczenie rytuksymabem ciężkiej pęcherzycy odpornej na immunosupresję (ICD-10 L10).

Dodatkowo produkt leczniczy Mabthera jest finansowany w ramach chemioterapii w następujących wskazaniach:

- Choroba Hodgkina, przewaga limfocytów;
- Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych;
- Mięsak limfatyczny;
- Chłoniak z komórek B, nieokreślony;
- Inne określone postacie chłoniaka nieziarnicznego;
- Chłoniak nieziarniczny, nieokreślony;
- Złośliwe choroby immunoproliferacyjne;
- Makroglobulinemia Waldenströma;
- Choroba łańcuchów ciężkich alfa;
- Choroba łańcuchów ciężkich gamma;
- Choroba immunoproliferacyjna jelita cienkiego;
- Inne złośliwe choroby immunoproliferacyjne;
- Złośliwe choroby immunoproliferacyjne, nieokreślone;
- Białaczka limfatyczna;
- Ostra białaczka limfoblastyczna;
- Przewlekła białaczka limfocytowa;
- Podostra białaczka limfocytowa;
- Białaczka prolimfocytarna;
- Białaczka włochatokomórkowa (hairy-cell);
- Białaczka dorosłych z komórek T;
- Inna białaczka limfatyczna;
- Białaczka limfatyczna, nieokreślona.

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

Wystąpiono z prośbą o opinię do 7 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano opinię od prof. dr hab. n. med. Jana Styczyńskiego (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej).

Przedstawione w niniejszym opracowaniu opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 4. Opinie ekspertów – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia

Ekspert/uzyskany stan		Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński	
		Stan przed leczeniem	Stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem		x
	Jakieś problemy z chodzeniem	x	
	Brak możliwości chodzenia		
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką		x
	Jakieś problemy z samoopieką	x	
	Brak możliwości mycia lub ubierania się		
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności		x
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności życiowych	x	
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności życiowych		
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu		x
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	x	
	Krańcowy ból lub dyskomfort		
Niepokój/ przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia		x
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie	x	
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie		

Tabela 5. Istotność wnioskowanej technologii medycznej wg ekspertów klinicznych

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	x
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	x
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	x
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	x
Uzasadnienie opinii	Poprawa i/lub wyleczenia może mieć różny obraz kliniczny

Tabela 6. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego	Prof. dr hab. n. med.
Przedwczesny zgon	
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	
Niezdolność do pracy	x
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x
Obniżenie jakości życia	x
Uzasadnienie opinii	Ze względu na: ryzyko krwawień samoistnych oraz występujących po banalnych urazach, ryzyko krwawień z układu rodowego, moczowego i pokarmowego – w efekcie ryzyko niedokrwistości, konieczność ograniczenia aktywności fizycznej – samoistna plamica małopłytkowa, zwłaszcza w postaci przewlekłej – doprowadza do obniżenia jakości życia, częściowej niezdolności do pracy

	(zwłaszcza w zawodach wymagających wysiłku fizycznego) i przewlekłego cierpienia. W skrajnych sytuacjach może doprowadzić do krwawienia do centralnego układu nerwowego lub masywnego krwawienia (np. z przewodu pokarmowego), które mogą stać się bezpośrednim zagrożeniem życia.
--	--

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania leku Mabthera we wskazaniu samoistna plamica małopłytkowa, dokonano przeszukiwania w następujących bazach:

- MEDLINE (PubMed),
- EMBASE (Embase.com),
- Cochrane Library.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 23.08.2018 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 14. *Załączniki*.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do przeglądu.

Tabela 7. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z samoistną plamicą małopłytkową	Inna niż wymieniono
Interwencja	Mathera (rituximab) w dawce 375 mg/m ²	Inna niż wymieniono
Komparatory	Dowolny	-
Punkty końcowe	Dowolne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.;
Typ badań	Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia; badania eksperymentalne z grupą kontrolną; badania obserwacyjne z grupą kontrolną; badania jednoramienne, opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i meta-analizy)	Inne niż wymieniono, np. opisy przypadków, abstrakty konferencyjne
Inne kryteria	Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim, pełnotekstowe publikacje	Inne niż wymieniono

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku wyszukiwania odnaleziono szereg przeglądów systematycznych oraz badań RCT lub niższej jakości dotyczących zastosowania rituximabu u pacjentów z samoistną plamicą małopłytkową. Z uwagi na krótki termin realizacji zlecenia oraz jego obszerny zakres, zdecydowano o ograniczeniu się do najnowszych przeglądów systematycznych o możliwie jak najszerszym zakresie.

6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 8. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych i wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Dai 2015 Źródło finansowania: brak informacji	Rodzaj badania: prospektywne, randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną; Opis metody randomizacji: brak opisu metody; Zaślepienie: nie, brak informacji; Opis utraty chorych z badania: brak informacji Skala Jadad: 1/5**; Okres leczenia: brak informacji; Podjęcie do testowania hipotezy: brak informacji;	50 pacjentów z oporną* samoistną plamicą małopłytkową; grupa interwencji: 26 pacjentów stosujących RTX w dawce 375 mg/m ² co tydzień przez 4 tygodnie; grupa kontrolna 24 pacjentów stosujących winkrystynę w dawce 0,02 mg/kg masy ciała co tydzień przez 3 miesiące; Brak wymienionych kryteriów włączenia i wyłączenia z badania;	Częstość całkowitej odpowiedzi płytkowej; Częstość pełnej odpowiedzi płytkowej; Częstość częściowej odpowiedzi płytkowej; Częstość braku odpowiedzi; Ilość nawrotów; Liczba antygenów CD19+/CD20+ na limfocytach B w krwi obwodowej; Bezpieczeństwo terapii.
Liang 2012 Źródło finansowania: bez wsparcia zewnętrznego	Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania RTX u pacjentów pediatrycznych z ITP.; Przegląd systematyczny przeprowadzony w bazach PubMed, EMBASE, CENTRAL, a także przeszukano bazy: Chinese National Knowledge Infrastructure, Chinese Biomedical Literature Database, American Society of Hematology, American Society of Clinical Oncology, Pediatric Academic Society (data odcięcia styczeń 2012)	Kryteria włączenia: populacja pediatryczna (poniżej 18 roku życia) z pierwotnym lub wtórnym ITP (liczba płytek poniżej 30*10 ⁹ /L) leczonych RTX (niezależnie od zastosowanego schematu leczenia) Do przeglądu włączono 17 serii przypadków, 12 opisów przypadku i jedno obserwacyjne badanie (łącznie w 30 badaniach opisano 370 pacjentów). W 18 badaniach włączono więcej niż 5 pacjentów.	Ocena skuteczność terapii i bezpieczeństwa
Arai 2018 Źródło finansowania: bez wsparcia zewnętrznego	Cel: przeprowadzono przegląd systematyczny i meta-analizę sieciową w celu ustalenia istotnej klinicznie hierarchii skuteczności i bezpieczeństwa leczenia nowo zdiagnozowanych dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną; Przegląd systematyczny przeprowadzony w bazach PubMed, EMBASE i CENTRAL, a także przeszukano bazy: American Society of Hematology i clinical trials.	Kryteria włączenia: dorośli pacjenci (powyżej 16 roku życia) z nowo zdiagnozowaną pierwotną ITP. Do przeglądu włączono 21 RCT (łącznie 1898 pacjentów)	Ocena skuteczność terapii i bezpieczeństwa

*włączano pacjentów w momencie braku skuteczności a bo niewystarczającej skuteczności hormonoterapii albo terapii dużymi dawkami gamma globulin;

**braku opisu metody randomizacji i brak informacji o zaślepieniu badania oraz brak informacji o utracie pacjentów z badania;

6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

Ograniczenia jakości badań:

- Badanie RCT Dai 2015 niskiej jakości, autorzy badania nie przedstawili opisu metody randomizacji, informacji o zaślepieniu badania oraz informacji o utracie pacjentów z badania;
- Przegląd systematyczny Liang 2012 dotyczył tylko populacji pediatrycznej oraz z 30 włączonych badań 29 to serie przypadków i opisy przypadków;
- Przegląd systematyczny Arai 2018 nie dotyczył agonistów receptora trombopoetyny (TPO-RA) oraz dotyczył tylko dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną pierwotną ITP;

6.3. Wyniki skuteczności

Wyniki skuteczności - badania pierwotne

Dai 2015 – populacja pediatryczna

Cel: skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania rituximabu w standardowej dawce w populacji pediatrycznej z oporną samoistną plamicą małopłytkową.

Wyniki: Całkowita odpowiedź i częściowa odpowiedź była istotnie wyższa w grupie pacjentów stosujących RTX w porównaniu do pacjentów otrzymujących winkrystynę (69,2% vs 37,5%; $p < 0,01$). Ilość nawrotów w grupie pacjentów stosujących RTX w porównaniu do pacjentów otrzymujących winkrystynę był istotnie niższy (22,2% vs 55,6%, $p < 0,05$). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Ocena skuteczności leczenia w grupie pacjentów otrzymujących RTX i winkrystynę [n(%)]

Leczenie	Liczba pacjentów	Całkowita odpowiedź	Częściowa odpowiedź	Minimalna odpowiedź	Brak odpowiedzi
RTX	26	11 (42,3)	7(26,9)	3(11,5)	5(19,2)
winkryatyna	24	3(12,5)	6(25,0)	4(16,7)	11(45,8)

Wyniki skuteczności - badania wtórne

Liang 2012 – populacja pediatryczna

Odsetek odpowiedzi (liczba płytek krwi powyżej $30 \cdot 10^9/L$) na leczenie RTX raportowano w 14 badaniach (312 pacjentów) natomiast zaobserwowano u 201 pacjentów i wyniósł on 64,4%. Łączny odsetek odpowiedzi (policzony za pomocą programu STATA przy wykorzystaniu modelu efektów zmiennych) wyniósł 68% (95%CI, 58% - 77%). Odsetek odpowiedzi całkowitych (liczba płytek krwi powyżej $100 \cdot 10^9/L$) na leczenie RTX raportowano w 14 badaniach (243 pacjentów) natomiast zaobserwowano u 99 pacjentów i wyniósł on 40,7%. Łączny odsetek odpowiedzi całkowitych wyniósł 39% (95%CI, 30% - 49%).

Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wyniosła 3 tygodnie (IRQ 1 – 3,6 tygodni), natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 12,8 miesiąca (IRQ 4,5 – 25,1 miesiąca).

Arai 2018 – populacja dorosłych

Głównym wnioskiem z przeglądu systematycznego to znacznie lepsza długotrwała odpowiedź w ramieniu rhTPO + deksametazon i RTX + deksametazon w porównaniu z konwencjonalnymi terapiami (monoterapia prednizolonem i deksametazonem). Ponadto rhTPO + deksametazon i + prednizolon poprawiały wczesną ogólną odpowiedź w porównaniu do schematów leczenia prednizolonem, deksametazonem i rytuksymabem. Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 10. Ranking każdego ramienia według wartości SUCRA – długotrwała odpowiedź (SR) i ogólnej odpowiedzi (OR).

Schemat leczenia	Wartość SUCRA dla SR	Schemat leczenia	Wartość SUCRA dla OR
rhTPO+Dex	97,1	rhTFO+PSL	98,8
RTX+Dex	81,3	rhTFO+Dex	82,4
RTX+Dex+PSL	81,1	RTX+Dex+PSL	74,7
Dex	56,2	HP+/-PSL	59,3
PSL	41,5	RTX+Dex	54,3
RTX+PSL	34,6	Dex	49,3
PSL(LD)	27,7	PSL	31,1
mPSL+/-PSL	18,5	IVG+/-PSL	24,2
IVG+/-PSL	11,9	PSL+/-PSL	15,1
PSL(LD)	10,8		

PSL: prednizolon a bo prednizon; LD: niska dawka; m: miesiąc; w: tydzień; IVIG: wlew dożylny gamma globulin; d: dzień; mPSL: metyloprednizolon; HP: substancje zwalczające *Helicobacter pylori*; AMPC: amoksycylina; CAM: klarytromycyna; RAB: rabeprazol; Dex: deksametazon; RTX: rituximab; rhTPO: ludzka rekombinowana trombopoetyna; Wartość SUCRA (surface under the cumulative ranking curve) – wartość SUCRA policzona w celu zapewnienia hierarchii skuteczności w leczeniu, wartości SUCRA wahają się między 0% a 100% , gdzie 100% oznacza, że dana forma leczenia jest najlepsza a bo posiada najmniejsze ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, natomiast 0% oznacza, że dana forma leczenia jest najgorsza albo posiada największe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych; SR: długotrwała odpowiedź (płytki krwi $>30 \cdot 10^9/L$ przez 3 – 6 miesięcy), OR - całkowita odpowiedź (płytki krwi $>30 \cdot 10^9/L$ przez 2-4 tygodnie po rozpoczęciu leczenia);

6.3.1. Dodatkowa analiza skuteczności

Skuteczność technologii alternatywnej (romiplostim - Nplate) w leczeniu samoistnej plamicy małopłytkowej zostało opisane w opracowaniu nr: OT.422.13.2017.

7. Bezpieczeństwo stosowania

Populacja pediatryczna na podstawie badania Dai 2015

Częstość występowania działań niepożądanych była wyższa w grupie RTX, jednak różnica była nieistotna statystycznie (11,5% vs 8,3%; $p > 0,05$). Odnotowano 3 przypadki działań niepożądanych w grupie leczonej RTX (łagodna wysypka i dwa przypadki nieprawidłowej czynności wątroby i nerek) i dwa przypadki nieprawidłowej czynności wątroby i nerek w grupie pacjentów leczonych winkrystyną.

Populacja pediatryczna na podstawie przeglądu systematycznego Liang 2012

91 pacjentów doświadczyło 108 działań niepożądanych związanych z stosowaniem RTX, w tym 91 (84,3%) działań niepożądanych były od łagodnych do umiarkowanych (Grade 1-2 zgodnie z klasyfikacją CTCAE), nie odnotowano żadnego zgonu. Najczęściej raportowane działania niepożądane to łagodna reakcja alergiczna, świąd, pokrzywka, dreszcze i gorączka. Z ciężkich działań niepożądanych raportowano (Grade 3-4) infekcja wirusowa, infekcja wklucia centralnego, choroba posurowicza, enterowirusowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, niedociśnienie, zmiany obrazowane przez MRI istoty białej, przejściowa neutropenia, zapalenie płuc, pierwotny niedobór odporności, natychmiastowa reakcja nadwrażliwości.

Populacja dorosłych na podstawie przeglądu systematycznego Arai 2018

Dane z 16 badań, w tym od 1325 pacjentów, dotyczące zdarzeń niepożądanych związanych z każdą z interwencji. Rankingi SUCRA dla zdarzeń niepożądanych wykazał najlepszy wynik dla deksametazonu (69,3%, najniższe ryzyko zdarzenia niepożądanego), podczas gdy rytuksymab + PSL miał najniższy wynik SUCRA (19,3%, najwyższe ryzyko zdarzeń niepożądanych). W ramieniu deksametazonu (łącznie 12 RCT), częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynosiła 4,1% (22/531) w porównaniu z 6,0% (2/33) w grupie otrzymującej rytuksymab + PSL (1 RCT).

7.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Mabthera na podstawie jego Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa – doświadczenie dotyczące pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi i przewlekłą białaczką limfocytową;

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu MabThera w leczeniu chłoniaków nieziarniczych i przewlekłej białaczki limfocytowej został określony na podstawie danych pochodzących od pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych oraz badaniach porejestacyjnych typu PMS (ang. Post-marketing surveillance). U tych pacjentów w leczeniu stosowano produkt MabThera albo w monoterapii (jako leczenie indukujące lub leczenie podtrzymujące po leczeniu indukującym), albo w skojarzeniu z chemioterapią.

Najczęściej obserwowanymi niepożądanymi działaniami (ADR) leku u pacjentów otrzymujących produkt MabThera były reakcje związane z wlewem, które występowały u większości pacjentów podczas pierwszego wlewu. Częstość występowania objawów związanych z wlewem zmniejsza się istotnie w wyniku kolejnych infuzji i wynosi mniej niż 1 % po 8 dawkach produktu MabThera.

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

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

- działania niepożądane związane z wlewem (łącznie z zespołem uwolnienia cytokin, zespołem lizy guza).
- infekcji.

- zdarzenia sercowo-naczyniowe.

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

Produkt MabThera powoduje spadek liczby limfocytów B u około 70–80 % pacjentów, przy czym obniżenie poziomu immunoglobulin w surowicy występuje u mniejszości pacjentów.

W badaniach randomizowanych odnotowano większą częstość występowania półpaśca oraz zakażeń miejscowych wywołanych przez drożdżaki w ramieniu zawierającym produkt MabThera. Ciężkie zakażenia obserwowano u około 4 % pacjentów leczonych produktem MabThera w monoterapii. Większa częstość występowania wszystkich rodzajów zakażeń, w tym zakażeń stopnia 3. i 4., w porównaniu z grupą kontrolną, obserwowana była podczas leczenia podtrzymującego produktem MabThera w okresie do 2 lat. Nie stwierdzono skumulowanej toksyczności dotyczącej zakażeń w ciągu 2 lat leczenia. Ponadto podczas leczenia produktem MabThera odnotowano również inne poważne zakażenia wirusowe, zarówno nowe, reaktywowane, jak i ich zaostrzenia, z których część zakończyła się zgonem. Większość pacjentów otrzymywała produkt MabThera w skojarzeniu z chemioterapią lub jako część leczenia polegającego na przeszczepieniu komórek macierzystych układu krwiotwórczego. Przykładami wyżej wymienionych ciężkich zakażeń wirusowych są zakażenia wywołane przez wirusy z grupy Herpes (wirus cytomegalii, wirus ospy wietrznej-półpaśca oraz wirus opryszczki), wirus JC (postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (PML)) oraz wirus zapalenia wątroby typu C. W badaniach klinicznych zgłaszano również przypadki zakończonej zgonem PML, które występowały po progresji choroby i ponownym leczeniu. Obserwowane były przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, które występowały najczęściej u pacjentów otrzymujących produkt MabThera w skojarzeniu z cytotoksyczną chemioterapią. U chorych opornych na leczenie lub z nawrotem PBL częstość zakażeń stopnia 3. i 4. Wirusem zapalenia wątroby typu B (reaktywacje i pierwotne zakażenia) wynosiła 2 % w grupie otrzymującej R-FC w porównaniu do 0 % w grupie FC. Wśród pacjentów z istniejącym uprzednio mięsakiem Kaposiego poddanych działaniu produktu MabThera obserwowano progresję nowotworu. Przypadki te wystąpiły u osób z niezatwierdzonymi wskazaniami, a większość pacjentów była HIV dodatnia.

Działania niepożądane dotyczące układu krwiotwórczego

W badaniach klinicznych, w których stosowano produkt MabThera w monoterapii w okresie 4 tygodni, nieprawidłowości hematologiczne występowały u mniejszości pacjentów i były zazwyczaj łagodne i odwracalne. Ciężką neutropenię (stopnia 3. i 4.) odnotowano u 4,2 %, niedokrwistość u 1,1 %, a małopłytkowość u 1,7 % pacjentów. Podczas leczenia podtrzymującego produktem MabThera trwającego do 2 lat leukopenia (5 % wobec 2 %, stopień 3. i 4.) oraz neutropenia (10 % wobec 4 %, stopień 3. i 4.) odnotowywane były z większą częstością niż w grupie kontrolnej. Częstość występowania małopłytkowości była mała (<1 %, stopień 3. i 4.) i nie różniła się pomiędzy ramionami terapeutycznymi. W czasie trwania leczenia w badaniach dotyczących produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią, leukopenia stopnia 3. i 4. (R-CHOP 88 % wobec CHOP 79 %, R-FC 23 % wobec FC 12 %), neutropenia (R-CVP 24 % wobec CVP 14 %; R-CHOP 97 % wobec CHOP 88 %, R-FC 30 % wobec FC 19 % u wcześniej nieleczonych chorych z PBL), pancytopenia (R-FC 3 % wobec FC 1 % u wcześniej nieleczonych chorych z PBL) były zwykle raportowane częściej niż w przypadku stosowania samej chemioterapii. Większa częstość występowania neutropenii u pacjentów 19 otrzymujących produkt MabThera oraz chemioterapię nie była jednak związana z częstszym występowaniem zakażeń i zarażeń pasożytniczych w porównaniu z pacjentami leczonymi tylko chemioterapią. W badaniach u chorych na PBL wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wykazano, że u do 25% pacjentów leczonych schematem R-FC wystąpiła przedłużająca się neutropenia (definiowana, jako liczba neutrofilii utrzymująca się na poziomie poniżej $1 \times 10^9/L$ między 24 a 42 dniem po podaniu ostatniej dawki) lub neutropenia pojawiająca się z opóźnieniem (definiowana, jako liczba neutrofilii poniżej $1 \times 10^9/L$ później, niż 42 dni po podaniu ostatniej dawki u pacjentów u których wcześniej nie występowała przedłużająca się neutropenia lub którzy zostali wyleczeni przed 42 dniem) po zastosowanym leczeniu MabThera plus FC. Nie stwierdzono różnic w częstościach występowania niedokrwistości. Odnotowano kilka przypadków późnej neutropenii, występującej ponad 4 tygodnie od daty ostatniego wlewu produktu MabThera. W badaniu dotyczącym leczenia pierwszej linii chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, u pacjentów zaklasyfikowanych do stopnia C zaawansowania klinicznego wg Bineta, występowało więcej zdarzeń niepożądanych w ramieniu otrzymującym schemat chemioterapii R-FC w porównaniu do ramienia otrzymującego schemat FC (R-FC 83 % wobec FC 71 %). W badaniu u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem PBL trombocytopenia 3. i 4. stopnia wystąpiła u 11 % pacjentów w grupie R-FC w porównaniu do 9 % pacjentów w grupie FC.

W badaniach dotyczących stosowania produktu MabThera u pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma obserwowano przemijające zwiększenie poziomu przeciwciał IgM w wyniku inicjacji leczenia, co można łączyć z nadmierną lepkością surowicy i związanymi z tym objawami. Przemijające zwiększenie poziomu IgM powracało zazwyczaj do wartości, co najmniej takich jak wyjściowe, w ciągu 4 miesięcy.

Działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego

Działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego zaobserwowano u 18,8 % pacjentów, przy czym najczęściej zgłaszanymi działaniami były spadek ciśnienia i nadciśnienie. Odnotowano przypadki arytmii stopnia 3. i 4. (w tym częstoskurcz nadkomorowy i komorowy) oraz dławicy piersiowej, występujących podczas wlewu. Podczas leczenia podtrzymującego, częstość występowania zaburzeń sercowo-naczyniowych stopnia 3. i 4. była porównywalna pomiędzy pacjentami leczonymi produktem MabThera i grupą kontrolną. Zdarzenia ze strony serca zaliczane do poważnych zdarzeń niepożądanych (w tym migotanie przedsionków, zawał serca, niewydolność lewokomorowa oraz niedokrwienie mięśnia sercowego) odnotowano u 3 % pacjentów leczonych produktem MabThera, w porównaniu z <1 % w grupie kontrolnej. W badaniach oceniających stosowanie produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania arytmii stopnia 3. i 4., głównie arytmii nadkomorowych takich jak częstoskurcz oraz trzepotanie/migotanie przedsionków, była wyższa w grupie otrzymującej R-CHOP (14 pacjentów, 6,9 %) niż w grupie CHOP (3 pacjentów, 1,5 %). Wszystkie przypadki arytmii wystąpiły w kontekście wlewu produktu MabThera lub były związane z predysponującymi stanami, takimi jak gorączka, zakażenie i ostry zawał serca lub istniejącymi wcześniej chorobami układu oddechowego lub sercowo-naczyniowego. Nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami R-CHOP i CHOP dotyczących częstości występowania innych zdarzeń sercowych stopnia 3. i 4., w tym niewydolności serca, chorób mięśnia sercowego oraz objawów choroby wieńcowej. W badaniach w pierwszej linii terapii PBL, całkowita częstość występowania zaburzeń kardiologicznych 3. i 4. stopnia była niska zarówno w badaniu oceniającym pierwszą linię leczenia (4 % R-FC, 3 % FC) jak i w badaniu u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby (4 % R-FC, 4 % FC).

Układ oddechowy

Zgłoszono przypadki śródmiąższowej choroby płuc, niektóre zakończone zgonem.

Zaburzenia układu nerwowego

W okresie terapii (faza leczenia indukcyjnego, podczas której podawano R-CHOP przez nie więcej niż 8 cykli), u czterech pacjentów (2 %) otrzymujących R-CHOP (wszyscy z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego) w pierwszym cyklu leczenia wystąpiły epizody zatorowo-zakrzepowe dotyczące naczyń mózgowych. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi w częstości występowania innych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Dla porównania, u trzech pacjentów (1,5 %) z grupy CHOP wystąpiły zdarzenia naczyniowo-mózgowe, pojawiające się w każdym z przypadków w 20 okresie obserwacji. W badaniach w pierwszej linii terapii PBL, całkowita częstość występowania zaburzeń układu nerwowego 3. i 4. stopnia była niska zarówno w badaniu oceniającym pierwszą linię leczenia (4 % R-FC, 4 % FC) jak i u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby (3 % R-FC, 3 % FC).

Odnotowano przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. PRES-posterior reversible encephalopathy syndrome) / zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. RPLS-reversible 20ich2020muni leukoencephalopathy syndrome). Objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmowały zaburzenia widzenia, ból głowy, napady padaczkowe i zmiany stanów świadomości, związane lub niezwiązane z nadciśnieniem tętniczym. Diagnoza PRES/RPLS wymaga potwierdzenia za pomocą neuroobrazowania. Odnotowane przypadki wystąpiły u pacjentów z rozpoznanymi czynnikami ryzyka PRES/RPLS, w tym ukrytymi chorobami, nadciśnieniem tętniczym, leczeniem immunosupresyjnym i (lub) chemioterapią.

Zaburzenia żołądka i jelit

W grupie pacjentów otrzymujących produkt MabThera w leczeniu chłoniaków nieziarniczych odnotowano perforację żołądka lub jelit, prowadzącą w niektórych przypadkach do zgonu. W większości z tych przypadków produkt MabThera podawany był w skojarzeniu z chemioterapią.

Poziomy IgG

W badaniach klinicznych oceniających leczenie podtrzymujące chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie produktem MabThera, po wprowadzeniu leczenia średnie poziomy IgG utrzymywały się na poziomie niższym od dolnej granicy normy (DGN) (<7 g/l), zarówno w grupie kontrolnej, jak i grupie MabThera. W grupie kontrolnej średnie poziomy IgG zwiększały się następnie do poziomu przekraczającego DGN, natomiast w grupie otrzymującej produkt MabThera utrzymywały się na stałym poziomie. Odsetek pacjentów ze stężeniem IgG poniżej DGN wynosił ok. 60 % w grupie otrzymującej produkt MabThera przez cały, dwuletni okres leczenia, podczas gdy w grupie kontrolnej zmniejszył się (36 % po 2

latach). Odnotowano małą ilość raportów spontanicznych oraz doniesień w piśmiennictwie dotyczących przypadków hipogammaglobulinemii u dzieci leczonych produktem MabThera. Niektóre przypadki były ciężkie i wymagały leczenia substytucyjnego immunoglobulinami przez długi okres czasu. Następstwa długotrwałej deplecji limfocytów B u dzieci są nieznane.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko były zgłaszane przypadki toksycznej nekrolizy naskórka oraz zespołu Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa – doświadczenie dotyczące reumatoidalnego zapalenia stawów

OGólny profil bezpieczeństwa produktu MabThera w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów został określony na podstawie danych pochodzących od pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych oraz badaniach po wprowadzeniu do obrotu typu PMS (ang. Post-marketing surveillance).

Profil bezpieczeństwa u pacjentów z ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) leczonych produktem MabThera jest podsumowany w punkcie poniżej. W badaniach klinicznych więcej niż 3100 pacjentów otrzymało co najmniej 1 cykl leczenia i było obserwowanych w okresie od 6 miesięcy do ponad 5 lat. Prawie 2400 pacjentów otrzymało dwa lub więcej cykli leczenia. W tej grupie ponad 1000 pacjentów otrzymało 5 cykli leczenia produktem MabThera. Dane dotyczące bezpieczeństwa zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu odpowiadają, oczekiwaniem na podstawie badań klinicznych, profilowi bezpieczeństwa leku.

Pacjenci otrzymywali 2 x 1000 mg produktu MabThera w odstępie 2 tygodni oraz metotreksat (10-25 mg/tydzień). Podanie wlewu dożylnego produktu MabThera było poprzedzone podaniem 100 mg metylprednizolonu (wlew iv.); pacjenci otrzymywali także doustne leczenie prednizonem przez 15 dni.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W sumie częstość występowania zakażeń u pacjentów leczonych produktem MabThera wynosiła 94 na 100 pacjento-lat. Zakażenia w przeważającej mierze były stopnia łagodnego i umiarkowanego i obejmowały w większości zakażenia górnych dróg oddechowych i układu moczowego. Częstość występowania zakażeń, które były ciężkie i wymagały dożylnego podawania antybiotyków wynosiła w przybliżeniu 4 na 100 pacjento-lat. Częstość występowania ciężkich zakażeń nie wykazywała istotnego wzrostu w przebiegu kolejnych cykli leczenia produktem MabThera. Zakażenia dolnych dróg oddechowych (w tym zapalenia płuc) zgłaszane w ramach badań klinicznych występowały z podobną częstością zarówno w grupie pacjentów leczonej produktem MabThera jak i w grupie kontrolnej. W związku ze stosowaniem produktu MabThera w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych opisywano przypadki postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii o skutku śmiertelnym. Dotyczy to reumatoidalnego zapalenia stawów oraz innych chorób immunizacyjnych poza wskazaniem leku, w tym toczenia rumieniowatego układowego (SLE) i zapalenia naczyń.

U pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi otrzymujących produkt MabThera w skojarzeniu z chemioterapią cytotoksyczną zgłaszano przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B (patrz Chłoniaki nieziarnicze). Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B była także bardzo rzadko odnotowywana u pacjentów z RZS otrzymujących produkt Mabthera.

Działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego

Częstość ciężkich działań niepożądanych dotyczących serca u pacjentów leczonych produktem Mabthera wynosiła 1,3 na 100 pacjento-lat. w porównaniu do częstości 1,3 na 100 pacjento-lat w grupie leczonej placebo. Odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi dotyczącymi serca (wszystkie lub ciężkie) nie zwiększał się w kolejnych cyklach leczenia.

Układ nerwowy

Zgłaszano przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES)/zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS). Do dolegliwości i objawów należały zaburzenia widzenia, bóle głowy, drgawki, zaburzenia psychiczne, z towarzyszącym lub nie nadciśnieniem tętniczym. Rozpoznanie PRES/RPLS musi być potwierdzone wynikami badań obrazowych ośrodkowego układu nerwowego. Zgłoszone przypadki dotyczyły pacjentów, u których występowały czynniki ryzyka PRES/RPLS, takie jak: choroba podstawowa, nadciśnienie tętnicze, leczenie immunosupresyjne i (lub) chemioterapia.

Neutropenia

Obserwowano przypadki neutropenii związanej z leczeniem produktem MabThera, z których po pierwszym cyklu leczenia obserwowano występowanie zdarzeń w postaci neutropenii związanych ze stosowaniem

produktu MabThera, z których większość miała charakter przejściowy oraz łagodne lub umiarkowane nasilenie. Neutropenia może wystąpić kilka miesięcy po podaniu produktu MabThera.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem grupy kontrolnej otrzymującej placebo u 0,94% (13/1382) pacjentów otrzymujących produkt MabThera i u 0,27% (2/731) pacjentów otrzymujących placebo doszło do ciężkiej neutropenii.

W ramach badań porejestacyjnych zgłaszano rzadkie przypadki neutropenii, al. ciężkiej późnej neutropenii lub długotrwałej neutropenii, z których część wiązała się z prowadzącymi do zgonu zakażeniami.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko były zgłaszane przypadki toksycznej nekrolyzy naskórka (zespół Lyella) oraz zespołu Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

U chorych na RZS leczonych produktem MabThera obserwowano hipogammaglobulinemię (miano IgG lub IgM poniżej dolnej granicy normy). Po zmniejszeniu miana IgG lub IgM nie obserwowano zwiększenia występowania zakażeń ani ciężkich zakażeń. Odnotowano małą ilość raportów spontanicznych oraz doniesień w piśmiennictwie dotyczących przypadków hipogammaglobulinemii u dzieci leczonych produktem MabThera. Niektóre przypadki były ciężkie i wymagały leczenia substytucyjnego immunoglobulinami przez długi okres czasu. Następstwa długotrwałej deplecji limfocytów B u dzieci są nieznane.

Profilu bezpieczeństwa – doświadczenie dotyczące ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń i mikroskopowego zapalenia naczyń

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane z wlewem

Reakcje związane z wlewem (ang. infusion-related reactions, IRR) w badaniu klinicznym dotyczącym ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) definiowano jako dowolne zdarzenie niepożądane występujące w populacji, w której badano bezpieczeństwo w ciągu 24 godzin od wlewu i uważane przez badaczy za związane z wlewem. Produkt MabThera podawano 99 pacjentom, a u 12% z nich wystąpiła przynajmniej jedna reakcja związana z wlewem. Wszystkie reakcje związane z wlewem miały stopień 1. lub 2. W skali CTC. Do najczęstszych reakcji związanych z infuzją należały zespół uwolnienia cytokin, zaczerwienienie, podrażnienie gardła i drżenia. Produkt MabThera był stosowany w skojarzeniu z podawanymi dożylnie glikokortykosteroidami, które mogą zmniejszać częstość i ciężkość tych zdarzeń.

Zakażenia

U 99 pacjentów otrzymujących produkt MabThera całkowita częstość występowania zakażeń wynosiła w przybliżeniu 237 na 100 pacjento-lat (95% CI 197-285) w pierwszorzędownym punkcie końcowym po 6 miesiącach. Zakażenia miały przeważnie nasilenie łagodne lub umiarkowane i obejmowały głównie zakażenia górnych dróg oddechowych, półpasiec i zakażenia układu moczowego. Częstość ciężkich zakażeń wynosiła w przybliżeniu 25 na 100 pacjento-lat. Najczęściej zgłaszanym ciężkim zakażeniem grupie otrzymującej produkt MabThera było zapalenie płuc, występujące z częstością 4%.

Nowotwory złośliwe

Częstość występowania nowotworów złośliwych u pacjentów otrzymujących produkt MabThera w badaniu klinicznym dotyczącym ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) wynosiła 2,00 na 100 pacjento-lat w dniu zakończenia badania przez wszystkich pacjentów (czyli dniu, w którym ostatni pacjent zakończył okres kontrolny). W oparciu o standaryzowane wskaźniki częstości można stwierdzić, że częstość występowania nowotworów złośliwych wydaje się być podobna do wcześniej zgłaszanej u pacjentów z zapaleniem naczyń związanym z występowaniem przeciwciał ANCA.

Działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego

Zdarzenia dotyczące serca występowały z częstością ok. 273 na 100 pacjento-lat (95% CI 149-470) w pierwszorzędownym punkcie końcowym po 6 miesiącach. Częstość ciężkich zdarzeń związanych z sercem wynosiła 2,1 na 100 pacjento-lat (95% CI 3–15). Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były częstoskurcz (4%) i migotanie przedsionków (3%) (patrz punkt 4.4).

Układ nerwowy

Zgłaszano przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES)/zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS). Do dolegliwości i objawów należały zaburzenia widzenia, bóle głowy, drgawki,

zaburzenia psychiczne, z towarzyszącym lub nie nadciśnieniem tętniczym. Rozpoznanie PRES/RPLS musi być potwierdzone wynikami badań obrazowych ośrodkowego układu nerwowego. Zgłoszone przypadki dotyczyły pacjentów, u których występowały czynniki ryzyka PRES/RPLS, takie jak: choroba podstawowa, nadciśnienie tętnicze, leczenie immunosupresyjne i (lub) chemioterapia.

Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B

Zgłoszono niewielką liczbę przypadków reaktywacji zakażenia wirusem wątroby typu B, w tym niektórych zakończonych zgonem, u pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń otrzymujących produkt MabThera po jego wprowadzeniu do obrotu.

Hipogammaglobulinemia

U pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń otrzymujących produkt MabThera obserwowano hipogammaglobulinemię (miano IgA, IgG lub IgM poniżej dolnej granicy normy). Po upływie 6 miesięcy od początku randomizowanego, wielośrodowego badania równoważności z zastosowaniem jako kontroli leku aktywnego i podwójnie ślepą próbą, w grupie otrzymującej produkt MabThera odpowiednio u 27%, 58% i 51% 28 pacjentów z prawidłowym mianem immunoglobulin na początku badania stwierdzono niskie miano IgA, IgG i IgM w porównaniu z 25%, 50% i 46% w grupie otrzymującej cyklofosfamid. Nie stwierdzono zwiększenia ogólnej częstości zakażeń ani częstości ciężkich zakażeń u pacjentów z obniżonym mianem IgA, IgG lub IgM.

Neutropenia

W randomizowanym, wielośrodowym badaniu równoważności z zastosowaniem jako kontroli leku aktywnego i podwójnie ślepą próbą, dotyczącym stosowania produktu MabThera u pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń u 24% pacjentów w grupie otrzymującej produkt MabThera (pojedynczy cykl) i 23% pacjentów w grupie otrzymującej cyklofosfamid doszło do rozwoju neutropenii stopnia 3. Lub wyższego w skali CTC. Neutropenii nie wiązano z zaobserwowanym zwiększeniem częstości ciężkich zakażeń u pacjentów otrzymujących produkt MabThera. Wpływ wielokrotnych cykli leczenia produktem MabThera na rozwój neutropenii u pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń nie był badany w badaniach klinicznych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko były zgłaszane przypadki toksycznej nekrolyzy naskórka (zespół Lyella) oraz zespołu Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym.

8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Według Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej „relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii jest wysoka”.

9. Konkurencyjność cenowa

W toku procesu analitycznego zidentyfikowano alternatywną technologię możliwą do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu, tj.: **romiplostim (produkt leczniczy Nplate)**. Wskazana technologia nie jest objęta refundacją w Polsce, jednakże jest zarejestrowana w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami). Wybór romiplostimu jako technologii alternatywnej został również potwierdzony wytycznymi praktyki klinicznej oraz w opinii eksperta.

W poniższej tabeli przedstawiono dane kosztowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii alternatywnych na podstawie informacji przedstawionych w AWA nr AOTM-OT-4351-19/2014 i opracowaniu nr OT.422.13.2017.

Tabela 11. Dane kosztowe dla technologii alternatywnych

Dane kosztowe	Nplate (Romiplostym)	Splenektomia	Mabthera (Rytuksymab) ³
Cena leku (PLN)	██████████ PLN ¹	Koszt 5794,03 PLN – średnia wartość grupy JGP: „G42 - Zabiegi śledziony” (źródło: https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/katalogjgp.aspx - katalog 1a z 2016 r.), natomiast średnia wartość hospitalizacji związanej z rozliczeniem grupy JGP: G42 wynosi 11847,48 PLN	██████████ (4 podania 1 x w tygodniu – całkowity czas trwania terapii)
Koszt cyklu	██████████ PLN ² / ██████████ PLN ¹		
Koszt 3 cykli	██████████ PLN ²		
Koszt miesięcznej terapii	██████████ PLN ¹		
Koszt 3 miesięcznej terapii	██████████ PLN ¹		
Koszt rocznej terapii	██████████ PLN ¹		

Źródło danych kosztowych (ceny nie uwzględniają RSS):

¹ Cena zbytu netto i koszt stosowania z AWA nr AOTM-OT-4351-19/2014.

² Koszt przedstawiony w opracowaniu nr OT.422.13.2017.

³ Koszt przedstawiony w zleceniu MZ

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

Dane przedstawiane przez eksperta klinicznego (Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej) odnoszą się do pediatrycznej populacji pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną i uniemożliwiają przeprowadzenie oszacowania liczebności pełnej populacji pacjentów (dorosłych i pediatrycznych).

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej, odstąpiono od oszacowania wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją produktu Mabthera we wnioskowanym wskazaniu.

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

Na potrzeby niniejszego opracowania wykorzystano strategię i wyniki wyszukiwania zamieszczone w opracowaniu Nr: OT.422.13.2017 („Nplate (romiplostym) we wskazaniu: pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ICD10: D69.3) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych”), aktualizację strategii wyszukiwania przeprowadzono w dniu 31 sierpnia 2018 r. Do przeglądu włączono tylko publikacje w języku angielskim i polskim. W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych i w/w stron internetowych odnaleziono 3 dokumenty opublikowane przez polskie i zagraniczne organizacje, opisujących aktualne standardy postępowania w terapii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.

W wszystkich publikacjach, Mabthera (rituximab) jest rekomendowana do stosowania w co najmniej II linii leczenia u pacjentów stwierdzoną opornością na aktywne leczenie standardowe i leczenie ratunkowe. W leczeniu II linii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej wytyczne wymieniają wśród technologii lekowych również leki z grupy agonistów TPO-R.: Revolade (eltrombopag) i Nplate (romiplostym).

Tabela 12. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenie pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHIT), 2010	<p>Zgodnie z wytycznymi PTH głównym celem leczenia ITP jest ochrona chorego przed niebezpiecznymi krwawieniami poprzez uzyskanie hemostatycznie sprawnej liczby płytek krwi, przy jak najmniejszej toksyczności leczenia. Terapia ITP powinna być prowadzona w sposób zapewniający pacjentowi normalną jakość życia oraz aktywność zawodową. Zgodnie z zaleceniami PTH do leczenia kwalifikuje się pacjentów, u których liczba płytek krwi spadła $<30 \text{ tys./mm}^3$ i/lub u których wystąpiły objawy skazy krwotocznej. Chorzy z liczbą płytek $>50 \text{ tys./mm}^3$ zwykle nie wymagają leczenia, z wyjątkiem pacjentów, u których występują inne okoliczności zwiększające ryzyko krwawień, takie jak: zaburzenia czynności płytek krwi i/lub inne defekty hemostazy, urazy, zabiegi chirurgiczne, konieczność stosowania antykoagulantów lub leków przeciwplatek, zawód lub styl życia predysponujący do urazu.</p> <p>Wybór leczenia powinien być zindywidualizowany i uzależniony od wielu czynników, w tym od objawów przedmiotowych i podmiotowych. U pacjentów bez wskazań nagłych leczeniem pierwszego wyboru są GKS. W ramach terapii GKS stosuje się: prednizon, deksametazon lub metyloprednizolon. Pozostałe opcje terapeutyczne, takie jak: IVIG, IV anty-D, stosowane są w przypadku przeciwwskazań, nietolerancji lub braku skuteczności GKS. Do leczenia II linii kwalifikują się pacjenci, u których postępowanie I linii nie doprowadziło do trwałego zwiększenia liczby płytek krwi. W ramach terapii II linii stosuje się leczenie chirurgiczne (splenektomia) lub leczenie farmakologiczne. PTH w ramach leczenia farmakologicznego zaleca stosowanie agonistów TPO-R (eltrombopag, romiplostym) ze względu na potwierdzoną w kontrolowanych badaniach klinicznych skuteczność kliniczną. Przewlekła terapia agonistami TPO-R zapewnia utrzymanie odpowiedzi na leczenie, a także umożliwia redukcję lub przerwanie terapii dodatkowych ITP. Jako ograniczenie terapii agonistami TPO-R PTH wskazało nawroty małopłytkowości po zaprzestaniu terapii. W ramach terapii II linii PTH zaleca także stosowanie rytuksymabu, z zastrzeżeniem, że jego skuteczność kliniczna dotychczas nie została potwierdzona w kontrolowanych badaniach klinicznych, niemniej jednak wyniki licznych badań niekontrolowanych wskazują na jego przydatność w leczeniu ITP. Pozostałe opcje terapeutyczne, tj. leki immunosupresyjne: mykofenolan mofetilu, cyklofosfamid, azatiopryna, mogą być stosowane jedynie w przypadku braku skuteczności innych form terapii ITP. W ramach leczenia ratunkowego stosuje się wysokie dawki GKS w terapii skojarzonej z IVIG, transfuzję płytek krwi a także: anty-D, alkaloidy Vinca, leki antyfibrynolityczne w skojarzeniu z terapią I linii, splenektomię lub koncentrat rekombinowanego czynnika VIIa.</p>
Świat	International Consensus Report (ICR), 2010	<p>Leczenie powinno być zawsze dostosowywane do indywidualnego pacjenta. W ramach leczenia I linii wytyczne zalecają stosowanie GKS (prednizon, metyloprednizolon, deksametazon, IVIG oraz IV anty-D) Niepowodzenie terapii I linii stanowi wskazanie do zastosowania leczenia drugoliniowego, opcjami preferowanymi są: splenektomia (leczenie chirurgiczne), a u pacjentów z przeciwwskazaniami do zabiegu rekomendowane jest zastosowanie azatiopryny, cyklosporyny A, cyklofosfamidu, danazolu, dapson, rytuksymabu, mykofenolanu mofetilu, alkaloidów vinca, a także agonistów TPO-R (eltrombopag, romiplostym). W III linii leczenia, po nieskuteczności splenektomii wytyczne zagraniczne rekomendują stosowanie</p>

		skojarzonej chemioterapii, Campath-1H, agonistów TPO-R (eltrombopag, romiplostym) lub przeprowadzenie przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.
USA	The American Society of Hematology (ASH), 2011	W ramach leczenia I linii wytyczne zalecają stosowanie GKS, IVIG oraz IV anty-D (w przypadku przeciwwskazań do stosowania GKS). Splenektomia Po niepowodzeniu terapią GKS rekomendowany jest zabieg splenektomii oraz leczenie farmakologiczne z zastosowaniem agonistów TPO-R (eltrombopag, romiplostym) lub rytuksymabu.

Tabela 13. Opinia eksperta – interwencje obecnie stosowane w Polsce

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej)
Interwencje stosowane obecnie	Rituximab, Eltrombopag, Romiplostim, leki immunosupresyjne (MMF), Splenektomia (stosowana coraz rzadziej)
Interwencje najtańsze	Splenektomia (rzadko stosowana)
Interwencje najskuteczniejsze	Skuteczność rituximabu i agonistów trombopoetyny (Eltrombopag, Romiplostim) jest porównywalna: z trwałym odsetkiem odpowiedzi ok. 40-50%. Powyższe metody (wymienione w punkcie 3) różnią się profilem działań niepożądanych, kosztami oraz sposobem stosowania u pacjenta.
Interwencje rekomendowane	Rituximab

Wybór technologii alternatywnej

Wskazane w wytycznych oraz przez eksperta technologie zalecane w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, tj. leczenie operacyjne - splenektomia, eltrombopag i romiplostim są z wyjątkiem romiplostimu technologiami aktualnie refundowanymi. Zgodnie z ustawową definicją, ratunkowy dostęp do technologii lekowych jest zasadny jeśli: „zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych”. W związku z powyższym, technologią alternatywną dla rytuximabu jest romiplostim.

12. Opinie ekspertów

Wystąpiono z prośbą o opinię do 7 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano opinię od prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej).

Przedstawione w niniejszym opracowaniu opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 14. Opinie ekspertów

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej)
Rokowanie	Rokowanie co do wyleczenia postaci opornej wynosi około 40-50% dla każdej stosowanej metody. Rokowanie co do przeżycia jest dobre, jednak ze względu na: ryzyko krwawień samoistnych oraz występujących po banalnych urazach, ryzyko krwawień z układu rodowego, moczowego i pokarmowego – w efekcie ryzyko niedokrwistości, konieczność ograniczenia aktywności fizycznej – samoistna plamica małopłytkowa, zwłaszcza w postaci przewlekłej – doprowadza do obniżenia jakości życia, częściowej niezdolności do pracy (zwłaszcza w zawodach wymagających wysiłku fizycznego) i przewlekłego cierpienia. W skrajnych sytuacjach może doprowadzić do krwawienia do centralnego układu nerwowego lub masywnego krwawienia (np. z przewodu pokarmowego), które mogą stać się bezpośrednim zagrożeniem życia.
Najbardziej dotkliwe konsekwencje choroby	Ryzyko krwawień samoistnych oraz występujących po banalnych urazach. Ryzyko krwawień z układu rodowego, moczowego i pokarmowego – w efekcie ryzyko niedokrwistości. Konieczność ograniczenia aktywności fizycznej.

13. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

- Arai 2018** Arai et al. Comparison of up-front treatments for newly diagnosed immune thrombocytopenia -a systematic review and network meta-analysis. *Haematologica* 2018 Volume 103(1):163-171
- Liang 2012** Liang et al. Rituximab for children with immune thrombocytopenia: A systematic review. *PLoS ONE*. 2012; 7(5); e36698;
- Dai 2015** Dai 2015 et al. Efficacy of standard dose rituximab for refractory idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2015; 19: 2379-2383

Rekomendacje kliniczne

- ASH 2011** The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21325604>
- ICR 2010** International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia, *Blood* 2010, 115: 168-186, <http://www.bloodjournal.org/content/115/2/168.short?sso-checked=true>
- PTHIT 2010** Zawilska K, Podolak-Dawidziak M, Chojnowski K, i in. Wytyczne PTH. Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2010; 120

Pozostałe publikacje

- ChPL Mabthera** Charakterystyka Produktu Leczniczego Mabthera <http://www.ema.europa.eu/ema/> (dostęp 20.08.2018)
- Opracowanie Nr OT.422.13.2017** Nr: OT.422.13.2017 - „Nplate (romiplostim) we wskazaniu: pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ICD10: D69.3) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych”
- Obwieszczenie MZ z dnia 2018-08-29** Wykaz leków refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2018-09-01

14. Załączniki

1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 23.08.2018)

#13	Search (((("Rituximab"[Mesh]) OR rituximab[Title/Abstract]) OR Mabthera[Title/Abstract]) OR IDEC C2B8[Title/Abstract]) AND (((((((("Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh]) OR Idiopathic Thrombocytopenic Purpura[Title/Abstract]) OR Purpura, Idiopathic Thrombocytopenic[Title/Abstract]) OR Thrombocytopenic Purpura, Idiopathic[Title/Abstract]) OR Immune Thrombocytopenic Purpura[Title/Abstract]) OR Immune Thrombocytopenia[Title/Abstract]) OR Werlhof Disease[Title/Abstract]) OR Autoimmune Thrombocytopenia[Title/Abstract]) OR Autoimmune Thrombocytopenic Purpura[Title/Abstract]))	625
#12	Search (((((((("Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh]) OR Idiopathic Thrombocytopenic Purpura[Title/Abstract]) OR Purpura, Idiopathic Thrombocytopenic[Title/Abstract]) OR Thrombocytopenic Purpura, Idiopathic[Title/Abstract]) OR Immune Thrombocytopenic Purpura[Title/Abstract]) OR Immune Thrombocytopenia[Title/Abstract]) OR Werlhof Disease[Title/Abstract]) OR Autoimmune Thrombocytopenia[Title/Abstract]) OR Autoimmune Thrombocytopenic Purpura[Title/Abstract]))	10852
#11	Search (((("Rituximab"[Mesh]) OR rituximab[Title/Abstract]) OR Mabthera[Title/Abstract]) OR IDEC C2B8[Title/Abstract])	19740
#10	Search IDEC C2B8[Title/Abstract]	54
#9	Search Mabthera[Title/Abstract]	170
#8	Search rituximab[Title/Abstract]	17523
#7	Search "Rituximab"[Mesh]	11917

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 23.08.2018)

1	exp rituximab/	66196
2	rituximab.ab,kw,ti.	37727
3	Mabthera.ab,kw,ti.	352
4	IDEC C2B8.ab,kw,ti.	59
5	1 or 2 or 3 or 4	68158
6	exp idiopathic thrombocytopenic purpura/	12568
7	idiopathic thrombocytopenic purpura.ab,kw,ti.	5244
8	immune thrombocytopenic purpura.ab,kw,ti.	2736
9	immune thrombocytopenia.ab,kw,ti.	4869
10	Werlhof Disease.ab,kw,ti.	7
11	Autoimmune Thrombocytopenia.ab,kw,ti.	972
12	autoimmune thrombocytopenic purpura.ab,kw,ti.	507
13	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	17569
14	5 and 13	2295

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 23.08.2018)

1	Mesh descriptor: [Rituximab] explode all trees	900
2	(„rituximab“):ab,kw,ti.	3375
3	(Mabthera):ab,kw,ti.	75
4	(IDEC C2B8):ab,kw,ti.	6
5	1 or 2 or 3 or 4	3378
6	Mesh descriptor: [Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic] explode all trees	223
7	(„idiopathic thrombocytopenic purpura“):ab,kw,ti.	383
8	(„immune thrombocytopenic purpura“):ab,kw,ti.	106
9	(„immune thrombocytopenia“):ab,kw,ti.	312
10	(„Werlhof Disease“):ab,kw,ti.	0
11	(autoimmune thrombocytopenia):ab,kw,ti.	125
12	(„autoimmune thrombocytopenic purpura“):ab,kw,ti.	10
13	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	713
14	5 and 13	79

2. Diagram selekcji badań

