



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**MabThera (rituximab)**  
we wskazaniu  
**niedokrwistość autoimmunohemolityczna**  
**z obecnością przeciwciał typu zimnego (ICD-10: D59.1)**  
Opracowanie w sprawie zasadności  
finansowania ze środków publicznych

Nr: OT.422.98.2019

Data ukończenia: 20 listopada 2019 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Roche Polska Sp. z o.o.).

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AE</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>ASH</b>	American Society of Hematology
<b>ATC</b>	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>b.d.</b>	brak danych
<b>BSH</b>	British Society for Haematology
<b>CAD</b>	miedokrwistość autoimmunohemolityczna z z obecnością przeciwciał typu zimnego (ang. cold agglutinin disease, CAD, choroba zimnych aglutynin)
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CR</b>	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>EAN</b>	europejski kod towarowy (ang. european article number)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>ESMO</b>	ang. European Society for Medical Oncology
<b>FDA</b>	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
<b>IFN-α</b>	interferon alfa
<b>IS</b>	wynik istotny statystycznie (ang. Statistically Significant)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KPS</b>	skala Karnofsky'ego
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. –Prawo farmaceutyczne (Dz. U. Z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>n</b>	liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>N</b>	liczebność grupy
<b>NCCN</b>	ang. National Comprehensive Cancer Network
<b>NCI</b>	ang. National Cancer Institute
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NS</b>	wynik nieistotny statystycznie (ang. Statistically Insignificant)
<b>ORR</b>	obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ang. objective response rate)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>PD</b>	choroba postępująca (ang. progressive disease)

<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival)
<b>PICO</b>	schemat: Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne (ang. Population, Intervention, Comparator, Outcome)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PR</b>	odpowiedź częściowa (ang. partial response)
<b>RCT</b>	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją(ang.randomized controlled trial)
<b>RTX</b>	rytuksymab
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RP/RK</b>	Rada Przejrzystości/Rada Konsultacyjna
<b>RSS</b>	instrument podziału ryzyka (ang. risk schering scheme)
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art.2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TK / TKI</b>	inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine-kinase inhibitor)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510)

## Spis treści

Wykaz wybranych skrótów .....	3
Spis treści .....	5
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Podsumowanie .....</b>	<b>7</b>
<b>3. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
<b>4. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
4.1 Problem zdrowotny.....	10
4.2 Technologia wnioskowana .....	11
4.2.1 Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	11
4.2.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	12
<b>5. Istotność stanu klinicznego .....</b>	<b>13</b>
<b>6. Skuteczność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>14</b>
6.1 Przegląd Agencji .....	14
6.1.1 Opis metodyki przeglądu .....	14
6.1.2 Opis badań włączonych do przeglądu .....	15
6.1.3 Ograniczenia i jakość badań.....	15
6.2 Wyniki badań włączonych do przeglądu .....	16
6.2.1 Analiza skuteczności .....	16
6.2.2 Bezpieczeństwo stosowania.....	17
6.2.3 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	18
<b>7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....</b>	<b>20</b>
<b>8. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>21</b>
<b>9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>23</b>
<b>10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania .....</b>	<b>24</b>
<b>11. Piśmiennictwo .....</b>	<b>26</b>
<b>12. Załączniki.....</b>	<b>27</b>
13.1 Strategie wyszukiwania publikacji .....	27

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

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

29.10.2019 r., PLD.46434.1879.2019.3.AK

---

Wnioskowana technologia:

Produkt leczniczy:

- MabThera (rituximab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml (4 fiołki à 500 mg),

Wnioskowane wskazanie:

- Niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu zimnego (ICD-10: D59.1)
- 

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. z 2000 r. nr 114 poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. nr 98 poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
  - art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
- 

Wartość netto wnioskowanej terapii:

- XXXXXXXXXX
-

## 2. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego MabThera (rituximab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml (4 fiołki à 500 mg) we wskazaniu niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu zimnego (ICD-10: D59.1) Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach. Technologia lekowa, o której mowa powyżej, nie była dotychczas oceniana przez Agencję w omawianym wskazaniu.

### Problem zdrowotny

Niedokrwistość autoimmunohemolityczna z z obecnością przeciwciał typu zimnego (*ang. cold agglutinin disease, CAD, choroba zimnych aglutynin*) należy do grupy rzadkich niedokrwistości. Jej mechanizm polega na produkowaniu przez organizm ludzki przeciwciał skierowanych przeciwko własnym krwinkom czerwonym. Przeciwciała (aglutyniny) powodują uszkodzenie krwinki czerwonej, jej rozpad (hemolizję) i w konsekwencji niedokrwistość.

Choroba zimnych aglutynin stanowi 15% przypadków autoimmunohemolitycznej niedokrwistości. Zapadalność wynosi około 1 mln na rok. Szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę.

CAD charakteryzuje się zróżnicowanym przebiegiem klinicznym: od schorzenia przejmującego, samoograniczającego się, o dobrym rokowaniu, którego leczenie opiera się przede wszystkim na unikaniu ochłodzenia organizmu, noszenia ciepłej odzieży i suplementacji kwasu foliowego do postaci ciężkich, wymagających leczenia immunochemioterapią.

### Istotność stanu klinicznego

W opinii eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję, skutki następstw choroby, której dotyczy zlecenie MZ obejmują: przedwczesny, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekłą chorobę oraz obniżenie jakości życia. Szczegóły dotyczące wpływu na jakość życia pacjentów przedstawiono w rozdz. 5. niniejszego opracowania.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 2 badania prospektywne (Berentsen 2004 i Schollkopf 2006) oraz 1 badanie retrospektywne (Berendsen 2006) odnoszące się do zastosowania rytuksymabu w leczeniu przewlekłej choroby zimnych aglutynin.

#### Berentsen 2004

Do badania włączono 27 pacjentów z CAD, u których zastosowano 37 cykli leczenia. Zgodnie z wynikami 14 z 27 osób odpowiedziało na leczenie po 1 cyklu RTX, 6 z 10 pacjentów odpowiedziało po leczeniu kolejnym cyklem RTX lub RTX+INF. Łącznie pacjenci po 20 z 37 cykli uzyskali ogólną odpowiedź na leczenie na poziomie 54%, w tym 1 CR i 19 PR. Wszyscy respondenci obserwowani przez ponad 12 miesięcy mieli nawroty, z wyjątkiem jednego, który miał PR po 28 miesiącach. Jedyny pacjent, który osiągnął CR, zachował remisję przez 42 miesiące.

#### Schollkopf 2006

W badaniu uczestniczyło 20 pacjentów. Na leczenie RTX odpowiedziało 9 (45%) pacjentów, w tym 1 uzyskał CR i 8 uzyskało PR. 6/9 pacjentów miało nawrót choroby po 48 tygodniach obserwacji. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 6,5 miesiąca (zakres 2-10 miesięcy). Jeden z pacjent z PR jest nadal w remisji (październik 2004 r.). Pozostali dwaj pacjenci z PR mieli nawrót 14 miesięcy po wykazaniu odpowiedzi.

#### Berentsen 2006

Celem badania było zebranie kompleksowych i precyzyjnych danych na temat epidemiologii, cech klinicznych i patologicznych oraz leczenia pacjentów z CAD. Przeprowadzone retrospektywne badanie populacyjne obejmowało 86 pacjentów z CAD w Norwegii.

23 pacjentów nie otrzymywało leczenia farmakologicznego. Pozostałych 63 (73%) otrzymało od 1 do 8 cykli spośród różnych terapii. Na leczenie rytuksymabem w monoterapii lub w skojarzeniu odpowiedziało 31 pacjentów (tj. 60% leczonych RTX).

## **Bezpieczeństwo stosowania**

### Berentsen 2004

Podczas stosowania rytuksymabu nie wystąpiły żadne poważne zdarzenia niepożądane związane z infuzją. Toksyczność hematologiczna związaną ze stosowaniem RTX zaobserwowano u 1 pacjenta. Podczas terapii IFN odnotowaliśmy u 4 pacjentów objawy grypopodobne i toksyczność hematologiczną 1 stopnia u 2 pacjentów i 2 stopnia u 1 pacjenta. Dwóch pacjentów bez odpowiedzi na leczenie, którzy byli leczeni rytuksymabem w monoterapii, zmarło z powodu niepowiązanych chorób, odpowiednio po 12 i 4 miesiącach.

### Schollkopf 2006

Leczenie rytuksymabem było dobrze tolerowane. Nie zaobserwowano poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją. Ośmiu pacjentów zgłosiło objawy, takie jak gorączka, kaszel, ból głowy, nudności, biegunka, dreszcze lub zawroty głowy, które ustąpiły samoistnie we wszystkich przypadkach.

### **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.

Dr n. med. Małgorzata Całbecka, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie hematologii, relacje określiła jako wysoką. „Skuteczność jest b. wysoka, obserwana po pierwszym podaniu leku.”

### **Konkurencyjność cenowa**

Zgodnie ze złożonym wnioskiem koszt jednego miesiąca (4 fiołki po 50 ml, 10 mg/ml, dawkowanie 375 mg/m<sup>2</sup>) terapii lekiem MabThera (4 fiołki po 50 ml, 10 mg/ml) wyniesie ██████████ zł brutto.

Na podstawie aktualnej listy refundacyjnej można oszacować, że koszt dla NFZ 4 fiołek po 50 ml, 10 mg/ml leku MabThera wynosi 12 089,80 zł, a koszt takich samych opakowań najtańszego odpowiednika, leku Riximyo, wynosi 10 875,08 zł. Powyższe oszacowania nie uwzględniają ewentualnych RSS.

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

Koszty NFZ oszacowane na podstawie złożonego wniosku wynoszą ██████████. Te same koszty oszacowane na podstawie listy refundacyjnej wynoszą odpowiednio 1,21 mln zł dla leku MabThera oraz 1,09 mln zł dla leku Riximyo. Powyższe oszacowania nie uwzględniają ewentualnych RSS.

### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania**

Na podstawie wytycznych klinicznych stwierdzono, że brak jest alternatywnej, aktywnej terapii dla stosowania rytuksymabu po wykorzystaniu refundowanych opcji terapeutycznych.



### 3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 29.10.2019 r., znak PLD.46434.1879.2019.3.AK (data wpływu do AOTMiT 29.10.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- MabThera (rituximab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml (4 fiołki à 500 mg)

we wskazaniu niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciała typu zimnego (ICD-10: D59.1)

Produkt leczniczy MabThera nie był oceniany w Agencji w omawianym wskazaniu.

Zgodnie ze zleceniem MZ, wnioskowana terapia dotyczy pacjenta leczonego steroidami (pulsy metyloprednizolonu w łącznej dawce 2 g, deksametazon 40 mg/4 dni, prednizon 60 mg/dobę); cyklofosfamidem 150 mg/dobę.

## 4. Problem decyzyjny

### 4.1 Problem zdrowotny

#### Definicja problemu zdrowotnego

ICD-10: D59.1 – niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu zimnego

Niedokrwistość autoimmunohemolityczna z z obecnością przeciwciał typu zimnego (*ang. cold agglutinin disease, CAD, choroba zimnych aglutynin*) należy do grupy rzadkich niedokrwistości. Jej mechanizm polega na produkowaniu przez organizm ludzki przeciwciał skierowanych przeciwko własnym krwinkom czerwonym. Przeciwciała (aglutyniny) powodują uszkodzenie krwinki czerwonej, jej rozpad (hemolizję) i w konsekwencji niedokrwistość.

Źródło: Szczeklik 2018

#### Epidemiologia

Choroba zimnych aglutynin stanowi 15% przypadków autoimmunohemolitycznej niedokrwistości. Zapadalność wynosi około 1 mln na rok. Szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę. CAD występuje 2 razy częściej u kobiet.

Źródło: Szczeklik 2018

#### Etiologia i patogenez

Przeciwciała typu zimnego skierowane przeciwko erytrocytom należą do klasy IGM (rzadko IgA) i mają duże powinowactwo do dopełniacza. Mogą być monoklonalne (znacznie częstsze u dorosłych, w większości w przebiegu nowotworów limfoproliferacyjnym (około 50% przypadków w chłoniaku limfoplazmocytowym), a także w przewlekłej białaczce limfocytowej, chłoniakach nie-Hodkina) lub poliklonalne (m. in. w mononukleozie zakaźnej lub zapaleniu płuc wywołanym przez *Mycoplasma pneumoniae*; w obu chorobach powstają prawie zawsze, ale bardzo rzadko wywołują objawy, przeważają u dzieci i młodych dorosłych, najczęściej łagodny przebieg z samoistną remisją). Przeciwciała aktywują dopełniacz, co prowadzi przede wszystkim do wychwytu erytrocytów opłaszczonych C3b przez makrofagi wątrobowe (hemoliza pozanaczyniowa), w mniejszym stopniu zachodzi hemoliza wewnątrznaczyniowa. Przeciwciała wykazują największą aktywność w temp. 4°C, dlatego hemolizę nasila ekspozycja na zimno.

Źródło: Szczeklik 2018

#### Obraz kliniczny

1. Objawy typowe dla niedokrwistości hemolitycznej. Zaostrzenia hemolizy są powodowane przez zakażenie, gorączkę, uraz lub operację.
2. Objawy charakterystyczne dla niedokrwistości z przeciwciałami typu zimnego:
  - objawy towarzyszące chłoniakowi lub zakażeniom
  - objawy aglutynacji erytrocytów – akryjanoza (purpurowe zabarwienie) koniuszka nosa i uszu, dalszych części palców i palucha (nasilenie aż do owrzodzeń skóry), siność siatkowata, ból i dyskomfort przy połykaniu zimnych pokarmów i napojów. Napadowa zimna hemoglobinuria (objawy występują w ciągu kilku minut lub godzin po ekspozycji na zimno): ból pleców, kończyn dolnych, brzucha, dreszcze i gorączka, czerwony lub czerwono-brązowy kolor pierwszego oddawanego moczu. Wywołane przez ekspozycję na zimno objawy ustępują po ogrzaniu.
3. Podstawowe objawy przedmiotowe to niewielkiego stopnia żółtaczka i powiększenie śledziony.

Źródło: Szczeklik 2018

#### Przebieg naturalny

CAD charakteryzuje się zróżnicowanym przebiegiem klinicznym: od schorzenia przejściowego, samoograniczającego się, o dobrym rokowaniu, którego leczenie opiera się przede wszystkim na unikaniu ochłodzenia organizmu, noszenia ciepłej odzieży i suplementacji kwasu foliowego do postaci ciężkich, wymagających leczenia immunochemioterapią.

Źródło: Budziszewska 2017

## Rozpoznanie i rokowanie

Charakterystyczne dla choroby zimnych aglutynin przy rozpoznaniu: dodatni bezpośredni test antyglobulinowy (z przeciwciałami IgM anti-C3d), widoczna aglutynacja krwinek w rozmazie, zwiększona MCV (rzekoma makrocytoza spowodowana obecnością agregatów erytrocytowych), zmniejszone stężenie składowych dopełniacza C3 i C4 w osoczu, badania w kierunku obecności białka monoklonalnego; napadowa zimna hemoglobinuria: dodatni bezpośredni test antyglobulinowy z C3d na erytrocytach, dodatni test Donatha i Landsteinerja.

Leczenie tego typu niedokrwistości zależy od ciężkości objawów, serologicznej charakterystyki przeciwciał i rodzaju choroby podstawowej. Postać wtórna przewlekła, na tle chorób limfoproliferacyjnych nie wymaga specyficznego leczenia tylko terapii związanej z chorobą podstawową, a postać przemijająca na tle zakażeń zwykle ma charakter samoograniczający się i nie wymaga leczenia. Nasilenie hemolizy następuje po ekspozycji na zimno. Przez wiele miesięcy, a nawet lat niedokrwistość nie jest na tyle głęboka aby wymagała bardziej intensywnego leczenia. W większości przypadków po okresie nasilenia hemolizy następuje samoistna poprawa, niekiedy jednak wymaga ona leczenia.

Źródło: Szczeklik 2018, Budziszewska 2010

## 4.2 Technologia wnioskowana

### 4.2.1 Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	MabThera, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 50ml, kod EAN 5909990418824
<b>Kod ATC</b>	L01XC02 – leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
<b>Substancja czynna</b>	rytuksymab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu zimnego (ICD-10: D59.1)
<b>Dawkowanie</b>	375 mg/m <sup>2</sup>
<b>Droga podania</b>	dożylna
<b>Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia</b>	1 miesiąc
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w >95% przypadków wszystkich chłoniaków nieziarniczych (NHL) z komórek B. Antygen CD20 występuje zarówno na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest złączany z jej powierzchnią. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała. Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcy, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.

#### Dodatkowe uwagi:

Zgodnie ze zleceniem MZ, wnioskowana terapia dotyczy pacjenta leczonego steroidami (pulsz metyloprednizolonu w łącznej dawce 2g, deksametazon 40 mg/4 dni, prednizon 60 mg/dobę); cyklofosfamidem 150 mg/dobę.

Źródło: ChPL MabThera, zlecenie MZ

#### 4.2.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Pierwsze dopuszczenie do obrotu: 2 czerwca 1998 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 czerwca 2008
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt MabThera stosuje się u dorosłych w następujących wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"><li>• Chłoniaki nieziarnicze;</li><li>• Przewlekła białaczka limfocytowa;</li><li>• Reumatoidalne zapalenie stawów;</li><li>• Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń;</li><li>• Pęcherzyca zwykła.</li></ul>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest do przekładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu.

Źródło: ChPL MabThera.

## 5. Istotność stanu klinicznego

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

### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

**Tabela 3. Istotność wnioskowanej technologii medycznej**

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Dr n. med. Małgorzata Całbecka Konsultant Wojewódzka w dziedzinie hematologii
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	x

**Tabela 4. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia<sup>1</sup>**

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Dr n. med. Małgorzata Całbecka Konsultant Wojewódzka w dziedzinie hematologii
Przedwczesny zgon	
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	
Niezdolność do pracy	x
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x
Obniżenie jakości życia	x

### Jakość życia pacjentów przed leczeniem

**Tabela 5. Jakość życia pacjentów przed leczeniem**

Stan pacjenta	Dr n. med. Małgorzata Całbecka Konsultant Wojewódzka w dziedzinie hematologii
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności
Ból / dyskomfort	Umiarkowany ból lub dyskomfort
Niepokój / przygnębienie	Umiarkowany niepokój lub przygnębienie

### Jakość życia pacjentów po leczeniu

**Tabela 6. Jakość życia pacjentów po leczeniu**

Stan pacjenta	Dr n. med. Małgorzata Całbecka Konsultant Wojewódzka w dziedzinie hematologii
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności
Ból / dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu
Niepokój / przygnębienie	Brak niepokoju lub przygnębienia

<sup>1</sup>Wg Ustawy o świadczeniach

## 6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

### 6.1 Przegląd Agencji

#### 6.1.1 Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących zastosowania rytuksymabu w leczeniu niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu zimnego dokonano przeszukiwania w bazach informacji medycznej *The Cochrane Library*, Embase via Ovid i Medline via PubMed. Przeszukiwano też referencje bibliograficzne w odnalezionych publikacjach. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 13.11.2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13. *Załączniki*.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

**Populacja:** Osoby dorosłe (wiek  $\geq 18$  lat) niedokrwistością autoimmunohemolityczną z obecnością przeciwciał typu zimnego (choroba zimnych aglutynin)

**Interwencja:** rytuksymab

**Komparator:** brak

**Punkty końcowe:** wykluczano badania, w których dostępne były jedynie wyniki badań laboratoryjnych

**Typ badań:**

- badania wtórne – przeglądy systematyczne RCT z metaanalizą lub bez,
- badania pierwotne – RCT, *quasi*-RCT, badanie kliniczno-kontrolne, badania obserwacyjne, wykluczano badania typu opis przypadku lub serii przypadków

**Inne:** włączano badania opublikowane w jęz. polskim i angielskim, opublikowane w postaci pełnego tekstu (wykluczano publikacje dostępne jedynie w formie abstraktu/posteru lub gdy nie był dostępny abstrakt)

Ograniczeniem niniejszego opracowania jest to, że wyszukiwania i selekcji abstraktów dokonała tylko jedna osoba.

Odnaleziono 2 badania prospektywne (Berentsen 2004 i Schollkopf 2006) oraz 1 badanie retrospektywne (Berendsen 2006) odnoszące się do zastosowania rytuksymabu w leczeniu przewlekłej choroby zimnych aglutynin.

### 6.1.2 Opis badań włączonych do przeglądu

Tabela 7. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Badanie <b>Berentsen 2004</b> <u>Źródło finansowania:</u> Roche Norge AS</p>	<p>Badanie prospektywne, wieloośrodkowe (10 ośrodków), badanie fazy II, jednoramienne <b>Czas trwania badania:</b> 1.10.2001 – 1.05.2003 <b>Interwencja:</b> rytuksymab (RTX) w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8, 15 i 22 dnia. Pacjentom, którzy nie odpowiedzieli w ciągu 3 miesięcy lub którzy mieli nawroty w okresie badania, proponowano leczenie drugą linią z zastosowaniem kombinacji rytuksymabu i IFN. <b>Okres obserwacji:</b> 6 miesięcy <b>Liczba pacjentów:</b> N=27</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek ≥18 lat;</li> <li>Zdiagnozowane pierwotne CAD (ang. cold agglutinin disease);</li> <li>obecność klonalnej limfoproliferacji fenotypu CD20, potwierdzonej badaniem surowicy i szpiku kostnego;</li> <li>objawy kliniczne wymagające leczenia (np. anemia lub objawy podobne do Raynauda);</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wtórne CAD;</li> <li>liczba limfocytów we krwi wyższa niż 50 x 10<sup>9</sup>/L;</li> <li>inny niż limfatyczny nowotwór złośliwy;</li> <li>przeciwwskazania do leczenia rytuksymabem;</li> <li>ciężka choroba inna niż CAD;</li> <li>niezdolność do współpracy.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>całkowita odpowiedź na leczenie (CR);</li> <li>częściowa odpowiedź na leczenie (PR);</li> <li>czas do uzyskania odpowiedzi.</li> <li>Zmiana poziomu Hgb</li> </ul>
<p>Badanie: <b>Schollkopf 2006</b> <u>Źródło finansowania:</u> Roche, Denmark and by Olga Bryde Nielsens Foundation.</p>	<p>Badanie prospektywne, wieloośrodkowe <b>Interwencja:</b> rytuksymab (RTX) w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. 4 wlewy co tydzień, przez 4 tygodnie <b>Okres obserwacji:</b> 48 tygodni <b>Czas trwania badania:</b> Październik 2002 - kwiecień 2003 <b>Liczba pacjentów:</b> N=20</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek powyżej 18 lat;</li> <li>kliniczne i biochemiczne objawy anemii hemolitycznej</li> <li>miano przeciwciał zimnych aglutynin 64 lub więcej;</li> <li>odpowiednie wyniki bezpośredniego testu antyglobulinowego.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>stan sprawności wyższy niż 2;</li> <li>wcześniejsze leczenie rytuksymabem;</li> <li>przeciwwskazania do leczenia rytuksymabem;</li> <li>inne leczenie przeciwnowotworowe, oprócz prednizolu do 14 dni przed włączeniem;</li> <li>inne ciężkie choroby, w tym nowotwory;</li> <li>czynne zakażenia wymagające leczenia antybiotykami;</li> <li>ciąża, karmienie piersią.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>całkowita odpowiedź na leczenie (CR);</li> <li>częściowa odpowiedź na leczenie (PR).</li> <li>czas do uzyskania odpowiedzi.</li> <li>Zmiana poziomu Hgb</li> </ul>
<p>Badanie: <b>Berentsen 2006</b> <u>Źródło finansowania:</u> brak danych.</p>	<p>Badanie retrospektywne, wieloośrodkowe. Celem badania było zebranie kompleksowych danych na temat pacjentów z CAD z Norwegii <b>Czas trwania badania:</b> Styczeń-czerwiec 2005 <b>Liczba pacjentów:</b> N=86</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdiagnozowane CAD, definiowane jako przewlekła hemoliza, miano przeciwciał zimnych aglutynin 64 lub więcej w 4<sup>o</sup>, odpowiednie wyniki bezpośredniego testu antyglobulinowego.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wtórne CAD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>całkowita odpowiedź na leczenie (CR)</li> <li>częściowa odpowiedź na leczenie (PR)</li> <li>zmiany biochemiczne</li> </ul>

### 6.1.3 Ograniczenia i jakość badań

- Nie odnaleziono badań porównawczych z innym aktywnym leczeniem. Publikacje Berentsen 2004 i Schollkopf 2006 opisywały badania jednoramienne.
- Nie odnaleziono dowodów z najwyższego poziomu wiarygodności, brak randomizowanych badań klinicznych dla pacjentów z CAD.
- Mała liczebność grup leczonych RTX;
- Brak opisu dawkowania w publikacji Berentsen 2006;

## 6.2 Wyniki badań włączonych do przeglądu

### 6.2.1 Analiza skuteczności

#### Berentsen 2004

Do badania włączono 27 pacjentów z CAD, u których zastosowano 37 cykli leczenia. Średnia wieku wyniosła 71 lat (zakres 51 – 91). Przed leczeniem RTX 12 osób nie było leczonych. Pozostali otrzymywali kortykosteroidy, leki alkilujące, analogi puryn lub splenektomie.

Zgodnie z wynikami 14 z 27 osób odpowiedziało na leczenie po 1 cyklu RTX, 6 z 10 pacjentów odpowiedziało po leczeniu kolejnym cyklem RTX lub RTX+INF. Łącznie pacjenci po 20 z 37 cykli uzyskali ogólną odpowiedź na leczenie na poziomie 54%, w tym 1 CR i 19 PR. Pacjenci osiągnęli medianę wzrostu poziomu hemoglobiny o 40 g/l (4 g/dl). Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła 1,5 miesiąca. Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 11 miesięcy. Wszyscy respondenci obserwowani przez ponad 12 miesięcy mieli nawroty, z wyjątkiem jednego, który miał PR po 28 miesiącach. Jedyny pacjent, który osiągnął CR, zachował remisję przez 42 miesiące.

**Tabela 8. Odpowiedź na leczenie w badaniu Berentsen 2004**

Odpowiedź na leczenie	Liczba cykli n (%)	Wzrost poziomu Hgb, g/l Mediana (zakres)	Redukcja poziomu IgM, g/L Mediana (zakres)	Redukcja poziomu IgM, % Mediana (zakres)
CR	1 (3)	47 (-)	3,4 (-)	83 (-)
PR	19 (51)	37 (7-71)	5,1 (0-26,3)	54 (0-79)
NR	17 (46)	13 (-14-+43)	1,2 (0-16,1)	32 (0-55)
Razem	37 (100)	-	-	-

CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response); PR – odpowiedź częściowa (ang. partial response); NR – brak odpowiedzi (ang. nonresponders)

#### Schollkopf 2006

W badaniu uczestniczyło 20 pacjentów. Trzynastu z nich miało idiopatyczną CAD, a siedmiu CAD związaną z nowotworem limfoproliferacyjnym z komórek B. Mediana wieku wyniosła 75 lat (zakres 54 – 86). Na leczenie RTX odpowiedziało 9 (45%) pacjentów, w tym 1 uzyskał CR i 8 uzyskało PR. 6/9 pacjentów miało nawrót choroby po 48 tygodniach obserwacji. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 6,5 miesiąca (zakres 2-10 miesięcy). Jeden z pacjent z PR jest nadal w remisji (październik 2004 r.). Pozostali dwaj pacjenci z PR mieli nawrót 14 miesięcy po wykazaniu odpowiedzi.

**Tabela 9. Odpowiedź na leczenie w badaniu Schollkopf 2006**

Odpowiedź na leczenie	Liczba pacjentów n (%)
CR	1 (5)
PR	8 (40)
NR	11 (55)
Razem	20 (100)

CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response); PR – odpowiedź częściowa (ang. partial response); NR – brak odpowiedzi (ang. nonresponders)

**Tabela 10. Szczegółowe wyniki dla pacjentów z odpowiedzią na leczenie**

Pacjent	Odpowiedź na leczenie	Czas do odpowiedzi (miesiące)	Maksymalny wzrost poziomu hemoglobiny (Hgb g/dl)	Nawrót liczba miesięcy po odpowiedzi na leczenie
1	PR	2	1,6	2
2	PR	2	4,5	10
3	PR	5	3,7	Brak
4	PR	5	4,2	7



Pacjent	Odpowiedź na leczenie	Czas do odpowiedzi (miesiące)	Maksymalny wzrost poziomu hemoglobiny (Hgb g/dl)	Nawrót liczba miesięcy po odpowiedzi na leczenie
5	PR	5	1,9	4
6	PR	5	1,6	14
7	PR	1	3,1	8
8	CR	3	3,9	6
9	PR	1	2,7	14

### Berentsen 2006

Celem badania było zebranie kompleksowych i precyzyjnych danych na temat epidemiologii, cech klinicznych i patologicznych oraz leczenia pacjentów z CAD. Przeprowadzone retrospektywne badanie populacyjne obejmowało 86 pacjentów z CAD w Norwegii. Mediana wieku wyniosła 67 lat (zakres 30-92). Mediana przeżycia to 12,5 roku. Choroby autoimmunologiczne inne niż CAD odnotowano u 8% pacjentów, objawy ze strony układu krążenia wywołane zimnem wystąpiły u 91%, a zaostrzenie niedokrwistości hemolitycznej podczas gorączki u 74%. Co najmniej 51% pacjentów otrzymało transfuzję czerwonych krwinek.

23 pacjentów nie otrzymywało leczenia farmakologicznego. Pozostałych 63 (73%) otrzymało od 1 do 8 cykli spośród różnych terapii. Na leczenie rytuksymabem w monoterapii odpowiedziało 23/40 pacjentów, natomiast w skojarzeniu 8/12 (tj. łącznie 60% leczonych RTX). Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 11. Odpowiedzi na leczenie w badaniu Berentsen 2006

Terapia	N	CR n (%)	PR n (%)	NR n (%)
Kortykosteroidy	37	0	5 (14)	32 (86)
Leki alkilujące +/- kortykosteroidy	19	0	3 (16)	16 (84)
Azatiopryna	3	0	0	3 (100)
Interferon alfa	1	0	0	1 (100)
Kladrybina	8	0	1 (13)	7 (87)
Fludarabina	1	0	0	1 (100)
Rytuksymab	40	2 (5)	21 (53)	17 (42)
Rytuksymab w skojarzeniu*	12	3 (25)	5 (42)	4 (33)
Splenektomia	3	0	0	3 (100)

\* RTX + interferon alfa (5 pacjentów), RTX + fludarabina (7 pacjentów)

CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response); PR – odpowiedź częściowa (ang. partial response); NR – brak odpowiedzi (ang. nonresponders)

## 6.2.2 Bezpieczeństwo stosowania

### Berentsen 2004

Podczas stosowania rytuksymabu nie wystąpiły żadne poważne zdarzenia niepożądane związane z infuzją. 1 pacjent zgłosił ból mięśni podczas pierwszej infuzji. Toksyczność hematologiczna związaną ze stosowaniem RTX zaobserwowano u 1 pacjenta (przemijająca neutropenia stopnia 4 według WHO, gorączka stopnia 2 i zakażenie stopnia 1). Podczas terapii IFN odnotowaliśmy u 4 pacjentów objawy grypopodobne i toksyczność hematologiczną 1 stopnia u 2 pacjentów i 2 stopnia u 1 pacjenta. Nie zaobserwowano zaostrzenia hemolizy po podaniu IFN. U 3 z 5 pacjentów dawka IFN została zmniejszona lub jej podawanie przerwano przed 20. tygodniem. Dwoch pacjentów bez odpowiedzi na leczenie, którzy byli leczeni rytuksymabem w monoterapii, zmarło z powodu niepowiązanych chorób, odpowiednio po 12 i 4 miesiącach.

### Schollkopf 2006

Leczenie rytuksymabem było dobrze tolerowane. Nie zaobserwowano poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją. Ośmiu pacjentów zgłosiło objawy, takie jak gorączka, kaszel, ból głowy, nudności, biegunka, dreszcze lub zawroty głowy, które ustąpiły samoistnie we wszystkich przypadkach. U trzech pacjentów wystąpiło

niedociśnienie w odpowiedzi na infuzję soli fizjologicznej. Przerwanie dalszego leczenia nie było w żadnym przypadku konieczne.

### 6.2.3 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

#### Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego MabThera

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

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

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

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

\*\*w tym reaktywacje oraz pierwotne zakażenia; najczęściej spowodowane zastosowaniem schematu R-FC w u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem PBL

#### **EMA**

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących rytuksymabu.

**URPL**

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

Komunikat z 5.08.2011 r. dotyczył reakcji na wlew dożylny rytuksymabu. Zawarto w nim informację, że od czasu dopuszczenia rytuksymabu do obrotu, jako leku stosowanego w leczeniu RZS u chorych, którzy otrzymywali rytuksymab zgłaszano reakcje na wlew dożylny, prowadzące do zgonu. W związku z tym na 30 minut przed rozpoczęciem wlewu dożylnego produktu Mabthera, pacjenta należy poddać premedykacji 100 mg metyloprednizolonu. Przed każdym wlewem dożylnym rytuksymabu należy zawsze zastosować premedykację lekiem przeciwbólowym/przeciwgorączkowym (np. paracetamol) oraz lekiem przeciwhistaminowym (np. difenhydraminę). Należy także ściśle monitorować pacjentów ze schorzeniami kardiologicznymi oraz pacjentów, u których wcześniej występowały reakcje niepożądane o charakterze krążeniowo-oddechowym. W przypadku wystąpienia anafilaksji lub innej ciężkiej reakcji nadwrażliwości czy reakcji na wlew dożylny należy natychmiast przerwać podawanie rytuksymabu oraz włączyć odpowiednie leczenie.

**FDA**

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

## **7. 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.

Dr n. med. Małgorzata Całbecka, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie hematologii, relacje określiła jako wysoką. „Skuteczność jest b. wysoka, obserwana po pierwszym podaniu leku.”

## 8. Konkurencyjność cenowa

Oprócz wnioskowanego leku zidentyfikowano następujące zarejestrowane w Polsce produkty lecznicze zawierające rytuksymab: Blitzima, Ritemvia, Rituzena, Rixathon, Riximyo i Truxima. Aktualnie na liście refundacyjnej znajdują się produkty lecznicze Blitzima, MabThera i Riximyo, których ceny zaprezentowano w tabeli poniżej.

**Tabela 12. Refundowane produkty lecznicze zawierające rytuksymab (grupa limitowa 1035.0, Rituximabum)**

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	EAN	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]
Blitzima, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol. po 10 ml	05996537003155	1151,41	1208,98	1208,98
Blitzima, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 50 ml	05996537002158	2878,52	3022,45	3022,45
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol. po 10 ml	05909990418817	2444,04	2566,24	1208,98
MabThera, roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg	1 fiol. po 11,7 ml	05902768001099	7745,78	8133,07	8133,07
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 50 ml	05909990418824	6111,72	6417,31	3022,45
Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol. po 10 ml	07613421032975	1035,72	1087,51	1087,51
Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 50 ml	07613421032982	2589,30	2718,77	2718,77

Poniżej zamieszczono dane o kosztach wnioskowanej technologii (zgodnie z art. 47 e ust. 1 pkt 12 ustawy o świadczeniach), tj. wartościach netto wnioskowanych terapii albo cykli leczenia wskazanych we wniosku świadczeniodawcy.

**Tabela 13. Koszty technologii wnioskowanej zgodnie ze zleceniem MZ [zł]**

Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	Opakowania	Koszt netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia	Koszt brutto (netto + 8% VAT) wnioskowanej terapii albo cykli leczenia
1 miesiąc	4 fio ki po 50 ml, 10 mg/ml	████████	████████

Zgodnie ze złożonym wnioskiem koszt jednego miesiąca (4 fiołki po 50 ml, 10 mg/ml, dawkowanie 375 mg/m<sup>2</sup>) terapii lekiem MabThera (4 fiołki po 50 ml, 10 mg/ml) wyniesie ██████████ zł brutto.

Na podstawie wytycznych klinicznych stwierdzono, że brak jest alternatywnej, aktywnej terapii dla stosowania rytuksymabu po wykorzystaniu refundowanych opcji terapeutycznych. Koszty rytuksymabu przedstawiono w trzech wariantach – na podstawie złożonego wniosku dla leku MabThera, na podstawie wysokości limitu finansowania dla leku MabThera oraz przy wykorzystaniu najtańszego refundowanego odpowiednika, tj. leku Riximyo.

**Tabela 14. Porównanie kosztów terapii wnioskowanym lekiem oraz najtańszym odpowiednikiem**

Produkt leczniczy	Źródło danych kosztowych	Opakowania	Koszt terapii [zł]
MabThera (rytuksymab)	zlecenie MZ/wniosek	4 fioleki po 50 ml, 10 mg/ml	■
MabThera (rytuksymab)	aktualne obwieszczenie refundacyjne, wysokość limitu finansowania		12 089,80
Riximyo (rytuksymab)	aktualne obwieszczenie refundacyjne, wysokość limitu finansowania najtańszego odpowiednika		10 875,08

Na podstawie aktualnej listy refundacyjnej można oszacować, że koszt dla NFZ 4 fiolek po 50 ml, 10 mg/ml leku MabThera wynosi 12 089,80 zł, a koszt takich samych opakowań najtańszego odpowiednika, leku Riximyo, wynosi 10 875,08 zł. Powyższe oszacowania nie uwzględniają ewentualnych RSS.

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

Zgodnie z dr n. med. Małgorzaty Całbeckiej, kujawsko-pomorskiej Konsultant Wojewódzkiej w dz. hematologii, opinią liczebność populacji docelowej to ok. 100 pacjentów rocznie. Poniżej przedstawio oszacowanie kosztów zużycia na leczenie każdego pacjenta 4 fiolek po 50 ml, 10 mg/ml rytuksymabu dla tej wielkości populacji. Należy zaznaczyć, że część pacjentów może wymagać ponownego cyklu leczenia rytuksymabem.

**Tabela 15. Porównanie kosztów terapii ponoszonych przez NFZ**

Produkt leczniczy	Źródło danych kosztowych	Opakowania	Koszt NFZ [mln zł]
MabThera (rytuksymab)	zlecenie MZ/wniosek	4 fio ki po 50 ml, 10 mg/ml	■
MabThera (rytuksymab)	aktualne obwieszczenie refundacyjne, wysokość limitu finansowania		1,21
Riximyo (rytuksymab)	aktualne obwieszczenie refundacyjne, wysokość limitu finansowania najtańszego odpowiednika		1,09

Koszty NFZ oszacowane na podstawie złożonego wniosku wynoszą ■. Te same koszty oszacowane na podstawie listy refundacyjnej wynoszą odpowiednio 1,21 mln zł dla leku MabThera oraz 1,09 mln zł dla leku Riximyo. Powyższe oszacowania nie uwzględniają ewentualnych RSS.

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

W dniu 07.11.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej w wytycznych praktyki klinicznej.

Przy przeszukiwaniu stron internetowych posługiwano się słowami kluczowymi takimi jak: „autoimmune hemolytic anemia”, „cold agglutinin disease”, „CAD”.

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne, odnalezione na stronach British Society for Haematology oraz American Society for Haematology. Obie publikacje pochodziły z 2016 roku. Wskazują one na niską skuteczność farmakoterapii u pacjentów z CAD. Jedynie **rytuksymab** stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu jest zalecany jako pierwsza linia leczenia pacjentów z niedokrwistością autoimmunohemolityczną z obecnością przeciwciał typu zimnego.

Na podstawie wytycznych klinicznych stwierdzono, że brak jest alternatywnej, aktywnej terapii dla stosowania rytuksymabu po wykorzystaniu refundowanych opcji terapeutycznych.

Tabela 16. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>British Society for Haematology BSH 2016</b> Wielka Brytania</p>	<p>Pacjenci powinni być poinformowani w miarę możliwości o unikaniu ekspozycji na zimno (1C), <u>Terapia ratunkowa:</u> W leczeniu pierwotnej choroby zimnych aglutynin wśród zalecanych opcji ratunkowych: - steroidy (odsetek odpowiedzi na leczenie wynosi 14 – 69%. Odpowiedzi na leczenie są często częściowe i nie można ich utrzymać bez użycia wysokiej dawki steroidu. Jednak biorąc pod uwagę ograniczone możliwości terapeutyczne, stosowanie prednizolonu 1 mg / kg / dobę można uznać za terapię ratunkową). - wymiana osocza (odpowiedzi na leczenie zaobserwowano w 4/6 opisach przypadków. Jednak odpowiedzi są często przemijające i podobnie jak w przypadku ciepłej AIHA jej rola może polegać na stabilizacji pacjentów z ciężką chorobą w połączeniu z alternatywną terapią).</p> <p><u>Leczenie farmakologiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Istnieją ograniczone dowody naukowe dotyczące leczenia farmakologicznego pacjentów z niedokrwistością autoimmunohemolityczną z obecnością przeciwciał typu zimnego. Na podstawie opisów przypadków lub serii przypadków nie zaleca się stosowania: chlorambucylu, kładrybiny, azatiopryny lub cyklofosfamid.</li> <li>• W nielicznych opisach przypadkach uzyskano skuteczność stosowania leczenia terapią: interferonem alfa, ekulizumabem, bortezomibem, schematem rytuksymab-bendamustyna.</li> <li>• Jaką pierwszą linią leczenia rekomendowane jest zastosowanie: <b>rytuksymabu</b>, lub jeśli wykazano klonalność, można rozważyć dodanie fludarabiny (1B)</li> </ul> <p><u>Jakość dowodów:</u> 1: przeglądy systematyczne badań RCT, randomizowane badania kliniczne 2: przeglądy systematyczne badań kohortowych, badania kohortowe 3: przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych, badania kliniczno-kontrolne 4: opisy przypadków 5: opinie ekspertów</p> <p><u>Sila rekomendacji:</u> A: Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 1 (przeglądy systematyczne badań RCT, randomizowane badania kliniczne) B: Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 2 (przeglądy systematyczne badań kohortowych, badania kohortowe) lub 3 (przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych, badania kliniczno-kontrolne) albo ekstrapolacji wyników badań poziomu 1 C: Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 4 (opisy przypadków) albo ekstrapolacji wyników badań poziomu 2 lub 3 D: Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 5 (opinie ekspertów) lub niespójnymi dowodami z badań innych poziomów</p>
<p><b>American Society for Haematology ASH 2016</b> Stany Zjednoczone</p>	<p>Leczenie farmakologiczne niedokrwistości autoimmunohemolitycznej z obecnością przeciwciał typu zimnego powinno być zaproponowane pacjentom z objawową anemią lub zaburzeniami krążenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dowody naukowe wskazują na nieskuteczność stosowania kortykosteroidów.</li> <li>• W oparciu o zindywidualizowane podejście, monoterapia <b>rytuksymabem</b> lub rytuksymabem w skojarzeniu z fludarabiną są zalecane jako pierwsza linia leczenia.</li> <li>• Wstępne wyniki leczenia schematem rytuksymab + bendamustyna są obiecujące, jednak ostateczne wyniki nie są jeszcze dostępne. Podobnie w przypadku leczenia bortezomibem, badanie prospektywne jest w toku.</li> </ul>



W tabeli poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych odnoszące się do alternatywnych technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu.

**Tabela 17. Przegląd interwencji stosowanych w ocenianym wskazaniu**

Ekspert	Dr n. med. Małgorzata Całbecka Konsultant Wojewódzka w dziedzinie hematologii
<b>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b>	„Sterydoterapia: prednizon, metyloprednizon, deksametazon; Cyklofosfamid”
<b>Najtańsze technologie medyczne stosowane we wnioskowanym wskazaniu</b>	„Cyklofosfamid”
<b>Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b>	„Rytuksymab, najskuteczniejszy i najbezpieczniejszy (praktycznie pozbawiony działań ubocznych)”
<b>Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce, we wnioskowanym wskazaniu</b>	„Rytuksymab, najskuteczniejszy i najbezpieczniejszy (praktycznie pozbawiony działań ubocznych)”

## 11. Piśmiennictwo

### Badania

- Berentsen 2004** Berentsen S. et al. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients, *Blood*. 2004 Apr 15;103(8):2925-8. Epub 2003 Dec 30.
- Berentsen 2006** Berentsen S. et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients, *Haematologica*. 2006 Apr;91(4):460-6
- Schollkopf 2006** Schöllkopf C. Rituximab in chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 20 patients, *Leuk Lymphoma*. 2006 Feb;47(2):253-60.

### Rekomendacje

- BSH 2016** Hill Q. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia, *British Society for Haematology*, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.14478> (data dostępu 13.11.2019)
- ASH 2016** Berensen S. Cold agglutinin disease. *American Society of Hematology* <https://ashpublications.org/hematology/article-lookup/doi/10.1182/asheducation-2016.1.226> (data dostępu 13.11.2019)

### Inne

- Budziszewska 2010** Budziszewska B., Sawicki W.: Niedokrwistości hemolityczne – od rozpoznania do skutecznego leczenia; Hemolytic anemia – from diagnosis to effective treatment, *Acta Haematologica Polonica* 2010, 41, Nr 2, str. 151–166
- Budziszewska 2017** Budziszewska B.: Choroba zimnych aglutynin, *Klinika Hematologii*, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, 2017
- Szczekliak 2018** Gajewski P. et. al: *Interna Szczeklika* 2018, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018, str. 1738 - 1739

## 12. Załączniki

### 13.1 Strategie wyszukiwania publikacji

**Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 13.11.2019 r.)**

#8	Search (((("CD20 Antibody, Rituximab" OR "Rituximab CD20 Antibody" OR Mabthera OR "IDEC\$C2B8 Antibody" OR "IDEC\$C2B8" OR GP2013 OR Rituxan)) OR "Rituximab"[Mesh])) AND (((((Autoimmune Hemolytic Anemia) OR Cold Ant body Disease) OR Cold Agglutinin) OR Cold Agglutinin Disease)) OR "Anemia, Hemolytic, Autoimmune"[Mesh])	546
#7	Search (((Autoimmune Hemolytic Anemia) OR Cold Ant body Disease) OR Cold Agglutinin) OR Cold Agglutinin Disease	9233
#6	Search "Anemia, Hemolytic, Autoimmune"[Mesh]	5710
#5	Search (("CD20 Antibody, Rituximab" OR "Rituximab CD20 Antibody" OR Mabthera OR "IDEC\$C2B8 Antibody" OR "IDEC\$C2B8" OR GP2013 OR Rituxan)) OR "Rituximab"[Mesh]	23159
#4	Search ((((((("CD20 Antibody, Rituximab") OR "Rituximab CD20 Antibody") OR Mabthera) OR "IDEC\$C2B8 Antibody") OR "IDEC\$C2B8") OR GP2013) OR Rituxan	23159
#3	Search "Rituximab"[Mesh]	13152

**Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 13.11.2019 r.)**

13	6 and 13	213
12	9 or 10 or 11	1097
11	Cold Agglutinin Disease.ab,kw,ti.	549
10	Cold Agglutinin.ab,kw,ti.	1096
9	Cold Antibody Disease.ab,kw,ti.	1
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	77539
5	Rituxan.ab,kw,ti.	581
4	Mabthera.ab,kw,ti.	374
3	CD20 Antibody, Rituximab.ab,kw,ti.	759
2	Rituximab.ab,kw,ti.	43759
1	exp Rituximab/	75107

**Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 13.11.2019 r.)**

#1	MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees	1001
#2	("rituximab"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4507
#3	(CD20 Antibody):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	763
#4	(Mabthera):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	332
#5	(Rituxan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	86
#6	(IDEC C2B8 Antibody):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12
#7	(GP2013):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	23
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	4741

---

#9	MeSH descriptor: [Anemia, Hemolytic, Autoimmune] explode all trees	14
#10	(Autoimmune Hemolytic Anemia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	116
#11	(Cold Antibody Disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	139
#12	(Cold Agglutinin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	25
#13	(Cold Agglutinin Disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	23
#14	#9 or #10 or #11 or #12 or #13	251
#15	#8 and #14	40