



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

MabThera (rytuksymab)

we wskazaniu:

niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu ciepłego (ICD-10: D59.1)

Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych

Nr: OT.422.3.2020

Data ukończenia: 5 lutego 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 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.

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIHA	Niedokrwistość autoimmunohemolityczna (ang. autoimmune hemolytic anemia)
BSH	British Society for Haematology
CR	Całkowita odpowiedź (ang. complete response, CR)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DFS	Czas przeżycia wolnego od choroby (ang. disease free survival)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FICG	First International Consensus Group
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
KKCz	koncentrat krwinek czerwonych
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2019 poz. 499)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
ORR	Całkowity współczynnik odpowiedzi (ang. overall response rate)
OS	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression free survival)
PR	Częściowa odpowiedź (ang. partial response)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized controlled trial)
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowej
RSS	Instrument dzielenia ryzyka
RTX	Rytuksymab
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
wAIHA	Niedokrwistość autoimmunohemolityczna z przeciwciałami typu ciepłego (ang. warm autoimmune hemolytic anemia)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Podsumowanie	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	9
4. Problem decyzyjny	10
4.1. Problem zdrowotny.....	10
4.1. Technologia wnioskowana	11
4.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
4.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	12
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją	13
6. Analiza kliniczna	14
6.1. Opis metodyki.....	14
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu	14
6.3. Wyniki analizy.....	14
6.3.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy	16
6.3.2. Dodatkowe informacje	17
7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	18
8. Konkurencyjność cenowa	19
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	20
10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej.....	22
11. Piśmiennictwo	26
12. Załączniki.....	27
12.1. Strategie wyszukiwania publikacji	27
12.2. Diagram selekcji badań	29

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT i znak pisma zlecającego:

13.01.2020 r., znaki pisma: PLD.46434.7066.2019.1.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

MabThera (rytuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, ampułka 500 mg

- Wnioskowane wskazanie:

niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu ciepłego (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. 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:

██████████ / 1 miesiąc (4 fiołki po 500 mg)

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem znak PLD.46434.7066.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT 13.01.2020 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- MabThera (rytuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, ampułka 500 mg

we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu ciepłego (ICD-10: D59.1). Wnioskowane wskazanie jest wskazaniem pozarejestrycyjnym.

Według wniosku RDTL załączonego do zlecenia MZ w przebiegu dotychczasowego leczenia pacjenta stosowano pulsy metyloprednizolonu, natomiast Endoxan (cyklofosfamid) nie był stosowany ze względu na bardzo poważny stan pacjenta (bezpośrednie zagrożenie życia).

Produkt leczniczy MabThera w 2019 r. był przedmiotem oceny Agencji w innym wskazaniu mieszczącym się w obrębie rozpoznania D59.1 – Inne niedokrwistości autoimmunohemolityczne, tj. we wskazaniu niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu zimnego (ICD-10: D59.1). Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej w ramach RDTL za zasadne (Opinia Prezesa Agencji nr 107/2019 i Opinia RP nr 387/2019, nr w BIP 265/2019).

Problem zdrowotny

Niedokrwistość autoimmunohemolityczna (*ang. autoimmune hemolytic anemia*, AIHA) jest niedokrwistością nabytą wywołaną przez autoprzeciwciała działające przeciwko własnym erytrocytom. AIHA może mieć charakter idiopatyczny lub wtórny, może być wywołana przez przeciwciała typu ciepłego lub zimnego. Przeciwciała typu ciepłego należą najczęściej do klasy IgG, z powierzchnią erytrocytów optymalnie wiążą się temperaturze 37°C.

Niedokrwistość autoimmunohemolityczna z przeciwciałami typu ciepłego (*ang. warm autoimmune hemolytic anemia*, wAIHA) jest najczęstszą formą autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej. Przeciwciała pierwotne są przyczyną około 50% wAIHA, w pozostałych przypadkach przeciwciała powstają wtórnie w przebiegu: chorób układowych tkanki łącznej, zakażeń lub stosowania leków, limfoproliferacji, niedoborów odporności, po przeszczepieniu narządu i po alotransplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych, po przetoczeniu KKCz.

Technologie alternatywne

W polskich wytycznych Praktyka Hematologiczna 2015 oprócz ocenianej technologii wnioskowanej w leczeniu opornego wAIHA wymieniono leki: cyklofosfamid, azatioprynę, danazol, cyklosporynę, a także dożylnie immunoglobuliny, zabieg splenektomii, podawanie koncentratu krwinek czerwonych, plazmaferezę (metoda wykorzystywana wyjątkowo). Nie odniesiono się do tego, które leki miałyby być stosowane w II linii leczenia, a które w dalszych. W międzynarodowym konsensusie FICG – Jager 2019 wśród terapii stosowanych w dalszych liniach leczenia wymieniono niską dawkę prednizolonu, danazol i bortezomib, z zastrzeżeniem, że terapie te posiadają słabe dowody naukowe lub mogą cechować się dużą toksycznością.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Większość powyżej wymienionych świadczeń jest refundowana przez płatnika publicznego. Natomiast terapie nie mające wskazania refundacyjnego, w którym zawiera się oceniane wskazanie, tj. danazol i bortezomib wydają się nie stanowić komparatora dla rytuksymabu stosowanego w ramach RDTL pod względem celu terapeutycznego i ich usytuowania w ścieżce terapeutycznej względem rytuksymabu. Według międzynarodowego konsensusu FICG – Jager 2019 danazol może być stosowany w celu zmniejszenia dawki kortykosteroidów, ale wydaje się być mniej skuteczny w przypadkach opornych na leczenie kortykosteroidami, ponadto wytyczne wskazują na jego toksyczny wpływ na wątrobę przy długotrwałym stosowaniu. Dostępne dowody naukowe dotyczące bortezomibu obejmują niewielką liczbę pacjentów i sugerują znaczną toksyczność leczenia (FICG – Jager 2019). Należy też zwrócić uwagę, że jednym z działań niepożądanych bortezomibu wymienionych w ChPL jest niedokrwistość hemolityczna. Ponadto wytyczne kliniczne sytuują te terapie w dalszych liniach leczenia niż zalecany jest rytuksymab.

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedną metaanalizę oceniającą skuteczność i bezpieczeństwo rytuksymabu w autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej (AIHA) – Reynaud 2015. Ponadto, w celu przedstawienia jak najaktualniejszych dowodów naukowych, w niniejszym opracowaniu zdecydowano się przedstawić dowody niższej jakości opublikowane po dacie wspomnianej metaanalizy: retrospektywne badania Yilmaz 2019 i Laribi 2016, obejmujące pacjentów z niedokrwistością autoimmunohemolityczną z obecnością przeciwciał typu ciepłego (wAIHA).

Dowody dotyczące stosowania rytuksymabu w II i dalszych liniach leczenia wAIHA pochodzą z badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej, natomiast należy zwrócić uwagę, że są one liczne i potwierdzają skuteczność rytuksymabu. Całkowity wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR) u pacjentów z wAIHA leczonych rytuksymabem wyniósł 79% (60-90%) wg metaanalizy Reynard 2015 (11 badań dotyczących rytuksymabu, w tym 10 dotyczących II i dalszych linii leczenia), wyniki późniejszych badań obserwacyjnych były zbliżone: Laribi 2016 – ORR=86,9%, Yilmaz 2019 – ORR=85%. W metaanalizie Reynard 2015 nie analizowano wpływu rytuksymabu na przeżycie pacjentów, natomiast w badaniu obserwacyjnym Laribi 2016 mediana OS wyniosła 87 m-cy, a w badaniu Yilmaz 2019 mediana OS nie została osiągnięta (dla mediany okresu obserwacji 36 m-cy). Odnalezione międzynarodowe wytyczne kliniczne sytuują terapię rytuksymabem już w II linii leczenia wAIHA, wskazując, że jest to terapia najlepiej przebadana i najskuteczniejsza w tej jednostce chorobowej (FIGG – Jager 2019).

Bezpieczeństwo

W meta-analizie Reynaud 2015 bezpieczeństwo rytuksymabu w leczeniu AIHA zostało określone na podstawie 19 badań obejmujących pacjentów zarówno z typem ciepłym i zimnym AIHA. Raportowano 38 zdarzeń niepożądanych u 364 pacjentów, ogólny wskaźnik zdarzeń niepożądanych wyniósł 14% (95%CI: 9-21%). 17 pacjentów (4,6%) zmarło podczas okresu obserwacji (brak danych odnośnie jego długości).

W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym Laribi 2016 obejmującym starszych pacjentów z pierwotną i wtórną wAIHA (N=23) leczenie był dobrze tolerowane. Zaobserwowano 2 przypadki infekcji dolnych dróg moczowych, 1 przypadek hypogammaglobulinemii i 2 łagodne zdarzenia niepożądane związane z infuzją. Odnotowano 1 zgon (przed rozpoczęciem drugiej tury leczenia).

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku RDTL załączonego do zlecenia MZ koszt brutto miesięcznej terapii wyniesie: [REDAKTOWANE]
Koszt ten jest [REDAKTOWANE] niż koszt brutto wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ, [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] kosztu terapii dla płatnika publicznego wynikającej z wysokości limitu finansowania produktu MabThera 500 mg, kod EAN: 5909990418824 (3 022,45 zł), w ramach refundacji w programach lekowych B.12, B.33, i B75.

Koszt brutto miesięcznej terapii przy zastosowaniu leków generycznych Blitzima i Riximyo, zawierających taką samą dawkę rytuksymabu co interwencja wnioskowana, wg obwieszczeniu MZ z dnia 20.12.2019 r. wynosi odpowiednio 12 089,80 zł oraz 10 875,08 zł (co pokrywa się z kosztem terapii dla płatnika publicznego wynikającym z wysokości limitu finansowania tych leków). Jednomiesięczna terapia lekami generycznymi jest odpowiednio [REDAKTOWANE] niż koszt terapii produktu MabThera podany we wniosku RDTL.

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

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

W oparciu o ścieżkę terapeutyczną przedstawioną w odnalezionych wytycznych klinicznych oraz o historię leczenia pacjenta przedstawioną we wniosku RDTL załączonym do zlecenia MZ, populację docelową oszacowano na podstawie liczby pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: D59.1, którzy stosowali kortykosteroidy (prednisonum, prednisolonum lub metylprednisolonum) oraz cyklofosfamid. W obliczeniach uwzględniono dane za pełny rok 2017 (ponieważ dostępne dane za 2018 r. i 2019 r. dotyczące refundacji leków dotyczyły tylko I półrocza).

W 2017 roku liczba pacjentów z rozpoznaniem choroby ICD-10 59.1 – Inne niedokrwistości autoimmunohemolityczne, którzy stosowali kortykosteroidy oraz cyklofosfamid wyniosła 45 chorych. Ze względu na to, że wskazanie to jest szersze niż wskazanie oceniane, w oszacowaniach uwzględniono dane epidemiologiczne dotyczące wAIHA i otrzymaną liczbę chorych przemnożono przez współczynnik 0,8, co dało 36 pacjentów. Należy zwrócić uwagę, że ze względu na brak danych oszacowanie to nie ogranicza populacji

do osób, u których wystąpiło niepowodzenie zastosowanych terapii, zatem tak oszacowana populacja jest szersza niż populacja docelową dla rytuksymabu stosowanego w ramach RDTL we wnioskowanym wskazaniu. Jednak ze względu na brak innych danych, w tym brak oszacowań ekspertów, w obliczeniach zdecydowano się uwzględnić powyższe oszacowanie, z zastrzeżeniem że jest to wariant maksymalny.

Przy uwzględnieniu ceny leku podanej we wniosku RDTL koszty brutto ponoszone przez płatnika publicznego przy założeniu maksymalnej liczebności populacji mogą wynieść [REDACTED]. Koszt ten jest [REDACTED] koszt wynikający z urzędowej ceny brutto produktu MabThera 500 mg, kod EAN: 5909990418824, tj. 0,92 mln zł, natomiast [REDACTED] kosztu ponoszonego przez płatnika publicznego oszacowanego z uwzględnieniem wysokości limitu finansowania podanej na obwieszczeniu MZ z dnia 20.12.2019 r. (ok. 0,44 mln zł). Koszty ponoszone przez płatnika publicznego przy zastosowaniu leków generycznych Blitzima i Riximo wynoszą odpowiednio 0,44 mln zł oraz 0,39 mln zł.

Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z danymi przedstawionymi w odnalezionych badaniach i wytycznych klinicznych całkowita terapia rytuksymabem trwa miesiąc, co pokrywa się z wnioskowanym okresem terapii z wniosku RDTL załączonego do zlecenia MZ. Ponowne leczenie może być zastosowane w przypadku wystąpienia nawrotu choroby, ale wg wytycznych klinicznych nie jest to standardowe postępowanie i nie dotyczy wszystkich pacjentów.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem znak PLD.46434.7066.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT 13.01.2020 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- MabThera (rytuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, ampułka 500 mg

we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu ciepłego (ICD-10: D59.1). Wnioskowane wskazanie jest wskazaniem pozarejestacyjnym.

Według wniosku RDTL załączonego do zlecenia MZ w przebiegu dotychczasowego leczenia pacjenta stosowano pulsy metyloprednizolonu¹, natomiast Endoxan (cyklofosfamid) nie był stosowany ze względu na bardzo poważny stan pacjenta (bezpośrednie zagrożenie życia).

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20 grudnia 2019 r., produkt leczniczy MabThera jest finansowany ze środków publicznych w ramach trzech programów lekowych: B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M05, M06, M08)”, B.12 „Leczenie chorych na chłoniaki złośliwe (ICD-10: C82, C83)”, B.75 „Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8)”.

Produkt leczniczy MabThera w 2019 r. był przedmiotem oceny Agencji w innym wskazaniu mieszczącym się w obrębie rozpoznania D59.1 – Inne niedokrwistości autoimmunohemolityczne, tj. we wskazaniu niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu zimnego (ICD-10: D59.1), Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej w ramach RDTL za zasadne (Opinia Prezesa Agencji nr 107/2019 i Opinia RP nr 387/2019, nr w BIP 265/2019).

¹ podanie dożyłne (przyp. analityka)

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja problemu zdrowotnego

ICD-10: D59.1 – Inne niedokrwistości autoimmunohemolityczne¹

Niedokrwistość autoimmunohemolityczna (*ang. autoimmune hemolytic anemia*, AIHA) jest niedokrwistością nabytą wywołaną przez autoprzeciwciała działające przeciwko własnym erytrocytom.

Niedokrwistość hemolityczna może mieć charakter idiopatyczny lub wtórny, może być wywołana przez przeciwciała typu ciepłego lub zimnego. Przeciwciała typu zimnego należą w większości to klasy IgM, które największą aktywność wykazują w temperaturze 4°C. Przeciwciała typu ciepłego należą najczęściej do klasy IgG, z powierzchnią erytrocytów optymalnie wiążą się temperaturze 37°C.

Niedokrwistość autoimmunohemolityczna z przeciwciałami typu ciepłego (*ang. warm autoimmune hemolytic anemia*, wAIHA) jest najczęstszą formą autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej. Przeciwciała pierwotne są przyczyną około 50% wAIHA, w pozostałych przypadkach przeciwciała powstają wtórnie w przebiegu:

- chorób układowych tkanki łącznej (np. SLE),
- zakażeń lub stosowania leków (m.in. cefalosporyn, metylodopy, analogów puryn),
- limfoproliferacji (np. przewlekła białaczka limfocytowa),
- niedoborów odporności (np. CVID),
- po przeszczepieniu narządu i po alotransplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych (jeśli istnieje niezgodność grup krwi między dawcą a biorcą),
- po przetoczeniu KKCz (w trakcie lub w krótkim czasie po aloimmunizacji – następuje nasilenie niedokrwistości w wyniku rozpadu własnych krwinek biorcy).

Źródło: Szczeklik 2018

Epidemiologia

Niedokrwistość autoimmunohemolityczna jest chorobą rzadką, dla której oszacowany współczynnik zapadalności wynosi 0,8-3/100 000 u dorosłych i 0,2-0,4/100 000 dla niemowląt i dzieci. Jest to poważna i często zagrażająca życiu choroba, ze śmiertelnością sięgającą nawet 11% w populacji dorosłych chorych (Niss 2018). Niedokrwistość autoimmunohemolityczna z przeciwciałami typu ciepłego stanowi około 65-70% (Despotovic 2018) i 80% (Szczeklik 2018) AIHA.

Nie odnaleziono informacji na temat epidemiologii wAIHA w populacji Polskiej.

Rokowanie

Objawy (typowe dla niedokrwistości hemolitycznej): zależą od miana przeciwciał; jeśli jest małe, chorzy zwykle nie mają objawów podmiotowych, nawet gdy występuje niewielka niedokrwistość. W ciężkiej niedokrwistości występują objawy niedotlenienia tkanek. Jeśli leczenie nie zostanie natychmiast podjęte, może dojść do zgonu wskutek obrzęku płuc, zawału serca lub ciężkich zaburzeń rytmu serca.

Źródło: Szczeklik 2018

¹ W skład rozpoznania D59.1 wchodzi: choroba hemolityczna autoimmunologiczna (z przeciwciałami typu zimnego) (z przeciwciałami typu ciepłego); przewlekła choroba zimnych aglutynin; związana z zimnymi aglutyninami: choroba, hemoglobinuria; niedokrwistość hemolityczna: typu zimnego (wtórna) (objawowa), typu ciepłego (wtórna) (objawowa).

4.1. Technologia wnioskowana

4.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	MabThera (rytuksymab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fio ka 50 ml, kod EAN 5909990418824
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	L01XC02 – leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	Rytuksymab
Wnioskowane wskazanie	Niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu ciepłego (ICD-10: D59.1)
Dawkowanie	375 mg/m ² na tydzień
Droga podania	Dożylna
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	1 miesiąc
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Rytuksymab wiąże się swoiście z przez błonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w >95% przypadków wszystkich chłoniaków niezziarnicznych (NHL) z komórek B. Antygen CD20 występuje zarówno na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest złączany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała.</p> <p>Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoxycznosc zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoxycznosc 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.</p>

Źródło: ChPL MabThera, zlecenie MZ

4.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego w Polsce

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierwsze dopuszczenie do obrotu: 2 czerwca 1998 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 czerwca 2008
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt MabThera stosuje się u dorosłych w następujących wskazaniach:</p> <p><u>Chłoniaki nieziarnicze (NHL)</u> Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią. Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne. Produkt MabThera w monoterapii jest wskazany w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiego lub kolejnego nawrotu choroby po chemioterapii. Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon).</p> <p><u>Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)</u> Produkt MabThera w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany u chorych z PBL w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby. Dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów uprzednio leczonych przeciwciałami monoklonalnymi, w tym produktem MabThera, lub u pacjentów wcześniej opornych na leczenie produktem MabThera w skojarzeniu z chemioterapią.</p> <p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u> Produkt MabThera w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny (<i>ang. DMARD</i>), w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (<i>ang. TNF</i>). Wykazano, że podawanie produktu MabThera w skojarzeniu z metotreksatem wywiera, potwierdzony w ocenie radiologicznej, hamujący wpływ na postęp uszkodzenia stawów oraz poprawia sprawność fizyczną.</p> <p><u>Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń</u> Produkt MabThera w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (<i>Wegenera</i>) (<i>ang. granulomatosis with polyangiitis, GPA</i>) i mikroskopowym zapaleniem naczyń (<i>ang. microscopic polyangiitis, MPA</i>).</p> <p><u>Pęcherzyca zwykła</u> Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu pacjentów z pęcherzycą zwykłą (<i>PV</i>) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

Źródło: ChPL MabThera

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

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z ekspertów klinicznych, do których wystąpiono z prośbą o opinię, w związku z czym poniższe informacje opracowano na podstawie odnalezionych danych.

Skutkiem następstw ocenianej choroby jest zwiększone ryzyko zachorowalności i śmiertelności z powodu zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ), zakażenia, niedoboru krwi, osteoporozy związanej ze sterydami, krwawień z przewodu pokarmowego i zakażeń (FIGG – Jager 2019).

6. Analiza kliniczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących niedokrwistości autoimmunohemolitycznej z obecnością przeciwciał typu ciepłego, wykonano przeszukanie w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 21.01.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 12.1. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (załącznik 12.2).

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z niedokrwistością autoimmunohemolityczną z przeciwciałami typu ciepłego	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	Rytuksymab – dawka 375 mg/m ² /tyg. przez cztery kolejne tygodnie	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	Przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; badania RCT; badania jednoramienne; badania obserwacyjne.	serie przypadków i opis przypadków
Inne	- publikacje w pełnym tekście, - publikacje w języku angielskim lub polskim	- publikacje w postaci abstraktu, - publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedną metaanalizę oceniającą skuteczność i bezpieczeństwo rytuksymabu w autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej (AIHA) – Reynaud 2015. Ponadto, w celu przedstawienia jak najaktualniejszych dowodów naukowych, w niniejszym opracowaniu zdecydowano się przedstawić dowody niższej jakości, opublikowanych po dacie wspomnianej metaanalizy: retrospektywne badania Yilmaz 2019 i Laribi 2016.

6.3. Wyniki analizy

Reynaud 2015

Meta-analiza, której celem było zbadanie skuteczności i bezpieczeństwa rytuksymabu w autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej. Do analizy włączono 21 badań (12 prospektywnych, 8 retrospektywnych oraz jedno badanie randomizowane), obejmującej 409 pacjentów z ciepłą i zimną AIHA. Liczebność pacjentów w badaniach wynosiła od 5 do 53 chorych. W większości badań, oprócz jednego, dawka rytuksymabu wynosiła 375 mg/m²/tyg. przez cztery kolejne tygodnie. W połowie włączonych badań pacjenci oprócz rytuksymabu nadal kontynuowali terapię sterydami. W jedynym badaniu RCT (Birgens 2013) włączonym do analizy, interwencja stanowiła rytuksymab w połączeniu z doustnym prednizonem. Jedynie w trzech badaniach pacjenci jako pierwszą linię leczenia otrzymywali wyłącznie sterydy. W pozostałych badaniach pacjenci byli leczeni według różnych schematów, opartych głównie na kortykosteroidach, w połączeniu z dożylną immunoglobuliną, cyklofosfamidem, cyklosporyną lub azatiopryną. Odsetek pacjentów poddanych zabiegowi splenektomii wynosił od 0 do 50%. Zatem leczenie RTX w większości badań, za wyjątkiem badania RCT Birgens 2013, stanowiło terapię drugiej i dalszych linii leczenia. Okres trwania choroby przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem wynosił od 1 do 20 miesięcy. W przypadku wAIHA okres obserwacji wynosił

od 1 do 96 miesięcy¹. Ocena odpowiedzi na leczenie była przeprowadzana w okresie od 1 do 8 miesięcy po rozpoczęciu terapii rytuksymabem.

Z 21 badań uwzględnionych w meta-analizie, obejmujących ciepłą i zimną AIHA, w 13 badaniach całkowitą odpowiedź na leczenie (*ang. complete response*, CR) zdefiniowano jako normalizacja lub wzrost stężenia hemoglobiny o 1,5 g/l oraz brak hemolizy potwierdzony badaniami laboratoryjnymi. Częściowa odpowiedź na leczenie (*ang. partial response*, PR) była różnie definiowana, w 9 badaniach (na 21 włączonych do meta-analzy) PR zdefiniowano jako stabilny wzrost poziomu hemoglobiny o co najmniej 2,0 g/l oraz poprawa objawów klinicznych wraz z przerwaniem jednocześnie stosowanych terapii. W populacji pacjentów z ciepłą i zimną AIHA przyjmujących rytuksymab odsetek chorych, u których nastąpił nawrót choroby wynosił od 0 do 50%, natomiast proporcja ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosiła od 0 do 40%.

Jedenaście badań (10 obserwacyjnych i jedno eksperymentalne) z udziałem 154 pacjentów dostarczyło dane dotyczące wAIHA. Do meta-analzy włączono jedno badanie RCT Birgens 2013 (N=64) oceniające skuteczność monoterapii prednizolonem (N=32) w porównaniu do terapii rytuksymabem w połączeniu z prednizolonem (N=32) stosowanych u nowozdiagnozowanych pacjentów (pierwsza linia leczenia), 7 badań prospektywnych: Quartier 2001 (N=5), Trape 2003 (N=5), Zaja 2003 (N=4), Zecca 2003 (N=10), D'Arena 2007 (N=10), Ansari 2011 (N=5), Barcellini 2013 (N=18) oraz 3 badania retrospektywne: Narat 2005 (N=6), Bussone 2008 (N=27) i wieloośrodkowe badanie Maung 2013 (N=34).

W populacji chorych na wAIHA całkowity współczynnik odpowiedzi (ORR) na leczenie rytuksymabem wyniósł 79% (60-90%), natomiast całkowita odpowiedź (CR) na leczenie wyniosła 42% (27-58%). W badaniu nie przedstawiono analizy w podziale na pierwotną i wtórną wAIHA.

Bezpieczeństwo rytuksymabu w leczeniu AIHA zostało określone na podstawie 19 badań obejmujących pacjentów zarówno z typem ciepłym i zimnym AIHA. Raportowano 38 zdarzeń niepożądanych u 364 pacjentów, ogólny wskaźnik zdarzeń niepożądanych wyniósł 14% (95%CI: 9-21%). Szesnaście zdarzeń (42%) było związanych z infuzją leku, wystąpiły głównie dreszcze i gorączka. Odnotowano 22 ciężkie zdarzenia (58%): 4 neutropenie, 18 ciężkich zakażeń, w tym 1 zakażenie wirusowe i jedno zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*. 17 pacjentów (4,6%) zmarło podczas okresu obserwacji (brak danych odnośnie jego długości).

Zdaniem autorów metaanalizy rytuksymab wydaje się być skuteczną i bezpieczną terapią w leczeniu niedokrwistości autoimmunohemolitycznej (AIHA). Sugeruje się jego stosowanie we wcześniejszych liniach leczenia, przed zastosowaniem bardziej toksycznych leków immunosupresyjnych, a w niektórych przypadkach zamiast splenektomii.

Laribi 2016

Retrospektywne badanie jednoośrodkowe (Francja) obejmujące starszych pacjentów (mediana 78 lat, zakres 65-91 lat) z pierwotną (N=16) i wtórną (N=7) niedokrwistością autoimmunohemolityczną z obecnością przeciwciał typu ciepłego (wAIHA). Mediana okresu obserwacji wyniosła 31 miesięcy (maksymalny okres obserwacji wyniósł blisko 90 miesięcy).

U wszystkich pacjentów stosowano rytuksymab w dawce 375 mg/m² 1x/tydz. przez okres 4 tygodni, poprzedzony zastosowaniem metyloprednizolonu (1mg/kg m.c.) w dniu 1. Mediana wcześniejszych terapii wyniosła 1 (zakres 1-5). Wcześniejsze terapie obejmowały kortykosteroidy (100% pacjentów), dożylnie immunoglobuliny (8,7% pacjentów), splenektomię (8,7% pacjentów).

Odpowiedź na leczenie oceniano w 2. miesiącu okresu obserwacji. W populacji pacjentów z pierwotną i wtórną wAIHA całkowity współczynnik odpowiedzi (*overall response rate*, ORR) wyniósł 86,9% pacjentów, z czego odpowiedź całkowitą (CR) osiągnięto u 39,1% pacjentów, a odpowiedź częściową (PR) u 47,8% pacjentów. 3 pacjentów (3/23) nie odpowiedziało na leczenie. Odpowiedź na leczenie u 8 z 20 pacjentów z CR lub PR odnotowano w ciągu 1 miesiąca od podania pierwszej dawki rytuksymabu (mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła 8 tygodni, zakres 1-102,8 tygodnia). Mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 87 miesięcy. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) osiągnięto u 89% (81,5-89%) pacjentów w pierwszym roku i 72% (58-72%) pacjentów w 2 roku obserwacji. Mediana OS u pacjentów z odpowiedzią całkowitą nie była możliwa do oszacowania, mediana OS u pacjentów z odpowiedzią częściową wyniosła 67 miesięcy.

¹ oszacowanie analityka Agencji wg publikacji źródłowych

W momencie ostatniego follow-up u 8 z 20 pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (1/9 pacjentów z CR, 7/11 pacjentów z PR) wystąpił nawrót choroby – mediana dla wystąpienia nawrotu wyniosła 6 miesięcy (zakres 0,5-40 m-cy). Z tego u 7 pacjentów zastosowano powtórne leczenie rytuksymabem, uzyskując odpowiedź na leczenie (ORR) u 57,1% pacjentów.

Leczenie było dobrze tolerowane. Zaobserwowano 2 przypadki infekcji dolnych dróg moczowych, 1 przypadek hypogammaglobulinemii i 2 łagodne zdarzenia niepożądane związane z infuzją. Odnotowano 1 zgon (przed rozpoczęciem drugiej tury leczenia).

Według autorów publikacji rytuksymab jest wartościową opcją terapeutyczną dla starszych pacjentów z niedokrwistością autoimmunohemolityczną z obecnością przeciwciał typu ciepłego, u których wystąpił nawrót choroby po leczeniu kortykosteroidami, a ponowne leczenie rytuksymabem może być skuteczne po kolejnym nawrocie choroby.

Yilmaz 2019

Badanie retrospektywne obejmujące 60 pacjentów z jednego ośrodka w Turcji z pierwotną (N=44) i wtórną (N=16) niedokrwistością autoimmunohemolityczną z obecnością przeciwciał typu ciepłego (wAIHA). Mediana wieku pacjentów wynosiła 52 lata (zakres 20-84 lat). Większość pacjentów w pierwszej linii leczenia stosowała prednizolon. W okresie follow-up u 43,3% pacjentów poddanych terapii I linii nastąpił nawrót choroby (mediana czasu do nawrotu 12 miesięcy, zakres 3-24 m-ce). Spośród tych pacjentów u 7 zastosowano rytuksymab w dawce 375 mg/m² 1x/tydz. przez okres 4 tygodni, uzyskując odpowiedź na leczenie ogółem, ORR, u 85% pacjentów (42,5% CR, 42,5% PR). Spośród pacjentów leczonych rytuksymabem u 2 nastąpił nawrót choroby, po zastosowaniu kolejnego cyklu rytuksymabu uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie.

W okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 36 miesięcy (zakres: 12-132 m-ce) nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego (OS). W publikacji nie wyodrębniono wyników dla subpopulacji przyjmującej rytuksymab. W całkowitej populacji pacjentów mediana przeżycia wolnego od choroby (*ang. disease free survival*, DFS) wyniosła 40 miesięcy (95%CI: 19,6-60,4 m-ca). Przeżycie całkowite w 36 miesiącu obserwacji wynosiło 89,6%, przeżycie wolne od choroby – 51,1%. W przypadku DFS dla 36 m-cy nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między pacjentami z ciężką postacią choroby a postacią inną niż ciężka (p=0,55). Natomiast istotne statystycznie różnice zaobserwowano między grupą z wtórną i pierwotną wAIHA (75% vs 42,2%, p=0,04).

W okresie obserwacji zmarło 4 pacjentów z populacji ogólnej (w tym 1 zgon spowodowany zapalenie płuc i sepsą u pacjenta po splenektomii, 1 zgon u pacjenta z marskością wątroby z powodu pogorszenia się objawów choroby podstawowej). W publikacji nie określono czy któryś z pacjentów przyjmował rytuksymab.

6.3.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy

Analicy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonych badań:

1. W meta-analizie Reynaud 2015, włączone do analizy badania charakteryzowały się znaczną niejednorodnością ze względu na populację (populacja pediatryczna i dorośli), typ wAIHA (wtórna oraz idiopatyczna), wcześniejsze leczenie oraz definicje punktów końcowych, a charakterystyka włączonych badań została przedstawiona wspólnie dla wAIHA oraz CAD.
2. W meta-analizie Reynaud 2015 nie analizowano wpływu rytuksymabu na przeżycie pacjentów.
3. W badaniu retrospektywnym Yilmaz 2019 rytuksymab zastosowano jedynie u 7 pacjentów (na 60 pacjentów uwzględnionych w badaniu).
4. Badanie dotyczące stosowania rytuksymabu w II i dalszych liniach leczenia, zarówno badania uwzględnione w metaanalizie Reynaud 2015, jak badania Laribi 2016 i Yilmaz 2019, były badaniami bez grupy kontrolnej.

Komentarz Agencji

Dowody dotyczące stosowania rytuksymabu w II i dalszych liniach leczenia niedokrwistości autoimmunolitycznej z przeciwciałami typu ciepłego (wAIHA) pochodzą z badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej, natomiast należy zwrócić uwagę, że są one liczne i potwierdzają skuteczność rytuksymabu. Całkowity wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR) u pacjentów z wAIHA leczonych rytuksymabem wyniósł 79% wg metaanalizy Reynard 2015 (11 badań dotyczących rytuksymabu, w tym 10 dotyczących II i dalszych linii leczenia), wyniki późniejszych badań obserwacyjnych były zbliżone: Laribi 2016 – ORR=86,9%, Yilmaz 2019 – ORR=85%. W metaanalizie Reynard 2015 nie analizowano wpływu rytuksymabu na przeżycie

pacjentów, natomiast w badaniu obserwacyjnym Laribi 2016 mediana OS wyniosła 87 m-cy, a w badaniu Yilmaz 2019 mediana OS nie została osiągnięta (dla mediany okresu obserwacji 36 m-cy). Odnalezione międzynarodowe wytyczne kliniczne sytuują terapię rytuksymabem już w II linii leczenia wAIHA, wskazując, że jest to terapia najlepiej przebadana i najskuteczniejsza w tej jednostce chorobowej (FICG – Jager 2019).

6.3.2. Dodatkowe informacje

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ChPL MabThera:

Do najczęściej zgłaszanych lub obserwowanych poważnych działań niepożądanych zalicza się: działania niepożądane związane z wlewem (łącznie z zespołem uwolnienia cytokin, zespołem lizy guza), infekcje, zdarzenia sercowo-naczyniowe,

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

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu MabThera należą: zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, zapalenie oskrzeli, neutropenia, leukopenia, neutropenia z gorączką, trombocytopenia, działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczyniowo-ruchowy, nudności, świąd, wysypka, łysienie, gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy, obniżony poziom IgG.

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

Nie odnaleziono aktualnych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących rytuksymabu.

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.

8. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Dodatkowo podano ww. wartości dla produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) o dawce 500 mg (kod EAN: 5909990418824), który jest aktualnie refundowany w ramach programów lekowych B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”, B.12 „Leczenie chorych na chłoniaki złośliwe (ICD-10 C82, C83)”, B.75 „Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10 M31.3, M 31.8)”.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Tabela 4. Ceny i koszty produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, kod EAN: 5909990418824

Źródła danych	Cena netto leku za opakowanie jednostkowe [PLN] ^A	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN] ^B	Koszt 1-miesięcznej terapii ^C [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████	██████████	██████████ (netto) / ██████████ (brutto)
według obwieszczenia MZ z dnia 20.12.2019 r.	5 659,00	6417,31	25 669,24 (brutto)

^A rozumiana jako cena zbytu netto.

^B z uwzględnieniem VAT (8%) i marży hurtowej (5%).

Według wniosku RDTL załączonego do zlecenia MZ koszt brutto miesięcznej terapii wyniesie: ██████████. Koszt ten jest ██████████ niż koszt brutto wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ, ██████████ kosztu terapii dla płatnika publicznego wynikającej z wysokości limitu finansowania produktu MabThera 500 mg, kod EAN: 5909990418824 (3 022,45 zł), w ramach refundacji w programach lekowych B.12, B.33, i B75.

Koszt brutto miesięcznej terapii przy zastosowaniu leków generycznych Blitzima i Riximyo, zawierających taką samą dawkę rytuksymabu co interwencja wnioskowana, wg obwieszczeniu MZ z dnia 20.12.2019 r. wynosi odpowiednio 12 089,80 zł oraz 10 875,08 zł (co pokrywa się z kosztem terapii dla płatnika publicznego wynikającym z wysokości limitu finansowania tych leków). Jednomiesięczna terapia lekami generycznymi jest odpowiednio ██████████ koszt terapii produktu MabThera podany we wniosku RDTL.

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

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

Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 8 niniejszego opracowania. W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

Do czasu zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych, w związku z czym oszacowania oparto na danych NFZ obejmujących szersze wskazanie niż ocenianie: ICD-10 59.1 – Inne niedokrwistości autoimmunohemolityczne. Dane dotyczące liczby pacjentów z tym rozpoznaniem zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem choroby wg ICD-10: D59.1 Inne niedokrwistości autoimmunohemolityczne

Populacja	2017	2018	2019*
liczba pacjentów ogółem	885	926	593
liczba pacjentów < 18 r.ż.	103	101	65
liczba pacjentów ≥ 18 r.ż.	782	825	528

* Dane za I półrocze

W oparciu o ścieżkę terapeutyczną przedstawioną w odnalezionych wytycznych klinicznych oraz o historię leczenia pacjenta przedstawioną we wniosku RDTL załączonym do zlecenia MZ, populację docelową oszacowano na podstawie liczby pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: D59.1, którzy stosowali kortykosteroidy (prednisonum, prednisolonum lub metylprednisolonum) oraz cyklofosfamid. W obliczeniach uwzględniono dane za pełny rok 2017 (ponieważ dostępne dane za 2018 r. i 2019 r. dotyczące refundacji leków dotyczyły tylko I półrocza).

W 2017 roku liczba pacjentów z rozpoznaniem choroby ICD-10 59.1 – Inne niedokrwistości autoimmunohemolityczne, którzy stosowali kortykosteroidy oraz cyklofosfamid wyniosła 45 chorych. Ze względu na to, że wskazanie to jest szersze niż wskazanie oceniane, w oszacowaniach uwzględniono dane epidemiologiczne dotyczące wAIHA i otrzymaną liczbę chorych przemnożono przez współczynnik 0,8¹, co dało 36 pacjentów. Należy zwrócić uwagę, że ze względu na brak danych oszacowanie to nie ogranicza populacji do osób, u których wystąpiło niepowodzenie zastosowanych terapii, zatem tak oszacowana populacja jest szersza niż populacja docelową dla rytuksymabu stosowanego w ramach RDTL we wnioskowanym wskazaniu. Jednak ze względu na brak innych danych, w tym brak oszacowań ekspertów, w obliczeniach zdecydowano się uwzględnić powyższe oszacowanie, z zastrzeżeniem że jest to wariant maksymalny.

Należy także zwrócić uwagę, że zgodnie z danymi przedstawionymi w odnalezionych badaniach (Rozdział 6) i wytycznych klinicznych (Rozdział 10) całkowita terapia rytuksymabem trwa miesiąc, co pokrywa się z wnioskowanym okresem terapii z wniosku RDTL załączonego do zlecenia MZ. Ponowne leczenie może być zastosowane w przypadku wystąpienia nawrotu choroby, ale wg wytycznych klinicznych nie jest to standardowe postępowanie i nie dotyczy wszystkich pacjentów.

Tabela 6. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej

Źródła danych	Koszt brutto [PLN] miesięcznej* terapii w populacji docelowej wynoszącej 36 pacjentów (wariant maksymalny)
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████
wg obwieszczenia MZ z dnia 20.12.2019 r.	924 092,64

* całkowity czas trwania terapii wg odnalezionych dowodów naukowych i wytycznych klinicznych u większości pacjentów wynosi 1 miesiąc

¹ Niedokrwistość autoimmunohemolityczna z przeciwciałami typu ciepłego stanowi około 80% AIHA (Szczekiel k 2018).

Przy uwzględnieniu ceny leku podanej we wniosku RDTL koszty brutto ponoszone przez płatnika publicznego przy założeniu maksymalnej liczebności populacji mogą wynieść [REDAKTOWANO]. Koszt ten jest [REDAKTOWANO] koszt wynikający z urzędowej ceny brutto produktu MabThera 500 mg, kod EAN: 5909990418824, tj. 0,92 mln zł, natomiast [REDAKTOWANO] kosztu ponoszonego przez płatnika publicznego oszacowanego z uwzględnieniem wysokości limitu finansowania podanej na obwieszczeniu MZ z dnia 20.12.2019 r. (ok. 0,44 mln zł). Koszty ponoszone przez płatnika publicznego przy zastosowaniu leków generycznych Blitzima i Riximo wynoszą odpowiednio 0,44 mln zł oraz 0,39 mln zł.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów u których można rozpocząć leczenie, liczby pacjentów u których wystąpi odpowiedź na leczenie i nawrót choroby.

10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej

W dniu 22.01.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT), (<http://www.pthit.pl/>)
- ogólnoeuropejskie: European Hematology Association (EHA), (<http://www.ehaweb.org>)
- światowe: International Society of Hematology (ISH), (<https://www.ishworld.org/>)
- inne: British Society for Haematology (BSH) Guidelines (<https://b-s-h.org.uk/guidelines/>), American Society for Haematology Guidelines (ASH) (<https://www.hematology.org/Clinicians/Guidelines-Quality/Guidelines.aspx>)
- Wyszukiwanie niesystematyczne przy użyciu wyszukiwarki internetowej, z zastosowaniem słów kluczowych w języku polskich: anemia/niedokrwistość autoimmunohemolityczna, zalecenia/rekomendacje/standardy/wytyczne/konsensus; w języku angielskim: autoimmune hemolytic anemia, european/international/world, guideline/recommendation/management/consensus.

Poszukiwano najbardziej aktualnych wytycznych polskich, europejskich i międzynarodowych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
<p>Praktyka Hematologiczna 2015* (Polska)</p>	<p><u>Zasady postępowania w niedokrwistościach</u></p> <p>Niedokrwistości normocytowe normobarwliwe na tle zwiększonego rozpadu krwinek ze zwiększoną liczbą retikulocytów (niedokrwistości hemolityczne) – postępowanie w przypadkach opornych.</p> <p><i>Niedokrwistość autoimmunohemolityczna na tle ciepłych przeciwciał jest najczęstszą postacią niedokrwistości spotykaną w praktyce. (...) podstawowym celem leczenia jest zmniejszenie produkcji przeciwciał poprzez terapię choroby podstawowej albo stosowanie steroidów w przypadku postaci samoistnej (...).</i></p> <p><i>Do leków immunosupresyjnych, które można wykorzystać w sytuacji oporności na dotychczasowe leczenie, zalicza się: cyklofosfamid, azatioprynę, danazol, cyklosporynę oraz dożylnie immunoglobuliny. Decyzja o ich zastosowaniu powinna być podejmowana przez hematologa lub w ośrodkach o wyższym niż podstawowy stopniu referencyjności. Ewentualne zmiany dotyczące postępowania immunosupresyjnego należy rozważyć po miesięcznej nieskutecznej terapii jednym z leków. Wskazanie do leczenia chirurgicznego (splenektomii) stanowią brak skuteczności steroidoterapii prowadzonej przez co najmniej 3 miesiące lub konieczność stosowania dawki ponad 15 mg/dobę, a także trudne do zaakceptowania działania niepożądane.</i></p> <p><i>Ta metoda leczenia powoduje trwałą remisję u ok. 50% chorych, można na nią liczyć głównie w postaci samoistnej. U dalszych 15-20% chorych remisja jest niepełna, ale pozwala na utrzymanie satysfakcjonującego stanu dawkami do 15 mg prednizonu.</i></p> <p><i>Wskazania do podawania KKCz są:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>głęboka, niereagująca na leczenie niedokrwistość,</i> - <i>objawy związane z niedokrwistością, zwłaszcza ze strony układu krążenia lub ośrodkowego układu nerwowego albo konieczność wsparcia leczenia przy niewielkiej, powolnej poprawie lub nietolerancji terapii,</i> - <i>zły wpływ choroby towarzyszącej lub konieczność jej leczenia chirurgicznego. (...)</i> <p><i>Plazmafereza jest metodą wykorzystaną wyjątkowo (w ośrodkach o wysokim stopniu referencyjności), a jej skuteczność ma charakter doraźny i przejawia się głównie w obecności przeciwciał IgM.</i></p> <p><i>Próby podawania rytuksymabu mogą być podejmowane jedynie w warunkach klinicznych i nie są refundowane. Nie podano poziomu dowodów i siły rekomendacji.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje zagraniczne	
<p>BSH 2016 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące idiopatycznej niedokrwistości autoimmunohemolitycznej z przeciwciałami typu ciepłego – druga linia leczenia</u></p> <p>W drugiej linii leczenia rekomendowany jest jedynie Rytuksymab (1B).</p> <p>Najlepiej przebadane terapie, o udowodnionej i najwyższej skuteczności*, to rytuksymab oraz splenektomia. Odpowiedź na splenektomię występuję u około 70% pacjentów, w przypadków terapii rytuksymabem odsetek odpowiedzi na leczenie jest jeszcze wyższy. Po splenektomii, pacjenci z opornością lub nawrotem choroby, często wymagają leczenia immunosupresyjnego. Ponadto, odsetek poważnych infekcji wydaje się być wyższy po przeprowadzeniu zabiegu. Biorąc pod uwagę znaczenie infekcji oraz przewlekły przebieg wAIHA, większość pacjentów odniesie korzyść ze skutecznego, dobrze tolerowanego leku uzupełniającego terapię sterydami (<i>ang. steroid-sparing agent</i>) przed rozważeniem splenektomii. Zabieg splenektomii jest rekomendowany w trzeciej linii leczenia.</p> <p>Leczenie standardowe obejmuje przyjmowanie rytuksymabu o dawce 375mg/m² przez cztery kolejne tygodnie. Udowodniono skuteczność leczenia rytuksymabem o dawce 100 mg w połączeniu z prednizolonem, odpowiedź na leczenie była porównywalna do odpowiedzi uzyskanej podczas terapii standardowej.</p> <p>W trzeciej linii leczenia zalecane są: azatiopryna, cyklosporyna, danazol, mykofenolan mofetylu i splenektomia (2C). Opcje leczenia zostały wymienione w kolejności alfabetycznej, tak aby nie okazywać preferencji dla określonej terapii.</p> <p>Poziom dowodów naukowych: B – umiarkowany: dalsze badania prawdopodobnie mogą mieć wpływ na oszacowany efekt, który może ulec zmianie; C – niski: dalsze badania prawdopodobnie mogą mieć istotny wpływ na oszacowany efekt, który może ulec zmianie.</p> <p>Siła rekomendacji: 1 – silna rekomendacja, wydana w przypadku, gdy istnieje przekonanie, że korzyści przewyższają ryzyko i obciążenie leczeniem; 2 – słaba (<i>ang. weak</i>) rekomendacja, wydana w przypadku, gdy istnieje przekonanie, że korzyści oraz ryzyko i obciążenie leczeniem są zrównoważone lub istnieje znaczna niepewność w odniesieniu do wielkości korzyści i ryzyka.</p>
<p>BSH 2017 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące wtórnej niedokrwistości autoimmunohemolitycznej</u></p> <p>W przypadku wystąpienia wtórnej niedokrwistości hemolitycznej należy podjąć leczenie choroby podstawowej zgodnie z najbardziej aktualnymi wytycznymi dla danej podstawowej jednostki chorobowej. Skuteczne leczenie może, ale nie zawsze prowadzi do poprawy AIHA. Gdy choroba współwystępująca jest nieaktywna lub nie wymaga leczenia, leczenie niedokrwistości autoimmunohemolitycznej może być prowadzone zgodnie z zaleceniami dla idiopatycznej AIHA, każdy przypadek wymaga jednak indywidualnego podejścia.</p> <p>W przypadku większości jednostek chorobowych rytuksymab (2C) jest wymieniany w drugiej linii leczenia. Technologie alternatywne wymienione w wytycznych w drugiej i dalszych liniach leczenia zależą od podstawowej jednostki chorobowej.</p> <p>Poziom dowodów naukowych: C – niski: dalsze badania prawdopodobnie mogą mieć istotny wpływ na oszacowany efekt, który może ulec zmianie.</p> <p>Siła rekomendacji: 2 – słaba rekomendacja (<i>ang. weak recommendation</i>), wydana w przypadku, gdy istnieje przekonanie, że korzyści oraz ryzyko i obciążenie leczeniem są zrównoważone lub istnieje znaczna niepewność w odniesieniu do wielkości korzyści i ryzyka.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>FICG – Jager 2019 (Eurropa/USA)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące idiopatycznej niedokrwistości autoimmunohemolitycznej z przeciwciałami typu ciepłego</u> <u>Druga linia leczenia</u></p> <p>Najlepiej przebadanym i najbardziej skutecznym leczeniem wAIHA jest terapia rytuksymabem. W meta-analizie Reynaud 2015 obejmującej 154 pacjentów z wAIHA, ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 79%. Około połowa pacjentów stosowała jednocześnie kortykosteroidy. Pacjenci otrzymywali rytuksymab w dawce 375 mg/m² tygodniowo, przez 4 kolejne tygodnie. Mediana czasu odpowiedzi wynosi około od 3-6 tygodni (przedział 2-16 tygodni).</p> <p>Zastosowanie niskiej dawki rytuksymabu (100 mg tygodniowo przez 4 kolejne tygodnie) wraz z prednizolonem, w pierwszej lub drugiej linii leczenia, prowadziło do 100% (18/18) odpowiedzi w przebiegu jednego roku. Jest to obiecująca terapia do dalszego badania.</p> <p>Pomimo, że leczenie jest dobrze tolerowane przez większość pacjentów, istotne działania niepożądane obejmują reakcje na infuzję oraz infekcje. Do działań rzadkich należą neutropenia oraz wtórna hipogammaglobulinemia. Przed podaniem leku zalecane są badania przesiewowe, w kierunku wykrycia obecności antygeny powierzchniowego oraz przeciwciał przeciw antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B.</p> <p>W trzeciej linii leczenia zalecane są: azatiopryna, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu i splenektomia.</p> <p>Wśród terapii stosowanych w dalszych liniach leczenia wymieniono niską dawkę prednizolonu, danazol i bortezom b, z zastrzeżeniem, że terapie te posiadają słabe dowody naukowe lub mogą cechować się dużą toksycznością. Według wytycznych danazol może być stosowany w celu zmniejszenia dawki kortykosteroidów, ale wydaje się być mniej skuteczny w przypadkach opornych na leczenie. Brak ostatnio publikowanych badań. Ze względu na działanie androgenne danazolu, jego stosowanie u kobiet i u mężczyzn z gruczolakami prostaty lub rakiem jest ograniczone. W dłuższej perspektywie problemem może być również toksyczne działanie leku na wątrobę.</p> <p><u>Wytyczne dotyczące wtórnej niedokrwistości autoimmunohemolitycznej z przeciwciałami typu ciepłego</u> <u>Druga linia leczenia</u></p> <p>W leczeniu wAIHA występującego w przebiegu (1) przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) (2) tocznia rumieniowatego układowego oraz (3) pospolitego zmiennego niedoboru odporności, w przypadku braku odpowiedzi na leczenie prednizolonem lub nawrotu choroby, rytuksymab został wskazany jako druga linia leczenia.</p>

* Publikacja „Praktyka hematologiczna” z 2015 r. została wskazana przez KK w dziedzinie hematologii jako wytyczne postępowania klinicznego uznawane w Polsce w opinii wydanej na potrzeby innej oceny prowadzonej przez Agencję - znak OT.422.27.2018. Publikacja ta została uwzględniona w niniejszym raporcie ze względu na nieodnalezienie aktualniejszych polskich wytycznych.

** względem schematów leczenia opartych głównie na kortykosteroidach, w połączeniu z dożylną immunoglobuliną, cyklofosfamidem, cyklosporyną lub azatiopryną. W większości badań rytuksymab stosowany gdy wszystkie wyżej wcześniej wymienione terapie nie były skuteczne.

Skróty: BSH – British Society for Haematology; FICG – First International Consensus Group; KKCz – koncentrat krwinek czerwonych.

Opis odnalezionych wytycznych

Polskie wytyczne Praktyka Hematologiczna 2015 opisują postępowanie w niedokrwistości autoimmunohemolitycznej z przeciwciałami typu ciepłego, bez podziału na niedokrwistość idiopatyczną oraz wtórną wAIHA. Rekomendację dotyczące postępowania w idiopatycznej wAIHA przedstawiono w wytycznych brytyjskich BSH 2016 oraz międzynarodowym konsensusie FICG – Jager 2019. Zalecenia odnoszące się do wtórnej wAIHA przedstawiono w wytycznych FICG – Jager 2019. W brytyjskich zaleceniach BSH 2017 przedstawiono rekomendacje dotyczące wtórnej AIHA, nie dokonano jednak podziału ze względu na typ przeciwciał.

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

We wszystkich odnalezionych wytycznych rytuksymab, z uwagi na udowodnioną, wysoką skuteczność u pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na uprzednio stosowane terapie¹, jest wymieniany jako lek drugiej linii leczenia stosowany w przypadku wystąpienia oporności na leczenie kortykosteroidami lub wystąpienia nawrotu choroby, zarówno w przypadku wAIHA o charakterze idiopatycznym jak i wtórnym.

W wytycznych BSH 2016 oraz FICG 2019, opisujących postępowanie w idiopatycznej wAIHA, rytuksymab jest wskazany jako jedyna terapia drugiej linii leczenia. W odniesieniu do wtórnej wAIHA, w wytycznych BSH 2017 oraz FICG 2019 – Jager 2019, zaznacza się konieczność leczenia aktywnej podstawowej jednostki chorobowej i indywidualnego podejścia do terapii każdego pacjenta. W przypadku gdy choroba podstawowa nie wymaga leczenia, wskazane jest postępowanie zgodne z wytycznymi dla idiopatycznej wAIHA.

¹ schematy leczenia, oparte głównie na kortykosteroidach, w połączeniu z dożylną immunoglobuliną, cyklofosfamidem, cyklosporyną lub azatiopryną.

Zgodnie z polskimi wytycznymi Praktyka Hematologiczna 2015 oprócz ocenianej technologii wnioskowanej w leczeniu opornego wAIHA wymieniono leki: cyklofosfamid, azatioprynę, danazol, cyklosporynę oraz dożylnie immunoglobuliny; zabieg splenektomii; podawanie koncentratu krwinek czerwonych, metodę plazmaferezy (metoda wykorzystywana wyjątkowo). Nie odniesiono się do tego, które leki miałyby być stosowane w II linii leczenia, a które w dalszych. W międzynarodowym konsensusie FIGO – Jager 2019 wśród terapii stosowanych w dalszych liniach leczenia wymieniono niską dawkę prednizolonu, danazol i bortezomib, z zastrzeżeniem, że terapie te posiadają słabe dowody naukowe lub mogą cechować się dużą toksycznością. Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Większość powyżej wymienionych świadczeń jest refundowana przez płatnika publicznego. Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. spośród wymienionych technologii lekowych, we wskazaniach obejmujących wAIHA, refundowane są: cyklofosfamid (refundowany we wskazaniu pozarejestrowanym - anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami), azatiopryna (refundowana we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, w tym autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej), cyklosporyna (wskazanie pozarejestrowane – inne choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL). Ponadto w ramach świadczeń wysokospecjalistycznych w leczeniu szpitalnym¹ refundowane są w hematologii: leczenie przetoczeniami immunoglobulin, przetoczenie koncentratu krwinek, plazmafereza, natomiast splenektomia jest refundowana w ramach JGP (G42 Zabiegi śledzony).

Z danych NFZ za lata 2017-2019² wynika również, że terapie nie mające wskazania refundacyjnego, w którym zawiera się oceniane wskazanie, mimo wszystko mogą być zrefundowane u pacjentów z rozpoznaniem D59.1: danazol jest refundowany w ramach refundacji aptecznej, a bortezomib w ramach świadczenia substancje czynne w chemioterapii w trybie jednodniowym z zakresem skojarzonym. Refundacja wspomnianych substancji może wynikać z leczenia choroby podstawowej, będącej przyczyną wtórnej niedokrwistości hemolitycznej, jednakże brak jest danych na ten temat oraz brak jest danych, czy wniosek RDTL będący przedmiotem oceny dotyczy wtórnej niedokrwistości.

Danazol i bortezomib wydają się nie stanowić komparatora dla rytuksymabu stosowanego w ramach RDTL pod względem celu terapeutycznego i ich usytuowania w ścieżce terapeutycznej względem rytuksymabu. Według międzynarodowego konsensusu FIGO – Jager 2019 danazol może być stosowany w celu zmniejszenia dawki kortykosteroidów, ale wydaje się być mniej skuteczny w przypadkach opornych na leczenie kortykosteroidami, ponadto wytyczne wskazują na jego toksyczny wpływ na wątrobę przy długotrwałym stosowaniu. Dostępne dowody naukowe dotyczące bortezomibu obejmują niewielką liczbę pacjentów i sugerują znaczną toksyczność leczenia (FIGO – Jager 2019). Należy też zwrócić uwagę, że jednym z działań niepożądanych bortezomibu wymienionych w ChPL jest niedokrwistość hemolityczna. Ponadto wytyczne kliniczne sytuują te terapie w dalszych liniach leczenia niż zalecany jest rytuksymab.

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

¹ Zarządzenie Nr 184/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (zał. nr 1c) <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1842019dsoz.7106.html>

² Dostępne dane za pełny rok 2017, I półrocze 2018 r., I półrocze 2019 r.

11. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Lar bi 2016	Laribi, K., Bolle, D., Ghnaya, H., Sandu, A., Besançon, A., Denizon, N., ... & de Materre, A. B. (2016). Rituximab is an effective and safe treatment of relapse in elderly patients with resistant warm AIHA. <i>Annals of hematology</i> , 95(5), 765-769.
Reynaud 2015	Reynaud, Q., Durieu, I., Dutertre, M., Ledochowski, S., Durupt, S., Michallet, A. S., ... & Lega, J. C. (2015). Efficacy and safety of rituximab in auto-immune hemolytic anemia: a meta-analysis of 21 studies. <i>Autoimmunity reviews</i> , 14(4), 304-313.
Yilmaz 2019	Yilmaz, F., Kiper, D., Koç, M., Karstı, T., Kılınç, M., Gediz, F., ... & Payzın, B. (2019). Clinical Features and Treatment Outcomes of Warm Autoimmune Hemolytic Anemia: A Retrospective Analysis of 60 Turkish Patients. <i>Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion</i> , 35(3), 523-530.
Rekomendacje kliniczne	
BSH 2016	Hill, Q. A., Stamps, R., Massey, E., Grainger, J. D., Provan, D., Hill, A., & British Society for Haematology. (2017). The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. <i>British journal of haematology</i> , 176(3), 395-411.
BSH 2017	Hill, Q. A., Stamps, R., Massey, E., Grainger, J. D., Provan, D., Hill, A., & British Society for Haematology Guidelines. (2017). Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia. <i>British journal of haematology</i> , 177(2), 208-220.
FICG – Jager 2019	Jäger, U., Barcellini, W., Broome, C. M., Gertz, M. A., Hill, A., Hill, Q. A., ... & Röth, A. (2019). Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. <i>Blood reviews</i> , 100648.
Praktyka Hematologiczna 2015	Jędrzejak W., Robak T., Podolak-Dawidziak M., <i>Praktyka hematologiczna</i> , rozdz. 28. Zasady postępowania w niedokrwistościach; wyd. Termedia, Poznań 2015. ISBN: 978-83-7988-010-2 Rozdział 28, s 329-331.
Pozostałe publikacje	
ChPL Rituximab	Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera (rytuksymab) (data aktualizacji: 10.10.2019 r.)
Despotovic 2018	Despotovic, J. M. (Ed.). (2018). <i>Immune Hematology: Diagnosis and Management of Autoimmune Cytopenias</i> . Springer.
Niss 2018	Niss, O., & Ware, R. E. (2018). Treatment of Autoimmune Hemolytic Anemia. In <i>Immune Hematology</i> (pp. 103-123). Springer, Cham.
Opinia Prezesa Agencji nr 107/2019	Opinia nr 107/2019 z dnia 27 listopada 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rituximab) we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu zimnego (ICD-10: D59.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (nr w BIP 265/2019) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6412-265-2019-zlc (data dostępu: 31.01.2020 r.)
Opinia RP nr 387/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 387/2019 z dnia 25 listopada 2019 r. w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku MabThera (rituximab) we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu zimnego (ICD-10: D59.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (nr w BIP 265/2019) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6412-265-2019-zlc (data dostępu: 31.01.2020 r.)
Orphanet 2010	Autoimmune hemolytic anemia, warm type. Expert reviewer(s): Pr Marc MICHEL - Last update: August 2010 https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=EN&data_id=11931&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Autoimmune-hemolytic-anemia&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Autoimmune-hemolytic-anemia--warm-type&title=Autoimmune%20hemolytic%20anemia,%20warm%20type&search=Disease_Search_Simple (data dostępu: 22.01.2020 r.)
Szczeklik 2018	Interna Szczeklika 2018, pod red. Gajewski P., <i>Medycyna Praktyczna</i> , Kraków 2018, s. 1737-1738.

12. Załączniki

12.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania 21.01.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Anemia, Hemolytic, Autoimmune"[Mesh]	5733
2	((Autoimmune Hemolytic Anemia) OR (Hemolytic Anemia) OR (Auto-immune Hemolytic Anemia) OR (agglutinin disease))	85491
3	("Anemia, Hemolytic, Autoimmune"[Mesh]) OR (((Autoimmune Hemolytic Anemia) OR (Hemolytic Anemia) OR (Auto-immune Hemolytic Anemia) OR (agglutinin disease)))	85491
4	warm	34149
5	((("Anemia, Hemolytic, Autoimmune"[Mesh]) OR (((Autoimmune Hemolytic Anemia) OR (Hemolytic Anemia) OR (Auto-immune Hemolytic Anemia) OR (agglutinin disease)))) AND warm	678
6	(Warm reacting antibody disease)	11
7	((Warm AIHA) OR wAHA OR wAIHA)	580
8	(((((("Anemia, Hemolytic, Autoimmune"[Mesh]) OR (((Autoimmune Hemolytic Anemia) OR (Hemolytic Anemia) OR (Auto-immune Hemolytic Anemia) OR (agglutinin disease)))) AND warm)) OR (Warm reacting antibody disease)) OR (((Warm AIHA) OR wAHA OR wAIHA))	975
9	"Rituximab"[Mesh]	14057
10	((Mabthera OR Rituximab OR Rituxan OR (IDEC C2B8) OR (IDEC-C2B8) OR GP2013 OR (CD20 Antibody, Rituximab) OR (Rituximab CD20 Antibody))	22734
11	("Rituximab"[Mesh]) OR (((Mabthera OR Rituximab OR Rituxan OR (IDEC C2B8) OR (IDEC-C2B8) OR GP2013 OR (CD20 Ant body, Rituximab) OR (Rituximab CD20 Antibody)))	22734
12	((("Rituximab"[Mesh]) OR (((Mabthera OR Rituximab OR Rituxan OR (IDEC C2B8) OR (IDEC-C2B8) OR GP2013 OR (CD20 Antibody, Rituximab) OR (Rituximab CD20 Antibody)))) AND ((((((("Anemia, Hemolytic, Autoimmune"[Mesh]) OR (((Autoimmune Hemolytic Anemia) OR (Hemolytic Anemia) OR (Auto-immune Hemolytic Anemia) OR (agglutinin disease)))) AND warm)) OR (Warm reacting antibody disease)) OR (((Warm AIHA) OR wAHA OR wAIHA)))	109

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 22.01.2020)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp autoimmune hemolytic anemia/	8400
2	Autoimmune Hemolytic Anemia.ab,kw,ti.	4200
3	Hemolytic Anemia.ab,kw,ti.	16255
4	Auto-immune Hemolytic Anemia.ab,kw,ti.	163
5	agglutinin disease.ab,kw,ti.	566
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	20488
7	warm.ab,kw,ti.	43745
8	6 and 7	891
9	Warm AIHA.ab,kw,ti.	115
10	wAHA.ab,kw,ti.	21
11	wAIHA.ab,kw,ti.	127
12	Warm Ant body AIHA.ab,kw,ti.	29
13	8 or 9 or 10 or 11 or 12	928
14	exp rituximab/	76227
15	rituximab.ab,kw,ti.	44542
16	Mabthera.ab,kw,ti.	383
17	Rituxan.ab,kw,ti.	589
18	IDEC C2B8.ab,kw,ti.	59
19	IDECC2B8.ab,kw,ti.	2
20	GP2013.ab,kw,ti.	26
21	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	78735
22	13 and 21	258

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 22.01.2020)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Anemia, Hemolytic, Autoimmune] explode all trees	15
2	(Autoimmune Hemolytic Anemia):ti,ab,kw OR (Auto-immune Hemolytic Anemia):ti,ab,kw OR (Hemolytic Anemia):ti,ab,kw OR (agglutinin disease):ti,ab,kw	542
3	#1 OR #2	542
4	warm:ti,ab,kw	4645
5	#3 AND #4	23
6	(Warm AIHA):ti,ab,kw OR wAHA:ti,ab,kw OR wAIHA:ti,ab,kw	34
7	(Warm reacting antibody disease):ti,ab,kw	0
8	{OR #5-#7}	39
9	MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees	1013
10	(Rituximab):ti,ab,kw OR (Mabthera):ti,ab,kw OR (Rituxan):ti,ab,kw OR (GP2013):ti,ab,kw OR (IDEC C2B8):ti,ab,kw OR (IDECC2B8):ti,ab,kw	4583
11	#9 OR #10	4583
12	#8 AND #11	12

12.2. Diagram selekcji badań

