



**Opinia nr 43/2020**  
**z dnia 28 kwietnia 2020 r.**  
**Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku**  
**MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: niedokrwistość**  
**autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu ciepłego**  
**i zimnego (ICD-10: D64.9)**

**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu ciepłego i zimnego (ICD-10: D64.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

**Uzasadnienie opinii**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu ciepłego i zimnego.

Niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu ciepłego i zimnego stanowi chorobę rzadką, co przekłada się na liczbę i jakość dostępnych dowodów naukowych.

W wyniku przeglądu systematycznego Agencji odnaleziono jedną publikację stanowiącą przegląd systematyczny (Rodrigo 2015) oraz pięć publikacji z opisami przypadków (Conrado 2017, Gupta 2011, Win 2007, Webster 2004, Morselli 2002) we wnioskowanym wskazaniu. Raportowany w przeglądzie systematycznym Rodrigo 2015 czas trwania remisji choroby u pacjentów z odpowiedzią wynosił od 7 miesięcy do 2 lat.

Mając na uwadze, że w ocenianym wskazaniu występuje oporność na dostępne refundowane opcje terapeutyczne oraz brak jest innych alternatywnych technologii lekowych, zastosowanie rytuksymabu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej jest uzasadnione.

**Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu ciepłego i zimnego (ICD-10: D64.9) w ramach



ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu wioskowane wskazanie obejmuje: oporność na steroidy, immunoglobuliny cyklosporynę i cyklofosfamid oraz spadki hemoglobiny do 4 g/dl.

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Niedokrwistość autoimmunohemolityczna (AIHA, ang. autoimmune hemolytic anemia) to choroba, której podłożem jest produkcja przeciwciał skierowanych do własnych krwinek czerwonych chorego, powodujących skrócenie ich czasu przeżycia. AIHA może mieć charakter idiopatyczny lub wtórny i być wywołana przez przeciwciała typu ciepłego i/lub zimnego. Przedmiotem niniejszej oceny jest AIHA typu mieszanego - z jednocześnie występującymi ciepłymi i zimnymi autoprzeciwciałami (ang. mixed autoimmune hemolytic anemia, mAIHA).

Niedokrwistość autoimmunohemolityczna jest chorobą rzadką. Częstość jej występowania oceniana jest na 1 - 3 przypadków / 100 000 populacji / rok. Według Orphanet roczna zapadalność na AIHA wynosi od 1 / 35 000 - 1 / 80 000 w Ameryce Północnej i Europie Zachodniej. Częstość występowania typu mieszanego (z autoprzeciwciałami ciepłymi i zimnymi) stanowi 2-8% wszystkich AIHA.

Choroba odpowiada na leczenie kortykosteroidami i może nastąpić jej remisja. Zwykle jednak przebiega przewlekłe z okresowymi zaostrzeniami. Śmiertelność roczna w AIHA (u osób dorosłych) może sięgać 11%.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach, w przypadku rozpatrywania zlecenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) oceniane leczenie ma zastosowanie w sytuacji, gdy zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Mając na uwadze odnalezione wytyczne kliniczne, oraz informacje ze zlecenia MZ dot. oporności na steroidoterapię, leczenie immunoglobulinami, cyklosporynę oraz cyklofosfamid (zalecane w wytycznych terapię) można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Rytuksymab (RTX) jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym ludzko-mysim, wytwarzanym dzięki zastosowaniu metod inżynierii genetycznej, które jest glikozylowaną immunoglobuliną, zawierającą ludzkie sekwencje stałe IgG1 oraz złożone z łańcuchów lekkich i ciężkich mysie sekwencje zmienne. Przeciwciało to jest wytwarzane w hodowli zawiesiny komórek ssaków (komórki jajnika chomika chińskiego) i oczyszczane poprzez zastosowanie metod wybiórczej chromatografii i wymiany jonów oraz procedur swoistej inaktywacji i usuwania wirusów.

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

- w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych chorych na NHL grudek w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią;
- w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych na NHL grudek, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne;
- w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych na NHL grudek w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiego lub kolejnego nawrotu choroby po chemioterapii;

- w leczeniu dorosłych chorych na NHL rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon);
- w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu wcześniej nieleczonych pacjentów pediatrycznych z zaawansowanymi chłoniakami z dodatnim antygenem CD20, w tym chłoniakami rozlanymi z dużych komórek B, chłoniakiem Burkitta / białaczką typu Burkitta (ostra białaczka z dojrzałych komórek B) lub chłoniakiem przypominającym chłoniak Burkitta.
- w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych na PBL oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby.
- w skojarzeniu z metotreksatem do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym RZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny, w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów.
- w skojarzeniu z glikokortykosteroidami w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (Wegenera) i mikroskopowym zapaleniem naczyń;
- w skojarzeniu z glikokortykosteroidami do indukcji remisji u dzieci i młodzieży z ciężką, aktywną GPA (Wegenera) i MPA.
- w leczeniu pacjentów z pęcherzycą zwykłą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Wnioskowane wskazanie jest wskazaniem pozarejestacyjnym.

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

W ramach analizy klinicznej przedstawiono opisy przypadków 7 pacjentów: 3 opisane w ramach przeglądu systematycznego Rodrigo 2015 (*Morselli 2002, Granel 2009, Gupta 2011*), pozostałe w formie oddzielnych publikacji (*Conrado 2017, Win 2007, Webster 2004*).

#### *Skuteczność i bezpieczeństwo*

Włączone do analizy opisy przypadków wskazywały, iż większość pacjentów raportowanych w ramach opisów przypadków odpowiedziała na leczenie RTX. Wyjątek stanowiła jedna pacjentka, przy czym należy zaznaczyć, że ostatecznie zdiagnozowano u niej chłoniaka z komórek T angioimmunoblastycznego. W przypadku sześciu (z siedmiu opisanych) pacjentów raportowano poprawę ich stanu. Wskazywano na poprawę kliniczną oraz odpowiedź na leczenie. U przedstawionych pacjentów poziom hemoglobiny (Hb) przed leczeniem wynosił od 2,2 do 9,6 g/dl, natomiast po zastosowanym leczeniu, m.in. rytuksymabem – od 9,0 do 13,5 g/dl. Raportowany w przeglądzie systematycznym Rodrigo 2015 czas trwania remisji choroby u pacjentów z odpowiedzią wynosił od 7 miesięcy do 2 lat. W pozostałych opisach przypadków nie raportowano czasu trwania remisji choroby, jedna pacjentka zmarła (*Win 2007*), w publikacji *Webster 2004* czas stabilizacji choroby u pacjenta wynosił 9 miesięcy, po czym podano trzeci cykl terapii RTX (pacjent pozostawał stabilny, Hb 9,0 g/dl).

W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania RTX u pacjentów z mAHA, tylko w jednym przypadku wskazano, iż podczas terapii RTX nie raportowano skutków ubocznych (*Rodrigo 2015, Morselli 2002*).

#### *Dodatkowe informacje nt. bezpieczeństwa*

Zgodnie z ChPL MabThera, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów stosujących rytuksymab były reakcje związane z wlewem (u ponad 50% pacjentów z NHL lub PBL, 36% pacjentów z RZS, 12% pacjentów z GPA/MPA oraz u 58% pacjentów z pęcherzycą zwykłą), które występowały w większości przypadków podczas pierwszego wlewu.

W ChPL wskazano także, że podczas stosowania rytuksymabu raportowano występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym:

- działań niepożądanych związanych z wlewem (łącznie z zespołem uwolnienia cytokin, zespołem lizy guza): u około 12% pacjentów z NHL lub PBL, u około 0,5% pacjentów z RZS (ciężkie, prowadzące do zgonu reakcje na wlew zgłaszano w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu) wśród pacjentów z pęcherzycą zwykłą u 4/15 osób zgłoszone reakcje związane z wlewem doprowadziły do przerwania leczenia rytuksymabem, a u 3 z nich wystąpiły zagrażające życiu reakcje związane z wlewem;
- infekcji – u około 4% pacjentów z NHL lub PBL leczonych rytuksymabem w monoterapii, u 4% pacjentów z GPA/MPA wystąpiło ciężkie zakażenie (zapalenie płuc), u około 9% pacjentów z pęcherzycą zwykłą, natomiast częstość występowania ciężkich zakażeń w populacji z RZS wynosiła 4 na 100 pacjento-lat;
- zdarzeń sercowo-naczyniowych: od 3% do 7% pacjentów z NHL lub PBL, w populacji z RZS ich częstość wynosiła 1,3 na 100 pacjento-lat;
- reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, w tym u pacjentów z GPA/MPA niektórych zakończonych zgonem;
- postępującej leukoencefalopatii wielogniskowej (PML), w tym zakończonej zgonem.

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

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

#### *Ograniczenia analizy*

- Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest niska jakość dostępnych dowodów (opisy przypadków). Wyniki i wnioski płynące z doniesień naukowych tego typu należy traktować z ostrożnością. Niemniej AIHA (w tym postać z jednoczesną obecnością przeciwciał typu ciepłego i zimnego) jest chorobą rzadką co wpływa na utrudnioną możliwość przeprowadzenia badań klinicznych o wysokiej wiarygodności.
- W odniesieniu do wyników opisywanych przypadków należy wskazać, że u pacjentów często stosowano kilka terapii, czasami jednocześnie (np. RTX i steroidoterapia). U niektórych raportowano również inne schorzenia. m.in. chłoniaka z komórek T angioimmunoblastycznego (Win 2007) czy makroglobulinemię Waldenströma (Conrado 2017), co może zaburzać ocenę skuteczności wnioskowanej technologii lekowej;
- W większości opisanych publikacji nie podawano definicji poprawy klinicznej/odpowiedzi na leczenie (w publikacjach stosowano różnorodne słownictwo, m.in.: „clinical improvement”, „fully responded”, „excellent response”, „good clinical response”, „clinically useful response”), co utrudnia obiektywne określenie efektu zdrowotnego.
- W publikacji Conrado 2017 nie podano informacji o dawkowaniu RTX, ani o okresie obserwacji pacjentów. W pozostałych publikacjach dawkowanie RTX było różne: w czterech przypadkach przyjęto dawkę 375 mg/m<sup>2</sup> p.c. a cykl trwał cztery tygodnie (trzy przypadki) lub dwa tygodnie (jeden przypadek), w jednym opisie dawkowanie wynosiło 700 mg, a cykl był czterotygodniowy. Część pacjentów wymagała podania drugiego cyklu RTX (Rodrigo 2015, Webster 2004). Mając powyższe na uwadze, należy zaznaczyć, że we wnioskowanej populacji (zgodnie z załączonym do zlecenia wnioskiem) dawkowanie wynosi 600 mg co tydzień (przez okres 1 miesiąca).

## Ocena konkurencyjności cenowej

Oszacowania kosztu brutto miesięcznej / rocznej terapii rytuksymabem 1 pacjenta wynosi:

- [REDAKTOWANE] na podstawie danych z wniosku;
- 29108,92 zł / 349 307,04 zł - na podstawie danych z Obwieszczenia MZ.

Koszty brutto miesięcznej terapii przy zastosowaniu leków generycznych Blitzimai Riximyo, zawierających taką samą dawkę rytuksymabu co interwencja wnioskowana, wg obwieszczeniu MZ z dnia 18.02.2020 r. wynoszą odpowiednio 12 089,80 PLN oraz 10 875,08 PLN (co pokrywa się z kosztem terapii dla płatnika publicznego wynikającym z wysokości limitu finansowania tych leków). Jednomiesięczna terapia lekami generycznymi jest odpowiednio o około [REDAKTOWANE] niż koszt terapii produktu MabThera podany we wniosku RDTL.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leków (w tym RSS).

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

Do oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano następujące dane:

- liczebność populacji Polski: 38 411 000 (stan na dzień 31.12.2018 r., Rocznik Demograficzny 2019);
- częstość występowania AIHA: od 1 / 80 000 do 1 / 35 000 (danych dla Ameryki Północnej i Europy Zachodniej, Orphanet 2010);
- częstość występowania typu mieszanego (z autoprzeciwciałami ciepłymi i zimnymi): 2-8% wszystkich AIHA (Michalewska 2009).

W wyniku oszacowań własnych populacja docelowa może wynieść od 10 do 88 pacjentów. Do oszacowań wpływu na wydatki przyjęto średnią wartość wynoszącą 49 pacjentów.

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL dla 49 pacjentów przez miesiąc/ rok wyniesie [REDAKTOWANE] PLN / [REDAKTOWANE] PLN wg danych z wniosku i 1,42 mln PLN / 17,04 PLN według danych z obwieszczenia MZ.

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 (brak danych epidemiologicznych dla populacji polskiej), czy czasu leczenia.

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

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono wytyczne następujących organizacji:

- First International Consensus Meeting FICG 2019
- British Society for Haematology BSH 2016, 2017

W wytycznych międzynarodowych z 2019 r. (FICG 2019), wskazano, że w mAIHA terapię należy rozpocząć agresywnym leczeniem kortykosteroidami i rytuksymabem oraz rozważyć włączenie pacjenta do badań klinicznych. Zaznaczono, że w badaniach w większości przypadków w drugiej linii stosowano rytuksymab lub immunosupresanty.

Zgodnie z wytycznymi brytyjskimi z 2016 i 2017 r. (BSH 2016, BSH 2017) w drugiej linii leczenia należy rozważyć immunosupresanty, podobnie jak w leczeniu pierwotnej AIHA z przeciwciałami ciepłymi, tj.:

rytuksymab. Sporadycznie raportowano skuteczność leczenia w przypadku podawania dożylnie immunoglobulin, wymiany osocza, chemioterapii (w przypadku leczenia chłoniaka) oraz cyklofosfamid.

W omawianym problemie decyzyjnym populację stanowią pacjenci oporni na steroidoterapię, leczenie immunoglobulinami, cyklosporynę oraz cyklofosfamid.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.03.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.570.2020.1.SG), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu ciepłego i zimnego (ICD-10: D64.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL)., na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 91/2020 z dnia 27 kwietnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu ciepłego i zimnego (ICD-10: D64.9) oraz raportu nr OT.422.28. MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu ciepłego i zimnego (ICD-10: D64.9). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych” Data ukończenia: 22 kwietnia 2020 r.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*