



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Nr: OT.422.28.2020

Data ukończenia: 22.04.2020 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 (nie dotyczy) 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 Registration GmbH).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Roche Registration GmbH) 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 Registration GmbH).

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 skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIHA	niedokrwistość autoimmunohemolityczna (ang. <i>autoimmune hemolytic anemia</i>)
BSH	<i>British Society for Haematology</i>
cAIHA	niedokrwistość autoimmunohemolityczna z przeciwciałami typu zimnego (ang. <i>cold autoimmune hemolytic anemia</i>)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
DIHA	niedokrwistość immunohemolityczna wywołana lekami (ang. <i>drug-induced immune haemolytic anaemia</i>)
EHA	<i>European Hematology Association</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FICG	<i>First International Consensus Meeting</i>
GPA	ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. <i>granulomatosis with polyangiitis</i>)
Hb	hemoglobina
HNG	Stowarzyszenie Hematologii Nowej Generacji
Ht	hematokryt
i.v.	podanie dożylnie (łac. <i>intra venam</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IgG	immunoglobuliny typu G
IgM	immunoglobuliny typu M
ISEH	<i>International Society for Experimental Hematology</i>
ISH	<i>International Society of Hematology</i>
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
m.c.	masa ciała
mAIHA / mixed AIHA	niedokrwistość autoimmunohemolityczna z przeciwciałami typu ciepłego i zimnego (ang. <i>mixed autoimmune hemolytic anemia</i>)
MPA	mikroskopowe zapalenie naczyń (ang. <i>microscopic polyangiitis</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NHL	chłoniaki nieziarnicze (ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i>)
p.c.	powierzchnia ciała
PBL	przewlekła białaczka limfocytowa
PTHiT	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
RCT	randomizowane badanie kontrolowane (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RSS	instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RTX	rytuksymab
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)

URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
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. <i>warm antibody autoimmune hemolytic anemia/ autoimmune hemolytic anemia warm type</i>)
WBC	leukocyty (ang. <i>white blood cells</i>)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
WZW	wirusowe zapalenie wątroby

Spis treści

Wykaz skrótów	3
1. Podsumowanie	6
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	9
2.3. Oceniana technologia.....	10
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	11
3.1. Przegląd Agencji	11
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	11
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	11
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	13
3.2. Dodatkowe informacje.....	14
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	17
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	18
6. Konkurencyjność cenowa	20
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	21
8. Piśmiennictwo	22
9. Załączniki.....	24
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji	24

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 500 mg we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu ciepłego i zimnego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach.

Produkt leczniczy MabThera w 2019 i 2020 r. był przedmiotem oceny Agencji w następujących wskazaniach zbliżonych do zleconego, tj: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu zimnego (ICD-10: D59.1) oraz niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu ciepłego (ICD-10: D59.1) – w obu przypadkach zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowych w ramach RDTL za zasadne.

Problem zdrowotny

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.

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. Śmiertelność w AIHA (u osób dorosłych) może sięgać 11%.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z czterech ekspertów klinicznych, do których wystąpiono z prośbą o opinie.

Skutkiem następstw ocenianej choroby może być ciężka niedokrwistość, w wyniku której występują objawy niedotlenienia tkanek. Jeśli leczenie nie zostanie natychmiast podjęte, może dojść do zgonu wskutek obrzęku płuc, zawału serca lub ciężkich zaburzeń rytmu serca. Do powikłań związanych z niedokrwistością hemolityczną ogółem należą m.in.: przełomy (hemolityczny, aplastyczny), żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, kamica żółciowa, niedobór kwasu foliowego, owrzodzenia skóry, stan przeładowania żelazem.

Efektywność kliniczna i praktyczna

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).

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 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 mAIHA, tylko w jednym przypadku wskazano, iż podczas terapii RTX nie raportowano skutków ubocznych (Rodrigo 2015, Morselli 2002).

Relacji 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.

Ponadto, do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z ekspertów klinicznych.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne, poprzednie opracowania Agencji dot. zbliżonych wskazań (MabThera OT.422.3.2020, MabThera OT.422.98.2019) oraz fakt, że w ocenianej populacji zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych, uznano, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 1-miesięcznej terapii wynosi: ██████████ PLN brutto. Ten sam koszt ustalonym na podstawie obwieszczenia MZ wynosi: 29,11 tys. PLN.

Jednomiesięczna terapia lekami generycznymi Blitzima i Riximyo jest odpowiednio o około ██████████ niż koszt terapii produktu MabThera podany we wniosku RDTL.

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej.

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

Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 1 pacjenta przez 1 miesiąc według danych ze zlecenia MZ wyniesie: ██████████ PLN brutto, natomiast 49 pacjentów ██████████ PLN brutto. Według danych z obwieszczenia MZ koszty te wyniosą: 29,11 tys. PLN brutto za 1 pacjenta i 1,42 mln PLN brutto za 49 pacjentów.

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

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 30.03.2020 r., znak PLD.4530.570.2020.1.SG (data wpływu do Agencji 31.03.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- MabThera (rytuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 500 mg we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu ciepłego i zimnego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: „Oporność na steroidoterapię, leczenie immunoglobulinami, cyklosporynę i cyklofosfamid. Spadki hemoglobiny do 4 g/dl.”

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r., produkt leczniczy MabThera jest finansowany ze środków publicznych w ramach:

- programów lekowych:
 - B.12 „Leczenie chorych na chłoniaki złośliwe (ICD-10: C82, C83)”,
 - B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M05, M06, M08)”,
 - B.75 „Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8)”.
- chemioterapii (załącznik C51 rituximabum) we wskazaniach zgodnych z następującymi kodami ICD-10: C81.0, C85, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9, C88, C88.0, C88.1, C88.2, C88.3, C88.7, C88.9, C91, C91.0, C91.1, C91.2, C91.3, C91.4, C91.5, C91.7, C91.9.

Produkt leczniczy MabThera w 2019 i 2020 r. był przedmiotem oceny Agencji w następujących wskazaniach zbliżonych do zleconego:

- 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 [OPA 107/2019, ORP 387/2019, AOTMiT BIP 265/2019];
- niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu ciepłego (ICD-10: D59.1), Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej w ramach RDTL za zasadne [OPA 14/2020, ORP 27/2020, AOTMiT BIP 8/2020].

2.1. Problem zdrowotny

Niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu ciepłego i zimnego

Definicja

ICD-10 wg zlecenia MZ: D64.9 niedokrwistość, nie określona¹

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.

Przeciwciała typu zimnego należą w większości do klasy IgM, które największą aktywność wykazują w temperaturze 4°C. Przeciwciała typu ciepłego należą najczęściej do klasy IgG, z powierzchnią erytrocytów optymalnie wiążą się w temperaturze 37°C.

Pacjenci z mieszaną postacią AIHA zwykle mają nagły początek choroby z wystąpieniem ciężkiej hemolizy i anemii.

¹ Niedokrwistość autoimmunohemolityczna w ICD-10 występuje pod kodem: D59.1 inne niedokrwistości autoimmunohemolityczne.

Klasyfikacja AIHA:

1. AIHA typu ciepłego (częstość występowania około 75%): pierwotna lub wtórna (w chorobach limfoproliferacyjnych, innych autoimmunologicznych);
2. AIHA typu zimnego:
 - a. zespół zimnych aglutynin (częstość występowania 15-20%): pierwotna, wtórna (w tym ostra przejściowa postać) lub przewlekła postać (w chorobach limfoproliferacyjnych);
 - b. napadowa zimna hemoglobinuria (częstość występowania 1-2%, u dzieci nawet 40%): pierwotna, wtórna, ostra przejściowa postać oraz przewlekła postać (w przebiegu kiły);
3. AIHA typ mieszany – z jednocześnie występującymi ciepłymi i zimnymi autoprzeciwciałami (częstość występowania 2-8%): pierwotna oraz wtórna (w chorobach limfoproliferacyjnych, innych autoimmunologicznych).

[Michalewska 2009, Szczeklik 2018, Praktyka Hematologiczna 2015]

Epidemiologia

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 / 80 000 - 1 / 35 000 w Ameryce Północnej i Europie Zachodniej.

Częstość występowania typu mieszanego (z autoprzeciwciałami ciepłymi i zimnymi) stanowi 2-8% wszystkich AIHA.

Nie odnaleziono informacji na temat epidemiologii AIHA typu mieszanego w populacji Polskiej.

[Michalewska 2009, Orphanet 2010, Szczeklik 2018]

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.

Choroba odpowiada na leczenie kortykosteroidami i może nastąpić jej remisja. Zwykle jednak przebiega przewlekłe z okresowymi zaostrzeniami.

Śmiertelność w AIHA (u osób dorosłych) może sięgać 11%.

[Szczeklik 2018, Orphanet 2010, Niss 2018]

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

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

Do następstw analizowanej jednostki chorobowej należy między innymi ciężka niedokrwistość, w wyniku której występują objawy niedotlenienia tkanek. Jeśli leczenie nie zostanie natychmiast podjęte, może dojść do zgonu wskutek obrzęku płuc, zawału serca lub ciężkich zaburzeń rytmu serca. Do powikłań związanych z niedokrwistością hemolityczną należą m.in.: przełomy (hemolityczny, aplastyczny (najczęściej wywołany przez zakażenie parwowirusem B19 w AIHA wrodzonej)), żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, kamica żółciowa (skutek hiperbilirubinemii), niedobór kwasu foliowego (skutek zwiększonego zapotrzebowania), owrzodzenia skóry (w przypadku zakrzepowo-zatorowych zmian w mikrokrażeniu), stan przeładowania żelazem.

[Szczeklik 2018, Podolak-Dawidziak 2018]

2.3. Oceniana technologia

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL MabThera]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	MabThera (rytuksymab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, fiolka á 500 mg, kod EAN: 05909990418824
Wnioskowane wskazanie	Niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu ciepłego i zimnego (ICD-10: D64.9)
Wskazania zarejestrowane	<p><u>Chłoniaki nieziarnicze (NHL):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych chorych na NHL grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią; - w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych na NHL grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne; - w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych na NHL grudkowe 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. <p><u>Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych na PBL oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby. <p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p><u>Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p><u>Pęcherzyca zwykła:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w leczeniu pacjentów z pęcherzycą zwykłą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.
Wnioskowane dawkowanie	600 mg dożylnie co tydzień ²
Droga podania	dożylnie
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	1 miesiąc

² W załączeniu do wniosku wskazano, iż „na dawkę 100 mg wystawiono osobny wniosek”.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących zastosowania rytuksymabu u pacjentów z niedokrwistością autoimmunohemolityczną z obecnością przeciwciał typu ciepłego i zimnego wykonano przeszukanie w następujących bazach informacji medycznej: Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 03.04.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1. niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z niedokrwistością autoimmunohemolityczną z obecnością przeciwciał typu ciepłego i zimnego	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Interwencja (I)	rytuksymab (RTX)	
Komparator (C)	dowolny	
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	
Rodzaj badania (S)	<p>W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy), • eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją, • eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji, • prospektywne badania obserwacyjne; • badania retrospektywne; • serie i opisy przypadków. 	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • prace pogładowe; • przeglądy niesystematyczne.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne w pełnym tekście, • publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim 	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • badania dostępne jedynie w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych; • badania opublikowane jedynie w postaci protokołów z badań (opisujące wyłącznie metodykę badania)

Selekcję badań wykonywało trzech analityków pracujących niezależnie. Przegląd przeprowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeglądu odnaleziono jedną publikację stanowiącą przegląd systematyczny (Rodrigo 2015) oraz pięć publikacji z opisami przypadków (Conrado 2017, Gupta 2011, Win 2007, Webster 2004, Morselli 2002).

Do niniejszego opracowania włączono dowody naukowe z różnego poziomu wiarygodności wg wytycznych AOTMiT w związku z faktem, iż przegląd systematyczny Rodrigo 2015 w zakresie skuteczności rytuksymabu w analizowanym wskazaniu opierał się wyłącznie na opisach przypadków.

Ponadto, w związku z tym, że w publikacji Rodrigo 2015 uwzględniono dwie z wyżej wymienionych publikacji z opisami przypadków (Morselli 2002, Gupta 2011), odstąpiono od ich opisanie.

Podsumowując, w niniejszym rozdziale opisano publikacje: Rodrigo 2015 (przegląd systematyczny), Conrado 2017 (trzy opisy przypadków z czego kryteria włączenia do niniejszego przeglądu spełniają dwa z nich³), Win 2007 (dwa opisy przypadków z czego kryteria włączenia do niniejszego przeglądu spełnia jeden z nich⁴) oraz Webster 2004 (opis przypadku).

Poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę przeglądu systematycznego Rodrigo 2015. Pozostałe dowody naukowe stanowią opisy przypadku i zostały przedstawione w rozdz. 3.1.3. niniejszego opracowania.

Tabela 3. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do przeglądu Agencji

Przegląd systematyczny	Metodyka	Ocena jakości przeglądu wg AMSTAR II
Rodrigo 2015 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji	Przegląd systematyczny przeprowadzony w bazach: Medline i PubMed. Użyto słów kluczowych „rituximab”, „autoimmune hemolytic anemia” oraz „autoimmune haemolytic anaemia”. Wyszukiwania nie ograniczono ze względu na czas oraz język publikacji. P: pacjenci z niedokrwistością autoimmunohemolityczną; I: RTX; C: nie określono; O: skuteczność terapeutyczna; S: badania prospektywne, badania retrospektywne, opisy przypadków, opinie, wytyczne dotyczące leczenia oraz badania przekrojowe (ang. <i>cross sectional analyses of patients</i>). Ekstrakcji i opisu wyników dokonano w podziale na typ AIHA. W niniejszym opracowaniu przeanalizowano i opisano wyłącznie wyniki dotyczące niedokrwistości autoimmunohemolitycznej z przeciwciałami typu ciepłego i zimnego (mixed AIHA, mAIHA).	krytycznie niska

Ograniczenia badań i analizy:

- Większość dostępnych dowodów jest klasyfikowana na najniższych poziomach klasyfikacji doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT – opisy przypadków (IVD). Wyniki i wnioski płynące z doniesień naukowych tego typu należy traktować z ostrożnością;
- Ogólna liczba dowodów naukowych oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo omawianej technologii lekowej oraz liczebność badanych prób jest niska, co wynika z rodzaju doniesień naukowych dostępnych dla omawianego rozpoznania, jakim jest mAIHA. Należy mieć na uwadze, że AIHA (w tym postać z obecnością przeciwciał typu ciepłego i zimnego) jest chorobą rzadką (patrz. rozdz. 2.1. niniejszego opracowania);
- Brak dowodów naukowych porównujących RTX z jakimkolwiek innym leczeniem w analizowanym wskazaniu;
- Wśród głównych ograniczeń jakości przeglądu systematycznego Rodrigo 2015 można wymienić: brak oceny jakościowej włączanych badań, brak szczegółowo opisanej charakterystyki włączanych badań, w tym: populacji oraz interwencji, brak uzasadnienia dla rodzaju włączanych dowodów naukowych, brak listy badań wykluczonych z przeglądu, brak informacji o przeszukaniu rejestrów badań, brak informacji o źródłach finansowania włączanych badań;
- U pacjentów w analizowanych opisach przypadków często stosowano kilka terapii, czasami jednocześnie (np. RTX i steroidoterapia), co ogranicza wnioskowanie o wpływie ocenianej technologii na stan pacjenta;
- W przypadku niektórych pacjentów, poza mAIHA raportowano 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 opisanych publikacjach 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”).
- 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

³ Trzeci przypadek dotyczył pacjentki w ciąży, której płód wykazywał ciężką anemię oraz raportowano obecność przeciwciał typu ciepłego bez objawów hemolizy.

⁴ Nieodpowiednia interwencja – drugi pacjent nie otrzymywał rytuksymabu.

375 mg/m² 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).

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Przegląd systematyczny (Rodrigo 2015)

W ramach ww. przeglądu w odniesieniu do mAIHA odnaleziono jedynie publikacje z opisami przypadków:

- I. 68-letnia kobieta przyjęta do szpitala z powodu osłabienia i duszności. Wykonano badania laboratoryjne (Hb: 6,4 g/dl, Ht: 16,5%^{5,6}); wykazano hemolizę. Zdiagnozowano pierwotną mAIHA odpowiadającą dobrze na prednizon w dawce 1mg/kg m.c. (nastąpił wzrostu poziomu Hb: do 11 g/dl), ale z nawrotem choroby w momencie zmniejszenia dawki (do 25 mg/dzień). Podano RTX (1 cykl: cztery cotygodniowe podania w dawce 375 mg/m² p.c.) i raportowano **dobrą odpowiedź** (Hb: 13,5 g/dl). Po dwóch cyklach pacjentka pozostawała w **remisji⁷ przez okres obserwacji wynoszący 7 miesięcy**. Nie raportowano skutków ubocznych (ang. *side effects*) w trakcie terapii RTX (Morselli 2002).
- II. 19-letnia kobieta przyjęta do szpitala z ciężką anemią i mieszaną chorobą tkanki łącznej (MCTD). W pierwszej linii leczona metotreksatem i cyklosporyną (100 mg/dzień). Raportowano poprawę stanu pacjentki oraz brak anemii. Po trzech miesiącach stan pacjentki pogorszył się (zmęczenie, zawroty głowy, nudności). W badaniach krwi wykazano anemię, Hb: 5,8 g/dl, leukocyty (WBC)⁸: 17,4x10⁹/l, płytki krwi⁹: 374x10⁹/l. W wyniku dalszej diagnostyki zidentyfikowano m.in. przeciwciała typu ciepłego i zimnego – zdiagnozowano mAIHA. Pacjentkę leczono steroidami (1 mg/kg m.c.) – uzyskano normalizację poziomu Hb: 12,5 g/dl. Po zmniejszeniu ich dawkowania (8 mg/dzień) pacjentka zaczęła się skarżyć na bóle stawów – podano metotreksat i odstawiono steroidy. Około rok później nastąpił nawrót mAIHA (Hb: 5,8 g/dl). Pacjentka odmówiła przyjmowania steroidów, a leczenie immunoglobulinami (i.v.) było niewystarczające. Podano RTX (cztery dawki po 375 mg/m² p.c. co tydzień) z krótkim cyklem steroidów w niskich dawkach (20 mg/dzień, później 15 mg/dzień). Raportowano **całkowitą odpowiedź¹⁰** na dwa cykle leczenia RTX. Pacjentka pozostawała w **remisji przez okres obserwacji wynoszący 1 rok** (Hb: 12,5 g/dl) (Granel 2009).
- III. 62-letni pacjent przyjęty do szpitala ze skargami na spłycenie oddechu i dezorientację obejmującą okres trzech dni. Zaobserwowano m.in. zażółcenie białek oczu, powiększenie śledziony i wątroby oraz obustronny obrzęk kończyn dolnych. Wykonano m.in. morfologię krwi. Poziom Hb: 4,5 g/dl. Zdiagnozowano niewydolność nerek i zwłóknienie wątroby IV stopnia bez zmian złośliwych. Pacjentowi podawano jednostki krwi i włączono terapię kortykosteroidami. Poziom Hb nie poprawiał się. Przeprowadzono plazmaferezę. Zaobserwowano częściowe ustąpienie procesu hemolitycznego. Pacjentowi podano RTX (cztery dawki po 375 mg/m² p.c. co tydzień), raportowano zahamowanie hemolizy. Pacjent nie wymagał transfuzji krwi. Poziom Hb wyniósł: 12,5 g/dl. Raportowano **remisję¹¹ mAIHA przez okres obserwacji wynoszący 2 lata** (Gupta 2011).

Opisy przypadków

Conrado 2017

- I. 62-letni pacjent z rozpoznaniem przewlekłej niedokrwistości hemolitycznej o nieznannej etiologii leczony kortykosteroidami ze słabą odpowiedzią. Raportowano umiarkowaną anemię (Hb: 6,2 g/dl, Ht: 19%) oraz

⁵ Hb, hemoglobina – wartości referencyjne: mężczyźni: 14–18 g/dl (8,7–11,2 mmol/l); kobiety: niebędące w ciąży 12–16 g/dl (7,5–9,9 mmol/l), ciężarne 11–14 g/dl (6,9–8,8 mmol/l) [Medycyna Praktyczna 2019, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.V.27.1.110>.]

⁶ Ht, hematokryt – wartości referencyjne: mężczyźni: 40–54% (0,41–0,54 l/l), kobiety: 37–47% (0,37–0,47 l/l) [Medycyna Praktyczna 2019, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.V.27.1.111>.]

⁷ Rodrigo 2015: „remained in remission”

⁸ Leukocyty – wartości referencyjne: 4 000–10 000 / μl [Interna, Medycyna Praktyczna 2019, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.V.27.1.117>.]

⁹ Płytki krwi – wartości referencyjne: 150 000–400 000 / μl [Interna, Medycyna Praktyczna 2019, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.V.27.1.123>.]

¹⁰ Rodrigo 2015: *patient „responded fully”*

¹¹ Rodrigo 2015: „remained in remission”

objawy zmęczenia i duszności wysiłkowej. U pacjenta zdiagnozowano oba typy przeciwciał: ciepłe i zimne. Pacjentowi podano RTX i raportowano **kliniczną poprawę**¹².

- II. U 69-letniej pacjentki z rozpoznaniem makroglobulinemii Waldenströma rozwinęła się ostra hemoliza z ciężką anemią (Hb: 2,2 g/dl, Ht: 8%). Raportowano słabą odpowiedź na kortykosteroidy. Testy przeprowadzone przed transfuzją wskazały m.in. na obecność przeciwciał typu ciepłego i zimnego. Pacjentka otrzymała RTX, w wyniku czego **po 1 miesiącu** leczenia raportowano **doskonałą odpowiedź**¹³ (Hb: 9,8 g/dl).

W publikacji nie podawano informacji o dawkowaniu RTX, ani czasie obserwacji.

Win 2007

85-letnia pacjentka przyjęta do szpitala w związku z objawami letargu. Brak istotnych zdarzeń w historii medycznej pacjentki. Wstępne badania wskazały: Hb: 5,7 g/dl, płytki krwi: $140 \times 10^9/l$, WBC: $4,5 \times 10^9/l$. Prowadzono pogłębioną diagnostykę w kierunku zaburzeń hematologicznych. W ocenie serologicznej wykazano obecność przeciwciał typu ciepłego i zimnego (ang. *low titre, high thermal amplitude cold*). Podano krew i wdrożono terapię prednizolonem w wysokich dawkach (60 mg/dzień). W związku z brakiem odpowiedzi zwiększono dawkę prednizolonu do 100 mg/dzień i podano immunoglobuliny (IgG i.v. w dawce 2 g/kg m.c. przez 2 dni). Raportowano niewielką odpowiedź na leczenie w związku z czym podano chemioterapię CVP (cyklofosfamid 750 mg/m² p.c., winkrystyna 2 mg i steroidy 50 mg). Nie zaobserwowano odpowiedzi. Podano RTX (375 mg/m² p.c./tydzień przez 2 tygodnie) i **w dalszym ciągu nie raportowano odpowiedzi na leczenie**¹⁴. Wykonano splenektomię. W ciągu 9 tygodni przetoczono 33 jednostki krwi. Poziom Hb ustabilizował się na poziomie 11 g/dl. Wystąpiły trudności w ustabilizowaniu stanu pacjentki po operacji. Odmówiła ona dalszego leczenia. Cztery tygodnie później pacjentka zmarła. Biopsja śledziony wykazała chłoniaka z komórek T angioimmunoblastycznego (ang. *T cell angioimmunoblastic non-Hodgkins lymphoma*).

Webster 2004

U 71-letniego pacjenta z bezobjawową żółtaczką i powiększeniem śledziony zdiagnozowano łagodną niedokrwistość hemolityczną (Hb: 13 g/dl) związaną z obecnością przeciwciał ciepłych i zimnych. Status hematologiczny pozostawał stabilny od marca 2000 do września 2001 roku bez leczenia. Po tym czasie u pacjenta raportowano spadek hemoglobiny do 9,6 g/dl. Pacjent był leczony cyklofosfamidem (50 mg/dzień), prednizonem (10 mg co drugi dzień) i kwasem foliowym (5 mg/dzień). Pojawiły się stany przedomdleniowe. Pacjenta poddano transfuzji. Terapię cyklofosfamidem i prednizonem przerwano w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Raportowano spadek hemoglobiny do 6,4 g/dl i ciężką anemię. Pacjentowi podano RTX (cztery cotygodniowe podania w dawce 700 mg), co wzrostem i stabilizacją Hb na poziomie 9,5 g/dl. Drugi cykl terapii RTX podano z powodu postępującej hemolizy – raportowano **dobrą kliniczną odpowiedź**¹⁵ **utrzymującą się przez 9 miesięcy**. W marcu 2003 r. raportowano spadek Hb do poziomu 6,3 g/dl. Przetoczenie krwi i podanie RTX doprowadziło do kolejnej **klinicznie istotnej odpowiedzi**¹⁶ (pacjent pozostawał stabilny do września 2003 r. – Hb 9,0 g/dl).

3.2. Dodatkowe informacje

Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z czterech ekspertów klinicznych, do których wystąpiono z taką prośbą.

Informacje na podstawie ChPL (Charakterystyka Produktu Leczniczego)

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu na podstawie ChPL MabThera. Przedstawiono działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$).

Tabela 4. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów otrzymujących rytuksymab

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Populacja pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi (NHL) lub przewlekłą białaczką limfocytową (PBL)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, zapalenie oskrzeli *

¹² Conrado 2017: „clinical improvement”

¹³ Conrado 2017: „excellent response”

¹⁴ Win 2007: „failed to respond to...”

¹⁵ Webster 2004: „good clinical response”

¹⁶ Webster 2004: „clinically useful response”

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia, leukopenia, neutropenia z gorączką ⁺ , trombocytopenia ⁺
Zaburzenia układu immunologicznego	działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczyniowo-ruchowy
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd, wysypka, łysienie ⁺
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy
Badania diagnostyczne	obniżony poziom IgG
Populacja pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje związane z wlewem dożylnym (reakcje występują podczas wlewu lub w ciągu 24 godzin po jego zakończeniu; reakcje związane z wlewem mogą być spowodowane nadwrażliwością i (lub) mechanizmem działania): nadciśnienie tętnicze, nudności, zaczerwienienie, gorączka, świąd, pokrzywka, podrażnienie gardła, uderzenia gorąca, niedociśnienie, katar, dreszcze, tachykardia, zmęczenie, ból ustnej części gardła, obrzęki obwodowe, rumień
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy
Badania diagnostyczne	zmniejszone stężenie immunoglobulin IgM (dane te obejmują wyniki obserwacji zgromadzone w ramach rutynowych badań laboratoryjnych)
Populacja pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA)*	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie oskrzeli
Zaburzenia psychiczne	bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, drżenia
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel, duszność, krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	przykurcze mięśniowe, bóle stawów, ból pleców
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	obrzęk obwodowy
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	reakcje związane z wlewem
Populacja pacjentów z pęcherzycą zwykłą	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia górnych dróg oddechowych
Zaburzenia psychiczne	przewlekłe zaburzenie depresyjne
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łysienie
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	reakcje związane z wlewem (w tym: bóle głowy, dreszcze, wysokie ciśnienie krwi, nudności, osłabienie i ból, duszność, rumień, nadmierna potliwość, zaczerwienienie / uderzenia gorąca, niedociśnienie / niskie ciśnienie krwi i wysypka / świąd)

W przypadku każdej z jednostek określenie częstości występowania uwzględniło działania niepożądane wszystkich stopni (od łagodnych do ciężkich), oprócz jednostek oznaczonych symbolem „+”, dla których w obliczeniu częstości uwzględniono jedynie ciężkie działania niepożądane (≥ stopnia 3 wg kryteriów toksyczności NCI).

* Działania niepożądane, które wystąpiły z częstością ≥ 10% w grupie stosującej rytuksymab i z częstością większą niż w grupie komparatora.

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 MabThera wskazano, iż 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 wieloogniskowej (PML), w tym zakończonej zgonem.

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

W dniu 10.04.2020 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie na stronach URPL, EMA i FDA w celu odnalezienia dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu. Nie odnaleziono nowszych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu, niż te uwzględnione w ChPL (ostatnia aktualizacja ChPL: 25.03.2020 r.).

4. 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.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z czterech ekspertów klinicznych, do których wystąpiono z taką prośbą.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniach 02-03.04.2020 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/>), Stowarzyszenie Hematologii Nowej Generacji (HNG, <https://hng.edu.pl/>);
- ogólnoeuropejskie: European Hematology Association (EHA, <https://ehaweb.org/>);
- światowe: International Society of Hematology (ISH, <https://www.ishworld.org/>), International Society for Experimental Hematology (ISEH, <https://iseh.org/>);
- inne: wskazane na ww. stronach internetowych odwołania do innych towarzystw hematologicznych i transfuzjologicznych oraz organizacji, m.in.: British Society for Haematology (BSH, <https://b-s-h.org.uk/guidelines/>).

Przeprowadzono również wyszukiwanie niesystematyczne przy użyciu wyszukiwarki internetowej, z zastosowaniem słów kluczowych w języku polskim i angielskim: niedokrwistość autoimmunohemolityczna, zalecenia/rekomendacje/standardy/wytyczne/konsensus; autoimmune hemolytic anemia, european/international/world, guideline/recommendation/management/consensus.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne: międzynarodowe z 2019 r. oraz dwie brytyjskie z 2017 r. i 2016 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>FIGG 2019 (wytyczne międzynarodowe¹⁷)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia różnego typu niedokrwistości autoimmunohemolitycznej u dorosłych – poniżej opisano część, w której odwołano się do niedokrwistości autoimmunohemolitycznej z przeciwciałami zimnymi i ciepłymi (mAIHA)</u></p> <p>W badaniach w większości przypadków w pierwszej linii stosowano kortykosteroidy, w drugiej linii rytuksymab lub immunosupresanty. AIHA z przeciwciałami zimnymi i ciepłymi znacznie częściej w porównaniu z wAIHA (niedokrwistości autoimmunohemolitycznej z przeciwciałami ciepłymi) i cAIHA (niedokrwistości autoimmunohemolitycznej z przeciwciałami zimnymi) wymaga dwóch lub więcej linii leczenia, w tym kortykosteroidów, rytuksymabu, immunosupresantów i/lub splenektomii. Nietypowe AIHA, w tym z przeciwciałami zimnymi i ciepłymi, są nadal wyzwaniem terapeutycznym.</p> <p><u>Rekomendacje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W związku z tym, że AIHA z przeciwciałami zimnymi i ciepłymi charakteryzuje się ciężkim początkiem choroby i nawrotami / opornością na terapię należy rozpocząć agresywne leczenie kortykosteroidami i rytuksymabem oraz rozważyć włączenie pacjenta do badań klinicznych nad nowymi lekami (100% zgodności). • Splenektomia wydaje się nieskuteczna i nie jest wskazana w mieszanej AIHA (99% zgodności). <p><i>Siła rekomendacji: Rekomendacje były oceniane przez ekspertów w skali od 1 do 10, a następnie obliczono odsetek zgodności.</i></p>
<p>BSH 2017 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowania w wtórnej niedokrwistości hemolitycznej immunologicznej: wywołanej lekami (ang. drug-induced immune) oraz wtórnej autoimmunologicznej (ang. secondary autoimmune) – bez wskazania na typ AIHA z przeciwciałami zimnymi/ciepłymi/zimnymi i ciepłymi.</u></p> <p>W przypadku wystąpienia wtórnej niedokrwistości hemolitycznej należy podjąć leczenie choroby podstawowej zgodnie z najbardziej aktualnymi wytycznymi dla danej pierwotnej jednostki chorobowej. Skuteczne jej leczenie może prowadzić do poprawy w zakresie AIHA. Według wytycznych wtórne AIHA z przeciwciałami zimnymi i ciepłymi mogą być związane m.in. z takimi jednostkami chorobowymi jak.: chłoniaki, toczeń rumieniowaty układowy czy WZW typu C.</p> <p>W przypadku większości jednostek chorobowych w drugiej linii wymieniany jest rytuksymab (2C). W drugiej i dalszych liniach leczenia zalecano terapię odpowiednio do pierwotnej jednostki chorobowej (m.in.: azatiopryna, danazol, mykofenolan mofetylu).</p> <p>W przypadku niedokrwistości hemolitycznej immunologicznej wywołanej lekami (DIIHA) w pierwszej kolejności należy przerwać terapię substancją, która prawdopodobnie wywołuje DIIHA (1A). Wskazano, że korzyść z podawania kortykosteroidów jest niejasna. Decyzja, czy rozpocząć terapię kortykosteroidami powinna być</p>

¹⁷ Konsensus utworzony przez ekspertów z Austrii, Włoch, Stanów Zjednoczonych, Wielkiej Brytanii, Francji, Niemiec, Szwajcarii, Holandii i Norwegii.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>zindywidualizowana i zależeć od ciężkości hemolizy i siły klinicznego podejrzenia, że jest ona wywołana lekiem (2C).</p> <p><i>Siła rekomendacji: 1 – silna rekomendacja: istnieje pewność, że korzyści przewyższają szkody i obciążenia; zalecenia 1 stopnia można stosować u większości pacjentów; uznane za „rekomendowane”; 2 – słaba rekomendacja: wielkość korzyści nie jest pewna; stosowanie zalecenia 2 stopnia wymaga indywidualnej oceny pacjenta; uznane za „sugerowane”.</i></p> <p><i>Jakość dowodów: A – wysoka: jest wysoce nieprawdopodobne, że dalsze badania zmienią wnioskowanie na temat oszacowanych efektów; dowody opierają się na RCT bez istotnych ograniczeń; B – umiarkowana: istnieje prawdopodobieństwo, że dalsze badania mogą mieć istotny wpływ na zmianę wnioskowania na temat oszacowanych efektów; dowody opierają się na RCT z istotnymi ograniczeniami lub na bardzo mocnych badaniach obserwacyjnych lub seriach przypadków; C – niska: dalsze badania najprawdopodobniej będą miały istotny wpływ na wnioskowanie na temat oszacowanych efektów; dowody opierają się na badaniach obserwacyjnych, seriach przypadków lub opiniach.</i></p>
<p>BSH 2016 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowania w pierwotnej niedokrwistości autoimmunohemolitycznej (ang. primary autoimmune haemolytic anaemia) – poniżej opisano część, w której odwołano się do niedokrwistości autoimmunohemolitycznej z przeciwciałami zimnymi i ciepłymi (mAIHA)</u></p> <p>Pierwszą linią terapii w mAIHA jest prednizolon w dawce 1 mg/kg/dzień (1C).</p> <p>W przypadku wtórnej AIHA, należy zoptymalizować leczenie zgodnie z chorobą współistniejącą (pierwotną) (1C).</p> <p>W przypadku pierwotnej AIHA, w drugiej linii leczenia należy rozważyć immunosupresanty podobnie jak w leczeniu pierwotnej AIHA z przeciwciałami ciepłymi (2C), tj.: rytuksymab.</p> <p>Wskazano, że u większości pacjentów splenektomia nie kontroluje hemolizy. Sporadycznie raportowano skuteczność leczenia w przypadku podawania dożylnie immunoglobulin, wymiany osocza, chemioterapii (w przypadku leczenia chłoniaka) oraz cyklofosfamidu. Liczba raportowanych przypadków z mAIHA jest ograniczona a dowody są słabej jakości.</p> <p><i>Siła rekomendacji: 1 – silna rekomendacja: istnieje pewność, że korzyści przewyższają szkody i obciążenia; zalecenia 1 stopnia można stosować u większości pacjentów; uznane za „rekomendowane”; 2 – słaba rekomendacja: wielkość korzyści nie jest pewna; stosowanie zalecenia 2 stopnia wymaga indywidualnej oceny pacjenta; uznane za „sugerowane”.</i></p> <p><i>Jakość dowodów: A – wysoka: jest wysoce nieprawdopodobne, że dalsze badania zmienią wnioskowanie na temat oszacowanych efektów; dowody opierają się na RCT bez istotnych ograniczeń; B – umiarkowana: istnieje prawdopodobieństwo, że dalsze badania mogą mieć istotny wpływ na zmianę wnioskowania na temat oszacowanych efektów; dowody opierają się na RCT z istotnymi ograniczeniami lub na bardzo mocnych badaniach obserwacyjnych lub seriach przypadków; C – niska: dalsze badania najprawdopodobniej będą miały istotny wpływ na wnioskowanie na temat oszacowanych efektów; dowody opierają się na badaniach obserwacyjnych, seriach przypadków lub opiniach.</i></p>

FICG – First International Consensus Meeting, BSH – British Society for Haematology

W wytycznych podkreślano, że w rozpoznaniu mieszanej AIHA istnieje bardzo ograniczona liczba doniesień naukowych z uwagi na rzadki charakter choroby.

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

Należy jednak mieć na uwadze, że w omawianym problemie decyzyjnym populację stanowią pacjenci oporni na steroidoterapię, leczenie immunoglobulinami, cyklosporyną oraz cyklofosfamid.

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

Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne oraz poprzednie opracowania Agencji dot. zbliżonych wskazań (MabThera OT.422.3.2020 - AIHA z przeciwciałami typu ciepłego, MabThera OT.422.98.2019 – AIHA z przeciwciałami typu zimnego) uznano, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

6. Konkurencyjność cenowa

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych – zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach.

Biorąc pod uwagę powyższy zapis oraz wytyczne kliniczne można stwierdzić, iż brak jest obecnie alternatywnych opcji leczenia (patrz. rozdz. 5. niniejszego opracowania).

Aktualny stan finansowania produktu leczniczego Mabthera

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 m.in. w ramach programów lekowych.

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.

W załączniku do Zlecenia MZ podano, że koszt netto 1-miesięcznej terapii wnioskowaną prezentacją leku wynosi: ██████████ PLN (4 fiołki leku á 500 mg).

Wnioskowane wskazanie jest dla produktu MabThera wskazaniem niezarejestrowanym, a w związku z tym trudno ocenić zgodność analizowanego dawkowania z zapisami ChPL.

Należy zwrócić uwagę, iż poniższe obliczenia dotyczą wnioskowanego opakowania leku (500 mg), natomiast w przedmiotowym zleceniu wskazano dawkowanie rytuksymabu: 600 mg raz na tydzień. Jednocześnie, we wniosku załączonym do przedmiotowego zlecenia, wskazano, że „na dawkę 100 mg wystawiono osobny wniosek”.

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej.

Tabela 6. Ceny i koszty produktu leczniczego MabThera (rytuksymab)

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt brutto 1-mies. terapii [PLN]	Koszt brutto rocznej* terapii [PLN]
wniosek dołączony do zlecenia MZ	██████████ ^A	██████████ ^A	██████████
obwieszczenie MZ z dnia 18.02.2020 r.	7 277,23 ^B	29 108,92 ^B	349 307,04

* Za koszt rocznej terapii przyjęto 12-krotność kosztu 1-miesięcznej terapii.

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%).

^B Cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględniająca VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 1-miesięcznej terapii wynosi: ██████████ PLN brutto. Ten sam koszt ustalonym na podstawie obwieszczenia MZ wynosi: 29,11 tys. PLN.

Koszty brutto miesięcznej terapii przy zastosowaniu leków generycznych Blitzima¹⁸ i Riximyo¹⁹, 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 ██████████ 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).

¹⁸ CHB Blitzima 500 mg, EAN: 05996537002158 wynosi 3 022,45 PLN

¹⁹ CHB Riximyo 500 mg, EAN: 07613421032982 wynosi 2 718,77 PLN

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

Do czasu zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych, w związku z czym 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 (Orphanet 2010);
- częstość występowania typu mieszanego (z autoprzeciwciałami ciepłymi i zimnymi): 2-8% wszystkich AIHA (Michalewska 2009).

Należy mieć na uwadze, że nie odnaleziono informacji na temat epidemiologii AIHA (w tym typu mieszanego) w populacji Polskiej. Natomiast częstość występowania AIHA przyjęto na podstawie danych dla Ameryki Północnej i Europy Zachodniej (Orphanet 2010).

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

Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6. niniejszego opracowania. W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

Tabela 7. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej

Źródła danych	Koszt brutto 1-miesięcznej terapii w populacji docelowej na 1 pacjenta [PLN]	Koszt brutto 1-miesięcznej terapii w populacji docelowej na 49 pacjentów [PLN]
wniosek dołączony do zlecenia MZ	██████████	██████████
obwieszczenie MZ z dnia 18.02.2020 r.	29 108,92	1 417 594,53

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 1 pacjenta przez 1 miesiąc według danych ze zlecenia MZ wyniesie: ██████████ PLN brutto, natomiast 49 pacjentów ██████████ PLN brutto. Według danych z obwieszczenia MZ koszty te wyniosą: 29,11 tys. PLN brutto za 1 pacjenta i 1,42 mln PLN brutto za 49 pacjentów.

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, czy czasu leczenia.

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

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

- Conrado 2017 Conrado MCAV, D'Avila AN, Vieira JB, Bonifacio SL, Gomes FCA, Dezan MR, Oliveira VB, Ribeiro IH, Tucunduva LTCM, Mendrone-Júnior A, Rocha V, Dinardo CL, Defining the clinical relevance of red blood cell autoantibodies by Monocyte Monolayer Assay, *J Clin Lab Anal.* 2018 Feb; 32 (2).
- Gupta 2011 Gupta S, Szerszen A, Nakhl F, Varma S, Gottesman A, Forte F, Dhar M, Severe refractory autoimmune hemolytic anemia with both warm and cold autoantibodies that responded completely to a single cycle of rituximab: a case report, *J Med Case Rep.* 2011 Apr 19; 5: 156.
- Granel 2009 Granel B, Rossi P, Bernard F, Dettori I, Costello R, Demoux AL, Bagneres D, Lafforgue P, Frances Y, Good outcome after rituximab treatment for a mixed warm and cold autoimmune haemolytic anaemia, *BMJ Case Rep.* 2009;2009. pii: bcr09.2008.0857.
- Morselli 2002 Morselli M, Luppi M, Potenza L, Facchini L, Tonelli S, Dini D, Leonardi G, Donelli A, Narni F, Torelli G, Mixed warm and cold autoimmune hemolytic anemia: complete recovery after 2 courses of rituximab treatment, *Blood.* 2002 May 1;99(9): 3478-9.
- Rodrigo 2015 Rodrigo C, Rajapakse S, Gooneratne L, Rituximab in the treatment of autoimmune haemolytic anaemia, 2015; 79 (5): 709–719.
- Webster 2004 Webster D, Ritchie B, Mant MJ, Prompt Response to Rituximab of Severe Hemolytic Anemia With Both Cold and Warm Autoantibodies, *Am J Hematol.* 2004 Apr; 75 (4): 258-9.
- Win 2007 Win N, Tiwari D, Keevil VL, Needs M, Lakhani A, Mixed-type autoimmune haemolytic anaemia: Unusual cases and a case associated with splenic T cell angioimmunoblastic non-Hodgkins lymphoma, *Hematology.* 2007 Apr; 12 (2): 159-62.

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. *British journal of haematology*, 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. *British journal of haematology*, 177(2), 208-220.
- FICG 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. *Blood reviews*, 100648.

Pozostałe publikacje

- ChPL MabThera Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera (data ostatniej aktualizacji: 25.03.2020)
- Podolak-Dawidziak 2018 Podolak-Dawidziak M, Niedokrwistości hemolityczne, Niedokrwistości hemolityczne - Niedokrwistości - Choroby układu krwiotwórczego - Choroby - Podręcznik Interna, Medycyna Praktyczna, 2018. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.1.6>.
- MabThera OT.422.3.2020 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, 05.02.2020 r. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6526-8-2020-zlc>
- MabThera OT.422.98.2019 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, 20.11.2019 r. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6412-265-2019-zlc>
- Michalewska 2009 Michalewska M, Niedokrwistości autoimmunohemolityczne – znaczenie szczegółowej diagnostyki laboratoryjnej w rozpoznawaniu rzadkich przypadków, *Acta Haematologica Polonica* 2009, 40, Nr 2, str. 463–474
- Niss 2018 Niss O, Ware RE, Treatment of Autoimmune Hemolytic Anemia. *Immune Hematology*, 103-123. Springer International Publishing 2018
- Obwieszczenie MZ z dn. 18.02.2020 Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. (Dz.Urz. Min. Zdr. 2020.11) <http://dziennikmz.mz.gov.pl/#!/legalact/2020/11/>

OPA 14/2020	Opinia nr 14/2020 z dnia 12 lutego 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 (ICD-10: D59.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6526-8-2020-zlc
OPA 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 https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6412-265-2019-zlc
ORP 27/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 27/2020 z dnia 10 lutego 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 (ICD-10: D59.1) http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6526-8-2020-zlc
ORP 387/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 387/2019 z dnia 25 listopada 2019 roku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku MabThera (rituximab) we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu zimnego (ICD-10: D59.1) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6412-265-2019-zlc
Orphanet 2010	Mixed-type autoimmune hemolytic anemia, https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PL&Expert=90036 (dostęp: 09.04.2020)
Praktyka Hematologiczna 2015	Sulek K, Zasady postępowania w niedokrwistościach, w: Jędrzejak W, Robak T, Podolak-Dawdziak M, Praktyka hematologiczna, Termedia, Poznań 2015, rozdz. 28, 329-331.
Rocznik Demograficzny 2019	Główny Urząd Statystyczny, Rocznik Demograficzny 2019, Warszawa 2019, https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2019,3,13.html# (dostęp: 21.04.2020)
Szczeklik 2018	Interna Szczeklika 2018, pod red. Gajewski P., Medycyna Praktyczna, Kraków 2018, s. 1737-1738.

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 03.04.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#21	Search (((((((((Anemi*[Title/Abstract]) AND Hemolyt*[Title/Abstract]) AND Autoimmun*[Title/Abstract]) OR (((ant body[Title/Abstract]) OR agglutinin[Title/Abstract]) OR reacting antibody[Title/Abstract]) OR antibody[Title/Abstract]))) OR "Anemia, Hemolytic, Autoimmune"[Mesh])) AND ((warm[Title/Abstract]) OR cold[Title/Abstract])) OR (((waiha[Title/Abstract]) OR waha[Title/Abstract]) OR ant body aiha[Title/Abstract]) OR warm aiha[Title/Abstract])) AND (((((((IDEC-C2B8[Title/Abstract]) OR IDEC C2B8[Title/Abstract]) OR IDECC2B8[Title/Abstract]) OR ((Mabthera[Title/Abstract]) OR GP2013[Title/Abstract]) OR Rituxan[Title/Abstract]) OR Rituximab[Title/Abstract]) OR "Rituximab"[Mesh])	207
#20	Search (((((((((Anemi*[Title/Abstract]) AND Hemolyt*[Title/Abstract]) AND Autoimmun*[Title/Abstract]) OR (((ant body[Title/Abstract]) OR agglutinin[Title/Abstract]) OR reacting antibody[Title/Abstract]) OR antibody[Title/Abstract]))) OR "Anemia, Hemolytic, Autoimmune"[Mesh])) AND ((warm[Title/Abstract]) OR cold[Title/Abstract])) OR (((waiha[Title/Abstract]) OR waha[Title/Abstract]) OR ant body aiha[Title/Abstract]) OR warm aiha[Title/Abstract])	1758
#19	Search (((waiha[Title/Abstract]) OR waha[Title/Abstract]) OR ant body aiha[Title/Abstract]) OR warm aiha[Title/Abstract]	134
#17	Search (((((((((Anemi*[Title/Abstract]) AND Hemolyt*[Title/Abstract]) AND Autoimmun*[Title/Abstract]) OR (((ant body[Title/Abstract]) OR agglutinin[Title/Abstract]) OR reacting antibody[Title/Abstract]) OR antibody[Title/Abstract]))) OR "Anemia, Hemolytic, Autoimmune"[Mesh])) AND ((warm[Title/Abstract]) OR cold[Title/Abstract])	1735
#16	Search (((((((((Anemi*[Title/Abstract]) AND Hemolyt*[Title/Abstract]) AND Autoimmun*[Title/Abstract]) OR (((ant body[Title/Abstract]) OR agglutinin[Title/Abstract]) OR reacting antibody[Title/Abstract]) OR antibody[Title/Abstract]))) OR "Anemia, Hemolytic, Autoimmune"[Mesh])	22032
#15	Search (((Anemi*[Title/Abstract]) AND Hemolyt*[Title/Abstract]) AND Autoimmun*[Title/Abstract]) OR (((ant body[Title/Abstract]) OR agglutinin[Title/Abstract]) OR reacting antibody[Title/Abstract]) OR antibody[Title/Abstract])	19003
#14	Search (warm[Title/Abstract]) OR cold[Title/Abstract]	142524
#13	Search (((ant body[Title/Abstract]) OR agglutinin[Title/Abstract]) OR reacting antibody[Title/Abstract]) OR antibody[Title/Abstract]	15375
#12	Search ((Anemi*[Title/Abstract]) AND Hemolyt*[Title/Abstract]) AND Autoimmun*[Title/Abstract]	3811
#11	Search "Anemia, Hemolytic, Autoimmune"[Mesh]	5759
#8	Search (((((((IDEC-C2B8[Title/Abstract]) OR IDEC C2B8[Title/Abstract]) OR IDECC2B8[Title/Abstract]) OR ((Mabthera[Title/Abstract]) OR GP2013[Title/Abstract]) OR Rituxan[Title/Abstract]) OR Rituximab[Title/Abstract]) OR "Rituximab"[Mesh])	23109
#7	Search (((((((IDEC-C2B8[Title/Abstract]) OR IDEC C2B8[Title/Abstract]) OR IDECC2B8[Title/Abstract]) OR ((Mabthera[Title/Abstract]) OR GP2013[Title/Abstract]) OR Rituxan[Title/Abstract]) OR Rituximab[Title/Abstract])	20273
#6	Search ((IDEC-C2B8[Title/Abstract]) OR IDEC C2B8[Title/Abstract]) OR IDECC2B8[Title/Abstract]	54
#5	Search ((Mabthera[Title/Abstract]) OR GP2013[Title/Abstract]) OR Rituxan[Title/Abstract]	442
#4	Search Rituximab[Title/Abstract]	20162
#3	Search "Rituximab"[Mesh]	14250

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 03.04.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp rituximab/	77215
2	rituximab.ab,kw,ti.	45066
3	Mabthera.ab,kw,ti.	386
4	GP2013.ab,kw,ti.	26
5	Rituxan.ab,kw,ti.	598
6	IDEC-C2B8.ab,kw,ti.	60

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
7	IDECC2B8.ab,kw,ti.	2
8	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	45431
9	1 or 8	79756
10	exp autoimmune hemolytic anemia/	7217
11	"Anemi*".ab,kw,ti.	146057
12	"Hemolyt*".ab,kw,ti.	40026
13	"Autoimmun*".ab,kw,ti.	239194
14	11 and 12 and 13	4527
15	ant body.ab,kw,ti.	22
16	agglutinin.ab,kw,ti.	12155
17	reacting antybody.ab,kw,ti.	0
18	antbody.ab,kw,ti.	123
19	15 or 16 or 17 or 18	12300
20	warm.ab,kw,ti.	40873
21	cold.ab,kw,ti.	131681
22	20 or 21	161233
23	14 or 19	16544
24	10 or 23	20288
25	22 and 24	1749
26	9 and 25	455

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 03.04.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees	1210
#2	(Rituximab):ti,ab,kw OR (Mabthera):ti,ab,kw OR (Rituxan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4530
#3	#1 OR #2	4530
#4	MeSH descriptor: [Anemia, Hemolytic, Autoimmune] explode all trees	18
#5	(Anemi*):ti,ab,kw AND (Hemolyt*):ti,ab,kw AND (Autoimmun*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	98
#6	(ant body):ti,ab,kw OR (agglutinin):ti,ab,kw OR (reacting antybody):ti,ab,kw OR (antbody):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	531
#7	(warm):ti,ab,kw OR (cold):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16475
#8	#5 OR #6	613
#9	#8 OR #4	613
#10	#9 AND #7	63
#11	#10 AND #3	16