



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

**Mabthera (rytuksymab)**  
**we wskazaniu:**

inne określone niedokrwistości aplastyczne (ICD-10:D61.8)  
u pacjentów z przewlekłym zakażeniem EBV

Opracowanie w sprawie zasadności  
finansowania ze środków publicznych w ramach  
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.88.2020

Data ukończenia: 27.08.2020 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 z późn. zm.) 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 przedsiębiorcy Roche Polska Sp. z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Roche Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) 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 z późn. zm.) 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

<b>AA</b>	anemia aplastyczna (ang. aplastic anemia)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>allo-HSCT</b>	allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)
<b>ATG</b>	globulina antytymocytarna (ang. antithymocyte globulin)
<b>CsA</b>	cyklosporyna A
<b>EBV</b>	wirus Epsteina-Barr (ang. Epstein-Barr virus)
<b>EBV-LPD</b>	choroby limfoproliferacyjne związane z wirusem Epsteina-Barra
<b>EBV-PTLD</b>	posttransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna indukowana EBV (ang. Epstein-Barr virus post-transplant lymphoproliferative disease)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>IST</b>	terapia immunosupresyjna (ang. immunosuppressive therapy)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LDH</b>	dehydrogenaza mleczanowa (ang. lactate dehydrogenase)
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
<b>MDS</b>	zespół mielodysplastyczny (ang. myelodysplastic syndrome)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PNH</b>	napadowa nocna hemoglobinuria
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>SAA</b>	ciężka anemia aplastyczna (ang. severe aplastic anemia)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	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.)

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	10
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	11
2.3. Oceniana technologia.....	11
<b>3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>12</b>
3.1. Przegląd Agencji .....	12
3.1.1. Opis metodyki przeglądu .....	12
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	12
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu .....	13
3.2. Dodatkowe informacje.....	18
<b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>19</b>
<b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna .....</b>	<b>20</b>
<b>6. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>23</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....</b>	<b>24</b>
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>25</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>26</b>
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	26

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Pismem z dnia 04 sierpnia 2020 r., znak PLD.4530.2121.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 04.08.2020 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) 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 we wskazaniu: inne określone niedokrwistości aplastyczne (ICD-10: D61.8) u pacjentów z przewlekłym zakażeniem EBV w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Wraz ze zleceniem przekazano dodatkowe informacje dot. pacjenta, dla którego wniosek stał się podstawą ww. zlecenia:

„Przebieg leczenia:

Pacjentka będąca pod opieką Instytutu Hematologii i Transfuzjologii od 2014 r z powodu rozpoznania początkowo hypoplastycznego zespołu mielodysplastycznego. Zakwalifikowana do leczenia immunoablacyjnego globuliną antytymocytarną, terapię otrzymała w maju 2017 r. W wyniku leczenia nie uzyskano trwałej normalizacji morfologii krwi, przejściowo przez okres około 1 roku, pacjentka była niezależna od przetoczeń KKP i KKCZ. Nie wyrażała zgody wykonanie procedury allogenicznego przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych. W związku z powyższym w sytuacji ponownego pogorszenia się wyników badań morfologii krwi i ponownej konieczności leczenia substytucyjnego KKP i KKCZ, prowadzono leczenie immunosupresyjne (Encorton, Cyklosporyna), podjęto również próbę leczenia Revolade (bez wpływu na wyniki morfologii). Rozważano kwalifikację chorej do II leczenia immunoablacyjnego. W trakcie badań przed kwalifikacją stwierdzono reaktywację EBV (wyjściowo liczba kopii wirusa 137 000), z tego powodu odstawiono leczenie immunosupresyjne.

Obserwowano stopniowy spadek wirerii EBV do poziomu około 30 000 kopii. Jednocześnie pacjentka była diagnozowana z powodu pojawienia się wodobrzusza z podejrzeniem patologii wątroby, wypisana z Kliniki Gastroenterologii Centrum Onkologii z rozpoznaniem prawdopodobnego nadciśnienia wrotnego w przebiegu przeładowania żelazem, nie wykonywano biopsji wątroby (w związku z małopłytkowością), nie potwierdzono / wykluczono w sposób pewny autoimmunologicznego zapalenia wątroby, wpływu infekcji EBV na patologię wątroby. Zalecono elastografię i MR jamy brzusznej. Wynik badania NMR wskazuje na marskość wątroby z cechami nadciśnienia wrotnego, niski sygnał miąższu wątroby, śledziony i trzustki może wskazywać na spichrzanie żelaza, przewody żółciowe wewnątrzwątrobowe wąskie. Ponieważ pacjentka nie została zakwalifikowana do biopsji wątroby nie można w sposób pewny ocenić charakteru zmian w wątrobie. Badania mutacji w kierunku hemochromatozy wrodzonej, badanie w kierunku choroby Wilsona, dały wynik negatywny. Aktualnie obserwuje się pancytopenię (na podstawie aktualnej trepanobiopsji - obraz szpiku przemawia za anemią aplastyczną), liczba kopii wirusa EBV utrzymuje się na poziomie 30 000 kopii. Pacjentka nie kwalifikuje się w chwili obecnej do leczenia immunoablacyjnego z powodu SAA, wobec niejasnej patologii wątroby i reaktywacji EBV. Wobec przewlekłej infekcji EBV, trudnego do ustalenia wpływu przewlekłej infekcji EBV na patologię wątroby, braku skuteczności dotychczasowego postępowanie (redukcja immunosupresji, podawania Immunoglobulin iv) rozważa się włączenie leczenia Mabtherą. Stosowanie Mabthery w leczeniu reaktywacji latentnej infekcji EBV w okresie immunosupresji u chorych poddawanych alloSCT wskazuje na skuteczność takiej formy terapii. Pacjentka ze względu na długotrwałe leczenie immunosupresyjne chociaż nie była poddana procedurze alloSCT jest w grupie ryzyka reaktywacji EBV, obecność aktywnej infekcji stanowi w chwili obecnej p-wskazanie do przyczynowego leczenia SAA”.

Na podstawie dostępnych informacji nie można jednoznacznie stwierdzić, czy u pacjentki, oprócz EBV-DNA-emii można stwierdzić również obecność choroby EBV-zależnej.

Na podstawie powyższych informacji określono, że niniejsza ocena dotyczy zastosowania rytuksymabu w ramach leczenia systemowego chorych na anemię aplastyczną z jednoczesnym zakażeniem EBV.

Produkt leczniczy Mabthera nie podlegał ocenie Agencji w wnioskowanym wskazaniu.

Produkt leczniczy Mabthera jest obecnie refundowany w ramach poniższych programów lekowych: B.75 „Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA)”, B.12 „Leczenie chłoniaków złośliwych”, B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” oraz w ramach chemioterapii (C.51).

## Problem zdrowotny

Anemia aplastyczna to niewydolność szpiku powstała w następstwie jego hipoplazji lub aplazji, prowadząca do pancytopenii (nie tylko niedokrwistości).

Przyczyną jest najczęściej reakcja autoimmunologiczna limfocytów T skierowana przeciwko macierzystym komórkom krwiotwórczym lub rzadziej – wrodzona wada lub nabyte uszkodzenie tych komórek, co prowadzi do zahamowania ich dzielenia się i różnicowania.

Wirus Epsteina-Barr (EBV) jest wirusem DNA o właściwościach onkogennych. Należy do rodziny Herpesviridae i jest klasyfikowany jako HHV-4 (human herpes virus 4). Pierwotne zakażenie EBV przebiega w formie litycznej, po czym wirus umiejscawia się w limfocytach B w formie latentnej. Wirus może być przenoszony drogą kropelkową, podczas transfuzji krwi i w materiale przeszczepowym od zakażonego i bezobjawowego dawcy.

Zapadalność roczną szacuje się na 2-6/1 mln osób. Anemia aplastyczna może wystąpić w każdym wieku (szczyt zachorowań występuje ok. 30 r.ż.), obserwuje się nieznacznie przewagę u mężczyzn. Postacie nabyte występują najczęściej pomiędzy 15 a 25 r.ż. i u osób > 60 r.ż.

W ciągu 2 lat umiera ok. 80% chorych z ciężką anemią aplastyczną, niepoddanych leczeniu przyczynowemu. Najczęstszą przyczyną zgonu są ciężkie zakażenia bakteryjne lub grzybicze (zwłaszcza inwazyjna aspergiloza płuc. Anemia aplastyczna może przejść w MDS (zespół mielodysplastyczny), ostrą białaczkę lub PNH (napadowa nocna hemoglobinuria).

## Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Prof. G. Basak w publikacji „Praktyka Hematologiczna” w części dotyczącej postępowania w anemii aplastycznej zwraca uwagę, iż w przypadku pacjentów u których przeprowadzono allo-HSCT istnieje duże ryzyko rozwinięcia się choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, która w ciężkich przypadkach AA może znieść korzystne skutki zabiegu.

## Efektywność kliniczna i praktyczna

Do niniejszego opracowania włączono 4 opisy przypadków:

- Mashima 2017 – 55-letnia kobieta z ciężką anemią aplastyczną,
- Shimizu 2016 – 29-letni mężczyzna z zapaleniem wątroby związanym z anemią aplastyczną,
- Takahashi 2015 – 81-letni mężczyzna z rozpoznaniem ciężkiej anemii aplastycznej i rozwiniętym zakażeniem EBV,
- Hanaoku 2015 – 69-letnia kobieta z anemią aplastyczną.

### Skuteczność kliniczna

Nie zidentyfikowano badań oceniających skuteczności klinicznej.

### Skuteczność praktyczna

#### *Mashima 2017*

Rozpoczęto terapię króliczą globuliną antytymocytarną (3,75 mg/kg m.c. przez 5 dni), cyklosporyna A (6 mg/kg m.c. 6 dnia) i metyloprednizolonem (2 mg/kg m.c. 6 dnia). W 28 dniu po rozpoczęciu leczenia u pacjentki rozwinęła się wysoka gorączka nieodpowiadająca na antybiotyki. W 39 dniu po rozpoczęciu leczenia przerwano podawanie cyklosporyny A przez wzgląd na uszkodzenie wątroby i niewydolność nerek. Odnotowano: gwałtowny wzrost poziomu ferrytyny, atypowe limfocyty w krwi obwodowej. W 41 dniu po rozpoczęciu leczenia, tomografia komputerowa wykazała powiększenie wątroby i śledziony oraz pogrubienie ściany pęcherzyk żółciowego spowodowane ostrym zapaleniem wątroby oraz powiększenie węzłów chłonnych jamy brzusznej. W związku z pojawieniem się niewydolności oddechowej i konieczności intubacji, pacjentka została przeniesiona na oddział intensywnej terapii. Odnotowano wzrost poziomu LDH oraz wzrost miana EBV-DNA w surowicy krwi (do  $1,1 \times 10^6$  kopii/ $10^6$  komórek). Obraz ten sugerował chorobę limfoproliferacyjną indukowaną EBV, w związku z tym podano rytuksymab (375 mg/m<sup>2</sup> raz w tygodniu). Pacjentka przestała gorączkować kilka dni po pierwszym podaniu rytuksymabu. Dodatkowe badania potwierdziły chorobę limfoproliferacyjną indukowaną EBV. Po drugim cyklu rytuksymabu ustąpiła niewydolność oddechowa i pacjentka została rozintubowana.

Pomimo ogólnej poprawy zarówno stanu zdrowia, jak i wyników badań laboratoryjnych, trzy dni po podaniu drugiej dawki rytuksymabu pacjentka straciła przytomność. Wykonane badania ujawniły obecność EBV-DNA w płynie mózgowo-rdzeniowym. Postawiono diagnozę: zapalenie mózgu spowodowane EBV z chorobą limfoproliferacyjną. Podano gancyklowir oraz immunoglobulinę dożylną. Po zastosowanym leczeniu poziom EBV-DNA w surowicy gwałtownie spadł, a pacjenta odzyskała przytomność. Po ośmiu podaniach rytuksymabu, miano EBV-DNA zmniejszyło się poniżej poziomu wykrywalności, a objawy choroby limfoproliferacyjnej indukowanej



EBV oraz zapalenia mózgu indukowanego EBV ustąpiły. Dalsze badania wykazały również brak wcześniej odnotowanych zmian w jamie brzusznej. Po 22 miesiącach od rozpoczęcia leczenia globulina antytymocytarną pacjenta osiągnęła częściową odpowiedź anemii aplastycznej na leczenie. Do dnia opisu przypadku pacjentki nie zaobserwowano nawrotu choroby limfoproliferacyjnej indukowanej EBV.

#### *Shimizu 2016*

Początkowo nie zastosowano żadnej interwencji, gdyż pancytopenia nie ulegała progresji. Nie mniej jednak, po 6 miesiącach od diagnozy zapalenia wątroby związanego z anemią aplastyczną całkowita liczba komórek krwi zaczęła się zmniejszać i pacjent stał się zależny od przebiegu preparatów krwiopochodnych. Pacjent został wtedy przyjęty do szpitala w celu otrzymania terapii immunosupresyjnej (ang. immunosuppressive therapy, IST). Miana przeciwciał anti-EBV wskazywały na przebytą infekcję. Nie wykryto EBV-DNA. Podano króliczą globulinę antytymocytarną (2,5 mg/kg m.c. przez 5 dni) i cyklosporynę A (3 mg/kg m.c.) w połączeniu z metyloprednizolonem podanym po prednizolonie w celu profilaktyki wystąpienia choroby posurowiczej. Zaobserwowano wzrost miana EBV-DNA w surowicy krwi po 3 tygodniach od rozpoczęcia terapii immunosupresyjnej (bez objawów klinicznych). Po 30 dniach, kiedy miano EBV-DNA osiągnęło liczbę  $4,5 \times 10^4$  kopii / $\mu$ l, odstawiono cyklosporynę A. W 31 dniu po rozpoczęciu terapii immunosupresyjnej pacjent rozwinął gorączkę i limfadenopatię uogólnioną. Antybiotykoterapia okazała się nieskuteczna – zaobserwowano dalszy wzrost miana EBV-DNA w surowicy krwi. Nie zaobserwowano limfocytozy we krwi obwodowej. Postawiono diagnozę choroby limfoproliferacyjnej indukowanej EBV. W 33 dniu od rozpoczęcia terapii immunosupresyjnej podano rytuksymab (375 mg/m<sup>2</sup>). W ciągu kilku dni leczenie to poskutkowało ustąpieniem gorączki oraz limfadenopatii, a 10 dni później EBV-DNA był niewykrywalny, bez konieczności powtórzenia podania rytuksymabu. Pomimo wznowy podawania cyklosporyny A w tej samej dawce co początkowo zostało wznowione w 50 dniu od rozpoczęcia terapii immunosupresyjnej, miano EBV-DNA nie wzrosło. Prawidłową liczbę całkowitą komórek krwi uzyskano po roku podawania cyklosporyny A.

#### *Takahashi 2015*

We wrześniu 2014 r. 81-letni mężczyzna został przyjęty do szpitala z powodu pancytopenii. Pacjent nie zgłaszał objawów i był w dobrym stanie. Pancytopenię wykazano podczas rutynowych okresowych badań kontrolnych w szpitalu, gdzie przez dwa lata wcześniej pacjent poddany został stentowaniu tętnic wieńcowych. Pacjent leczony na cukrzycę typu II oraz na nadciśnienie. Pacjent przeszedł operację zwężenia kanału kręgowego w odcinku lędźwiowym dziesięć lat wcześniej oraz przezcewkową resekcję prostaty z powodu raka gruczołu krokowego 8 lat wcześniej. Przy badaniu nie wykazano nieprawidłowości w badaniu palpacyjnym wątroby i śledziony, nie zbadano węzłów chłonnych. Pacjent nie gorączkował. Badanie nie wykazało atypowych limfocytów ani mielodysplazji. Wyniki testów surowicy prawidłowe. Biopsja szpiku kostnego wykazała hipoplazję szpiku, bez zwłóknienia lub limfocytozy. W tomografii komputerowej całego ciała nie stwierdzono powiększenia wątroby i śledziony ani powiększenia węzłów chłonnych. Postawiono diagnozę ciężkiej anemii aplastycznej. Pacjent rozpoczął terapię cyklosporyną w drugim dniu pobytu w szpitalu. Konieczne stały się transfuzje krwinek czerwonych i płytek krwi oraz codzienne podawanie G-CSF. Terapię globuliną antytymocytarną rozpoczęto 15 dnia hospitalizacji w dawce 3,3 mg/kg na dobę przez 5 kolejnych dni, po czym u pacjenta wystąpiła ciężka leukocytopenia. W 46. dobie hospitalizacji u pacjenta wystąpiła utrzymująca się wysoka gorączka. Wielokrotne posiewy krwi były ujemne, a antybiotyki lub leki przeciwgrzybicze były nieskuteczne. Atypowe limfocyty we krwi obwodowej proliferowały stopniowo. W 51. Dniu hospitalizacji w badaniu przesiewowym wykryto EBV  $4 \times 10^6$  kopii. Biopsja narządów lub badania obrazowe z tomografią komputerową nie były możliwe ze względu na zły stan pacjenta. Niewydolność oddechowa wystąpiła w 51. a ciężka kwasica metaboliczna w 54. dobie hospitalizacji. Pacjentowi podano rytuksymab, ale stan ogólny nie uległ poprawie. Pacjent zmarł 58. dnia hospitalizacji.

#### *Hanaoku 2015*

69-letnia kobieta z nabytą anemią aplastyczną została przyjęta do terapii immunosupresyjnej opartej na globulinie antytymocytarnej. Przy przyjęciu nie wykazywała objawów powiększenia węzłów chłonnych ani powiększenia wątroby. Cztery lata wcześniej przeszła całkowitą gastrektomię, częściową resekcję głowy trzustki i splenektomię z powodu raka żołądka. Idiopatyczną anemią aplastyczną zdiagnozowano na podstawie takich wyników jak biopsja szpiku z prawidłowym kariotypem przy braku nieprawidłowego nacieku, w tym nowotworów limfoidalnych, mielodysplazji, infekcji lub chorób reumatycznych sześć miesięcy przed przyjęciem. Początkowo pacjentkę leczono cyklosporyną (CsA) i octanem metenolonu, a następnie króliczą globuliną antytymocytarną, CsA i prednizolonem. Po terapii zanikła populacja limfocytów T. U pacjentki wystąpiła gorączka, hipoglikemia i znaczna limfocytoza z reaktywacją wirusa EBV i cytomegalowirusa w 54. terapii. Potwierdzeniem reaktywacji EBV był wzrost poziomu EBV-DNA w surowicy ( $300-10^3$  kopii/ml) oraz wyniki badań serologicznych (wynik pozytywny zarówno dla IgG dla antygeny kapsydu EBV, jak i dla przeciwciał przeciw antygenowi jądrowemu EBV). Przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem pacjentka wykazywała powikłania związane z powiększeniem wątroby, zaburzeniami czynności nerek i zakażeniem *Stenotrophomonas maltophilia*. Potwierdzono diagnozę kliniczną:

agresywną chorobę limfoproliferacyjną i reaktywację zakażenia EBV. Późniejsze badania histologiczne wykazały, gęsty naciek limfocytów do okołoaortalnych węzłów chłonnych, wątroby, nerek, trzustki i tarczycy.

### Bezpieczeństwo

W żadnym z odnalezionych opisów przypadków nie odniesiono się do bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu.

### **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 stosowania.

### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna**

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. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie. Ponadto należy zauważyć, że powyższe rekomendacje kliniczne dotyczą terapii populacji pacjentów po allo-HSCT, czyli innej niż wnioskowana.

Dodatkowo według informacji zawartych w zleceniu MZ oraz w opinii Konsultanta Wojewódzkiego dotyczącej historii leczenia, u pacjenta wykorzystano następujące schematy leczenia: Revolade (eltrombopag nierefundowany w tym wskazaniu) oraz leczenie immunosupresyjne (globulina antytymocytarna ATG oraz refundowane w ocenianym wskazaniu prednizon i cyklosporyna). Wobec powyższego, ani eltrombopag ani leczenie immunosupresyjne nie będą stanowić w tym przypadku technologii alternatywnej.

Tym samym po wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

### **Konkurencyjność cenowa**

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 4 tygodniowej terapii wynosi: ██████████ brutto. Koszt ten jest ██████████ od tego wyliczonego na podstawie obwieszczenia MZ oraz ██████████ od kosztu innych leków zawierających rytuksymab znajdujących się na Obwieszczeniu MZ (leki biopodobne: Blitzima i Riximyo).

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w akapicie powyżej.



## 2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 04 sierpnia 2020 r., znak PLD.4530.2121.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 04.08.2020 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) 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 we wskazaniu: inne określone niedokrwistości aplastyczne (ICD-10: D61.8) u pacjentów z przewlekłym zakażeniem EBV w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Wraz ze zleceniem przekazano dodatkowe informacje dot. pacjenta, dla którego wniosek stał się podstawą ww. zlecenia:

„Przebieg leczenia:

Pacjentka będąca pod opieką Instytutu Hematologii i Transfuzjologii od 2014 r z powodu rozpoznania początkowo hypoplastycznego zespołu mielodysplastycznego. Zakwalifikowana do leczenia immunoablacyjnego globuliną antytymocytarną, terapię otrzymała w maju 2017 r. W wyniku leczenia nie uzyskano trwałej normalizacji morfologii krwi, przejściowo przez okres około 1 roku, pacjentka była niezależna od przetoczeń KKP i KKCZ. Nie wyrażała zgody wykonanie procedury allogenicznego przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych. W związku z powyższym w sytuacji ponownego pogorszenia się wyników badań morfologii krwi i ponownej konieczności leczenia substytucyjnego KKP i KKCZ, prowadzono leczenie immunosupresyjne (Encorton, Cyklosporyna), podjęto również próbę leczenia Revolade (bez wpływu na wyniki morfologii). Rozważano kwalifikację chorej do II leczenia immunoablacyjnego. W trakcie badań przed kwalifikacją stwierdzono reaktywację EBV (wyjściowo liczba kopii wirusa 137 000), z tego powodu odstawiono leczenie immunosupresyjne.

Obserwowano stopniowy spadek wirerii EBV do poziomu około 30 000 kopii. Jednocześnie pacjentka była diagnozowana z powodu pojawienia się wodobrzusza z podejrzeniem patologii wątroby, wypisana z Kliniki Gastroenterologii Centrum Onkologii z rozpoznaniem prawdopodobnego nadciśnienia wrotnego w przebiegu przeładowania żelazem, nie wykonywano biopsji wątroby (w związku z małopłytkowością), nie potwierdzono / wykluczono w sposób pewny autoimmunologicznego zapalenia wątroby, wpływu infekcji EBV na patologię wątroby. Zalecono elastografię i MR jamy brzusznej. Wynik badania NMR wskazuje na marskość wątroby z cechami nadciśnienia wrotnego, niski sygnał miąższu wątroby, śledziony i trzustki może wskazywać na spichrzanie żelaza, przewody żółciowe wewnątrzwątrobowe wąskie. Ponieważ pacjentka nie została zakwalifikowana do biopsji wątroby nie można w sposób pewny ocenić charakteru zmian w wątrobie. Badania mutacji w kierunku hemochromatozy wrodzonej, badanie w kierunku choroby Wilsona, dały wynik negatywny. Aktualnie obserwuje się pancytopenię (na podstawie aktualnej trepanobiopsji - obraz szpiku przemawia za anemią aplastyczną), liczba kopii wirusa EBV utrzymuje się na poziomie 30 000 kopii. Pacjentka nie kwalifikuje się w chwili obecnej do leczenia immunoablacyjnego z powodu SAA, wobec niejasnej patologii wątroby i reaktywacji EBV. Wobec przewlekłej infekcji EBV, trudnego do ustalenia wpływu przewlekłej infekcji EBV na patologię wątroby, braku skuteczności dotychczasowego postępowanie (redukcja immunosupresji, podawania Immunoglobulin iv) rozważa się włączenie leczenia Mabtherą. Stosowanie Mabthery w leczeniu reaktywacji latentnej infekcji EBV w okresie immunosupresji u chorych poddawanych alloSCT wskazuje na skuteczność takiej formy terapii. Pacjentka ze względu na długotrwałe leczenie immunosupresyjne chociaż nie była poddana procedurze alloSCT jest w grupie ryzyka reaktywacji EBV, obecność aktywnej infekcji stanowi w chwili obecnej p-wskazanie do przyczynowego leczenia SAA”.

Na podstawie dostępnych informacji nie można jednoznacznie stwierdzić, czy u pacjentki, oprócz EBV-DNA-emii można stwierdzić również obecność choroby EBV-zależnej.

**Na podstawie powyższych informacji określono, że niniejsza ocena dotyczy zastosowania rytuksymabu w ramach leczenia systemowego chorych na anemię aplastyczną z jednoczesnym zakażeniem EBV.**

Produkt leczniczy Mabthera nie podlegał ocenie Agencji w wnioskowanym wskazaniu.

Produkt leczniczy Mabthera jest obecnie refundowany w ramach poniższych programów lekowych: B.75 „Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA)”, B.12 „Leczenie chłoniaków złośliwych”, B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” oraz w ramach chemioterapii (C.51).

## 2.1. Problem zdrowotny

### Niedokrwistość aplastyczna (ICD-10:D61.8) u pacjentów z przewlekłym zakażeniem EBV

#### ICD-10:D61.8 - Inne niedokrwistości aplastyczne

- D61.0 Niedokrwistość aplastyczna konstytucjonalna
- D61.1 Niedokrwistość aplastyczna wywołana lekami
- D61.2 Niedokrwistość aplastyczna spowodowana innymi czynnikami zewnętrznymi
- D61.3 Niedokrwistość aplastyczna idiopatyczna
- D61.8 Inne określone niedokrwistości aplastyczne
- D61.9 Nieokreślona niedokrwistość aplastyczna

#### Definicja

Anemia aplastyczna to niewydolność szpiku powstała w następstwie jego hipoplazji lub aplazji, prowadząca do pancytopenii (nie tylko niedokrwistości).

Przyczyną jest najczęściej reakcja autoimmunologiczna limfocytów T skierowana przeciwko macierzystym komórkom krwiotwórczym lub rzadziej – wrodzona wada lub nabyte uszkodzenie tych komórek, co prowadzi do zahamowania ich dzielenia się i różnicowania.

Źródło: *mp.pl*

Wirus Epsteina-Barr (EBV) jest wirusem DNA o właściwościach onkogennych. Należy do rodziny Herpesviridae i jest klasyfikowany jako HHV-4 (human herpes virus 4). Pierwotne zakażenie EBV przebiega w formie litycznej, po czym wirus umiejscawia się w limfocytach B w formie latentnej. Wirus może być przenoszony drogą kropelkową, podczas transfuzji krwi i w materiale przeszczepowym od zakażonego i bezobjawowego dawcy.

W wytycznych PFOTS 2012 zidentyfikowano następujące definicje:

- EBV-DNA-emia – stwierdzenie EBV-DNA we krwi,
- pierwotne zakażenie EBV – stwierdzenie obecności serologicznych lub molekularnych markerów wirusa u osobnika dotychczas seronegatywnego,
- prawdopodobna choroba EBV – opiera się na stwierdzeniu obecności EBV-DNA-emii we krwi i obecności powiększonych węzłów chłonnych lub objawów zajęcia innych narządów/tkanek u pacjenta z czynnikami ryzyka, bez innych czynników etiologicznych,
- potwierdzona choroba EBV – objawy zajęcia narządu/tkanki przez proces chorobowy oraz obecność transkryptów EBV lub antygenów wirusa w materiale z biopsji zajętego narządu/ tkanki (lub innego badania inwazyjnego),
- PTLD – heterogenna grupa chorób limfoproliferacyjnych o charakterze nowotworowym, rozwijającym się u pacjentów po przeszczepieniu (komórkowym lub narządowym) w wyniku jatrogennej immunosupresji limfocytów T.

Wytyczne rozróżniają 3 strategie terapeutyczne:

- profilaktykę reaktywacji EBV-DNA-emii (zastosowanie leków u pacjenta seropozytywnego bez objawów zakażenia w celu zapobieżenia wystąpienia EBV-DNA-emii),
- terapię wyprzedzającą choroby EBV (zastosowanie leków lub limfocytów T EBV-specyficznych u pacjenta bez objawów klinicznych z obecną EBV-DNA-emii), oraz
- terapię choroby EBV (zastosowanie leków lub innych metod terapeutycznych u pacjenta z chorobą EBV, pewną lub prawdopodobną).

Źródło: *PFOTS 2012*

#### Epidemiologia

Zapadalność roczną szacuje się na 2-6/1 mln osób. Anemia aplastyczna może wystąpić w każdym wieku (szczyt zachorowań występuje ok. 30 r.ż.), obserwuje się nieznaczną przewagę u mężczyzn. Postacie nabyte występują najczęściej pomiędzy 15 a 25 r.ż. i u osób > 60 r.ż.

Źródło: *OT.422.27.2018*

Choroby limfoproliferacyjne związane z wirusem Epsteina-Barr (EBV-LPD) to grupa zaburzeń, w których występuje jeden lub więcej typów komórek limfoidalnych: limfocyty B, limfocyty T, komórki NK i komórki

histiocytarno-dendrytyczne są zakażone wirusem Epsteina-Barra (EBV). Następstwem są nadmierne podziały zakażonych komórek, co związane z rozwojem nienowotworowych, przedrakowych i nowotworowych zaburzeń limfoproliferacyjnych (LPD).

Źródło: Rezk 2018

### Rokowanie

W ciągu 2 lat umiera ok. 80% chorych z ciężką anemią aplastyczną, niepoddanych leczeniu przyczynowemu. Najczęstszą przyczyną zgonu są ciężkie zakażenia bakteryjne lub grzybicze (zwłaszcza inwazyjna aspergiloza płuc. Anemia aplastyczna może przejść w MDS (zespół mielodysplastyczny), ostrą białaczkę lub PNH (napadowa nocna hemoglobinuria).

Źródło: mp.pl

## 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Prof. G. Basak w publikacji „Praktyka Hematologiczna” w części dotyczącej postępowania w anemii aplastycznej zwraca uwagę, iż w przypadku pacjentów u których przeprowadzono allo-HSCT istnieje duże ryzyko rozwinięcia się choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, która w ciężkich przypadkach AA może znieść korzystne skutki zabiegu.

Źródło: Basak 2015

## 2.3. Oceniana technologia

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego (zlecenie MZ, ChPL Mabthera)

<b>Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie</b>	Mabthera (rytuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Inne niedokrwistości aplastyczne (ICD-10:D61.8) u pacjentów z przewlekłym zakażeniem EBV
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	Produkt Mabthera stosuje się u dorosłych w następujących wskazaniach*: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chłoniaki niezłaznicze (NHL)</li> <li>• Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)</li> <li>• Reumatoidalne zapalenie stawów</li> <li>• Złazniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń</li> <li>• Pęcherzyca zwykła</li> </ul> <b>Rozpatrywane wskazanie jest wskazaniem pozarejestracyjnym (off-label).</b>
<b>Wnioskowane dawkowanie</b>	4 podania po 648,75 mg w tygodniowych odstępach
<b>Droga podania</b>	Wlew dożylny
<b>Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia</b>	4 tygodnie

### 3. Efektywność kliniczna i praktyczna

#### 3.1. Przegląd Agencji

##### 3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania rytuksymabu w analizowanym wskazaniu wykonano przeszukanie w następującej bazie informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 12.08.2020 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 anemią aplastyczną i z przewlekłym zakażeniem EBV	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	rytuksymab	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	dowolny	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne, serie i opisy przypadków. W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania z najwyższego poziomu dowodów naukowych	niespełniające kryteriów włączenia
Inne	publikacje w języku angielskim lub polskim	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje w postaci abstraktu,</li> <li>• publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia</li> </ul>

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono 4 opisy przypadków:

- Mashima 2017 – 55-letnia kobieta z ciężką anemią aplastyczną,
- Shimizu 2016 – 29-letni mężczyzna z zapaleniem wątroby związanym z anemią aplastyczną,
- Takahashi 2015 – 81-letni mężczyzna z rozpoznaniem ciężkiej anemii aplastycznej i rozwiniętym zakażeniem EBV,
- Hanaoku 2015 – 69-letnia kobieta z anemią aplastyczną.

Szczegółowy opis znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja
<b>Mashima 2017</b> <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.	Opis przypadku.	U kobiety (55 lat) przyjętej do szpitala z pancytopenią, zdiagnozowano ciężką anemię aplastyczną. W wywiadzie: pacjenta w wieku 49 lat przeszła lumpektomię oraz radiochemioterapię adjuwantową z powodu raka piersi.
<b>Shimizu 2016</b> <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.		Mężczyzna (29 lat) przyjęty do szpitala z powodu żółtaczk. Badania laboratoryjne wykazały ciężką dysfunkcję wątroby. Nie odnaleziono dowodów na wirusowe lub autoimmunologiczne podłoże zapalenia wątroby. Pomimo, że funkcja wątroby uległa poprawie po terapii wspierającej, miesiąc po zdiagnozowaniu zapalenia wątroby odnotowano spadek całkowitej liczby komórek krwi. Po przeprowadzeniu dalszych badań postawiono diagnozę: zapalenie wątroby związane z anemią aplastyczną.
<b>Takahashi 2015</b> <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.		Mężczyzna (81 lat) z rozpoznaniem ciężkiej anemii aplastycznej i rozwiniętym zakażeniem EBV. Pacjent nie został poddany przeszczepowi allo-HSCT. Ponadto pacjent cierpiał na niewydolność oddechową, dysfunkcję wątroby i kwasicę metaboliczną. W wywiadzie zabieg operacyjny zwężenia kanału kręgowego oraz przezcewkowa resekcja prostaty z powodu raka gruczołu krokowego.
<b>Hanaoku 2015</b> <u>Źródło finansowania:</u> Ministerstwo Edukacji, Kultury i Sportu, Nauki i Technologii Japonii, Ministerstwo Pracy i Dobrobytu Japonii, Science Takeda Foundation i SENSHIN Medical Research Foundation.		Kobieta (69 lat) z nabytą anemią aplastyczną. W wywiadzie całkowita gastrektomia, częściowa resekcja głowy trzustki i splenektomia z powodu raka żołądka cztery lata przed przyjęciem. Przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem pacjentka wykazywała powikłania związane z powiększeniem wątroby, zaburzeniami czynności nerek i zakażeniem <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> .

Zidentyfikowano następujące ograniczenia niniejszej analizy:

- nie zidentyfikowano badań oceniających skuteczności klinicznej,
- zidentyfikowano jedynie opisy pojedynczych przypadków,
- wydaje się, że odnalezione opisy przypadków dotyczą pacjentów, u których stosowano rytuksymab w związku z wystąpieniem chorób EBV-zależnych, a nie jako leczenie poprzedzające ich wystąpienie (na podstawie dostępnych informacji nie można jednoznacznie stwierdzić, czy u pacjentki, oprócz EBV-DNA-emii można stwierdzić również obecność choroby EBV-zależnej).

### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

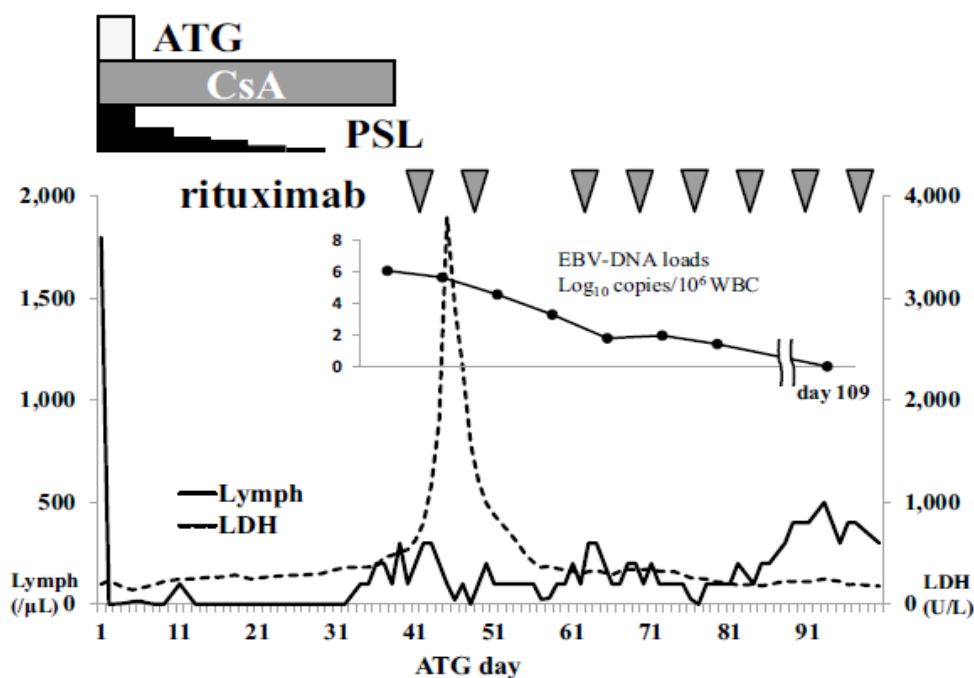
#### SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

Nie zidentyfikowano badań oceniających skuteczności klinicznej.

**SKUTECZNOŚĆ PRAKTYCZNA**❖ **Mashima 2017**

Rozpoczęto terapię króliczą globuliną antytymocytarną (3,75 mg/kg m.c. przez 5 dni), cyklosporyna A (6 mg/kg m.c. 6 dnia) i metyloprednizolonem (2 mg/kg m.c. 6 dnia). W 28 dniu po rozpoczęciu leczenia u pacjentki rozwinęła się wysoka gorączka nieodpowiadająca na antybiotyki. W 39 dniu po rozpoczęciu leczenia przerwano podawanie cyklosporyny A przez wzgląd na uszkodzenie wątroby i niewydolność nerek. Odnotowano: gwałtowny wzrost poziomu ferrytyny, atypowe limfocyty w krwi obwodowej. W 41 dniu po rozpoczęciu leczenia, tomografia komputerowa wykazała powiększenie wątroby i śledziony oraz pogrubienie ściany pęcherzyk żółciowego spowodowane ostrym zapaleniem wątroby oraz powiększenie węzłów chłonnych jamy brzusznej. W związku z pojawieniem się niewydolności oddechowej i konieczności intubacji, pacjentka została przeniesiona na oddział intensywnej terapii. Odnotowano wzrost poziomu LDH oraz wzrost miana EBV-DNA w surowicy krwi (do  $1,1 \times 10^6$  kopii/ $10^6$  komórek). Obraz ten sugerował chorobę limfoproliferacyjną indukowaną EBV, w związku z tym podano rytuksymab ( $375 \text{ mg/m}^2$  raz w tygodniu). Pacjentka przestała gorączkować kilka dni po pierwszym podaniu rytuksymabu. Dodatkowe badania potwierdziły chorobę limfoproliferacyjną indukowaną EBV. Po drugim cyklu rytuksymabu ustąpiła niewydolność oddechowa i pacjentka została rozintubowana.

Pomimo ogólnej poprawy zarówno stanu zdrowia, jak i wyników badań laboratoryjnych, trzy dni po podaniu drugiej dawki rytuksymabu pacjentka straciła przytomność. Wykonane badania ujawniły obecność EBV-DNA w płynie mózgowo-rdzeniowym. Postawiono diagnozę: zapalenie mózgu spowodowane EBV z chorobą limfoproliferacyjną. Podano gancyklowir oraz immunoglobulinę dożylną. Po zastosowanym leczeniu poziom EBV-DNA w surowicy gwałtownie spadł, a pacjenta odzyskała przytomność. Po ośmiu podaniach rytuksymabu, miano EBV-DNA zmniejszyło się poniżej poziomu wykrywalności, a objawy choroby limfoproliferacyjnej indukowanej EBV oraz zapalenia mózgu indukowanego EBV ustąpiły. Dalsze badania wykazały również brak wcześniej odnotowanych zmian w jamie brzusznej. Po 22 miesiącach od rozpoczęcia leczenia globulina antytymocytarną pacjenta osiągnęła częściową odpowiedź anemii aplastycznej na leczenie. Do dnia opisu przypadku pacjentki nie zaobserwowano nawrotu choroby limfoproliferacyjnej indukowanej EBV.

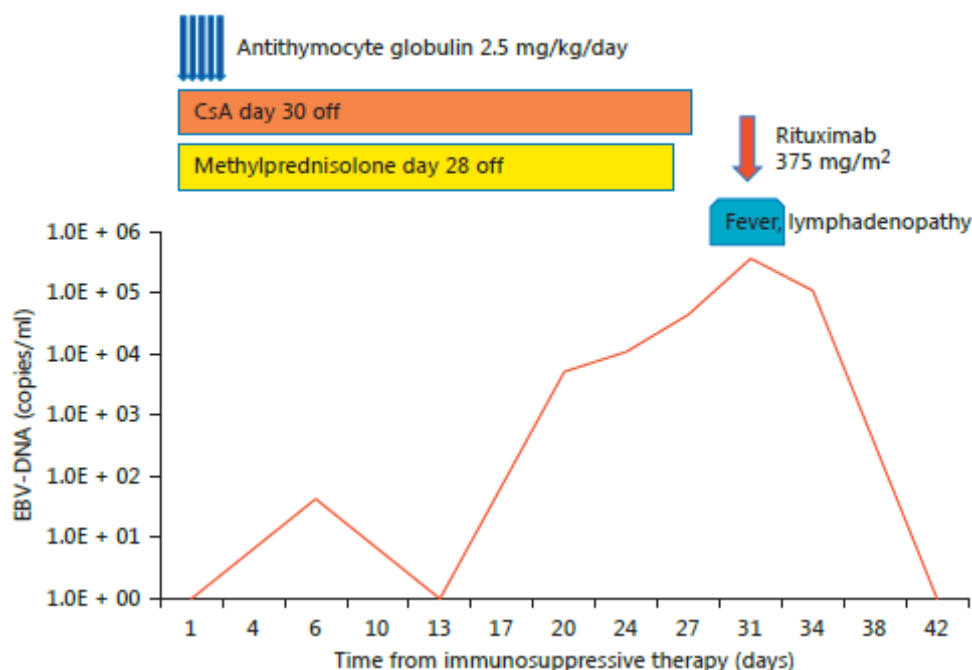


Rycina 1. Stan kliniczny pacjenta w czasie – szybki spadek miana EBV-DNA w surowicy krwi po podaniu rytuksymabu



❖ **Shimizu 2016**

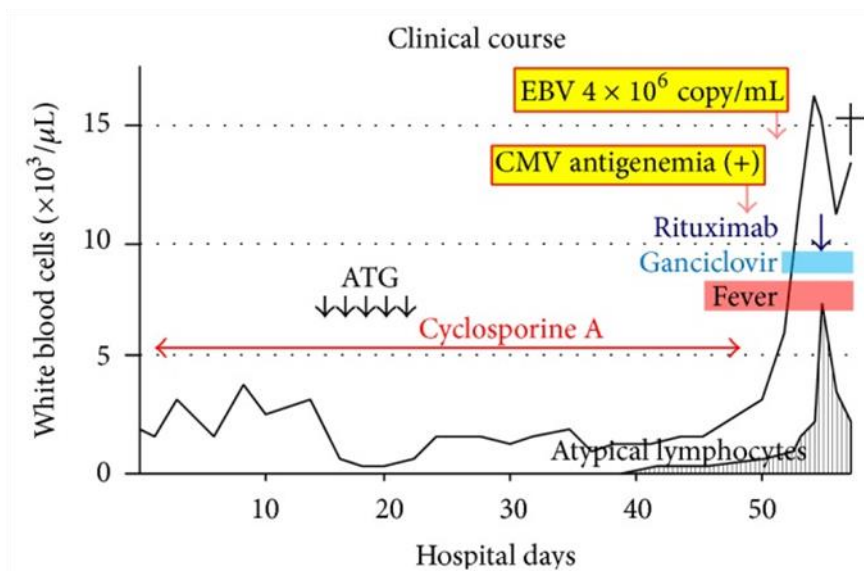
Początkowo nie zastosowano żadnej interwencji, gdyż pancytopenia nie ulegała progresji. Nie mniej jednak, po 6 miesiącach od diagnozy zapalenia wątroby związanego z anemią aplastyczną całkowita liczba komórek krwi zaczęła się zmniejszać i pacjent stał się zależny od przebiegu preparatów krwiopochodnych. Pacjent został wtedy przyjęty do szpitala w celu otrzymania terapii immunosupresyjnej (ang. immunosuppressive therapy, IST). Miana przeciwciał anti-EBV wskazywały na przebytą infekcję. Nie wykryto EBV-DNA. Podano króliczą globulinę antytymocytarną (2,5 mg/kg m.c. przez 5 dni) i cyklosporynę A (3 mg/kg m.c.) w połączeniu z metyloprednizolonem podanym po prednizolonie w celu profilaktyki wystąpienia choroby posurowiczej. Zaobserwowano wzrost miana EBV-DNA w surowicy krwi po 3 tygodniach od rozpoczęcia terapii immunosupresyjnej (bez objawów klinicznych). Po 30 dniach, kiedy miano EBV-DNA osiągnęło liczbę  $4,5 \times 10^4$  kopii / $\mu$ l, odstawiono cyklosporynę A. W 31 dniu po rozpoczęciu terapii immunosupresyjnej pacjent rozwinął gorączkę i limfadenopatię uogólnioną. Antybiotykoterapia okazała się nieskuteczna – zaobserwowano dalszy wzrost miana EBV-DNA w surowicy krwi. Nie zaobserwowano limfocytozy we krwi obwodowej. Postawiono diagnozę choroby limfoproliferacyjnej indukowanej EBV. W 33 dniu od rozpoczęcia terapii immunosupresyjnej podano rytuksymab (375 mg/m<sup>2</sup>). W ciągu kilku dni leczenie to poskutkowało ustąpieniem gorączki oraz limfadenopatii, a 10 dni później EBV-DNA był niewykrywalny, bez konieczności powtórzenia podania rytuksymabu. Pomimo wznowy podawania cyklosporyny A w tej samej dawce co początkowo zostało wznowione w 50 dniu od rozpoczęcia terapii immunosupresyjnej, miano EBV-DNA nie wzrosło. Prawidłową liczbę całkowitą komórek krwi uzyskano po roku podawania cyklosporyny A.



Rycina 2. Miano EBV-DNA w surowicy krwi podczas terapii immunosupresyjnej (Shimizu 2016)

**Takahashi 2015**

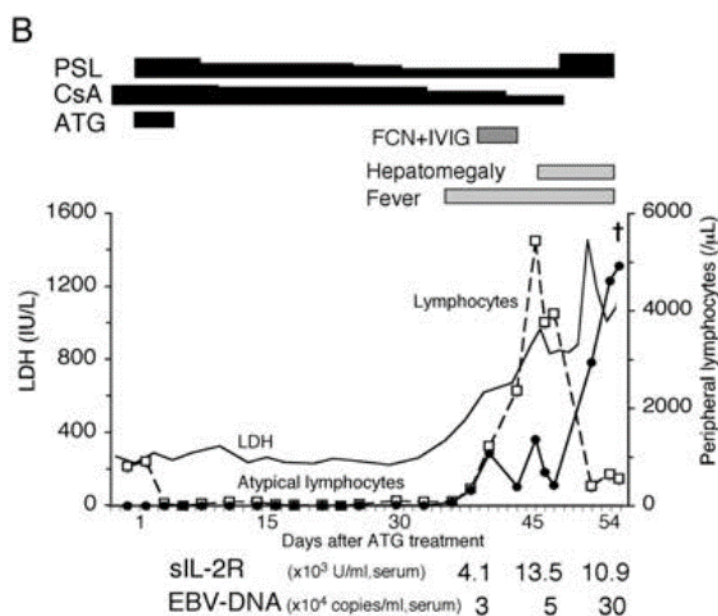
We wrześniu 2014 r. 81-letni mężczyzna został przyjęty do szpitala z powodu pancytopenii. Pacjent nie zgłaszał objawów i był w dobrym stanie. Pancytopenię wykazano podczas rutynowych okresowych badań kontrolnych w szpitalu, gdzie przez dwa lata wcześniej pacjent poddany został stentowaniu tętnic wieńcowych. Pacjent leczony na cukrzycę typu II oraz na nadciśnienie. Pacjent przeszedł operację zwężenia kanału kręgowego w odcinku lędźwiowym dziesięć lat wcześniej oraz przezcewkową resekcję prostaty z powodu raka gruczołu krokowego 8 lat wcześniej. Przy badaniu nie wykazano nieprawidłowości w badaniu palpacyjnym wątroby i śledziony, nie zbadano węzłów chłonnych. Pacjent nie gorączkował. Badanie nie wykazało atypowych limfocytów ani mielodysplazji. Wyniki testów surowicy prawidłowe. Biopsja szpiku kostnego wykazała hipoplazję szpiku, bez zwłóknienia lub limfocytozy. W tomografii komputerowej całego ciała nie stwierdzono powiększenia wątroby i śledziony ani powiększenia węzłów chłonnych. Postawiono diagnozę ciężkiej anemii aplastycznej. Pacjent rozpoczął terapię cyklosporyną w drugim dniu pobytu w szpitalu. Konieczne stały się transfuzje krwinek czerwonych i płytek krwi oraz codzienne podawanie G-CSF. Terapię globuliną antytymocytarną rozpoczęto 15 dnia hospitalizacji w dawce 3,3 mg/kg na dobę przez 5 kolejnych dni, po czym u pacjenta wystąpiła ciężka leukocytopenia. W 46. dobie hospitalizacji u pacjenta wystąpiła utrzymująca się wysoka gorączka. Wielokrotne posiewy krwi były ujemne, a antybiotyki lub leki przeciwgrzybicze były nieskuteczne. Atypowe limfocyty we krwi obwodowej proliferowały stopniowo. W 51. Dniu hospitalizacji w badaniu przesiewowym wykryto EBV  $4 \times 10^6$  kopii. Biopsja narządów lub badania obrazowe z tomografią komputerową nie były możliwe ze względu na zły stan pacjenta. Niewydolność oddechowa wystąpiła w 51. a ciężka kwasica metaboliczna w 54. dobie hospitalizacji. Pacjentowi podano rytuksymab, ale stan ogólny nie uległ poprawie. Pacjent zmarł 58. dnia hospitalizacji.



Rycina 3. Cykl hospitalizacji pacjenta (Takahashi 2015)

**Hanaoku 2015**

69-letnia kobieta z nabytą anemią aplastyczną została przyjęta do terapii immunosupresyjnej opartej na globulinie antytymocytarnej. Przy przyjęciu nie wykazywała objawów powiększenia węzłów chłonnych ani powiększenia wątroby. Cztery lata wcześniej przeszła całkowitą gastrektomię, częściową resekcję głowy trzustki i splenektomię z powodu raka żołądka. Idiopatyczną anemię aplastyczną zdiagnozowano na podstawie takich wyników jak biopsja szpiku z prawidłowym kariotypem przy braku nieprawidłowego nacieku, w tym nowotworów limfoidalnych, mielodysplazji, infekcji lub chorób reumatycznych sześć miesięcy przed przyjęciem. Początkowo pacjentkę leczono cyklosporyną (CsA) i octanem metenolonu, a następnie króliczą globuliną antytymocytną, CsA i prednizolonem. Po terapii zanikła populacja limfocytów T. U pacjentki wystąpiła gorączka, hipoglikemia i znaczna limfocytoza z reaktywacją wirusa EBV i cytomegalowirusa w 54. terapii. Potwierdzeniem reaktywacji EBV był wzrost poziomu EBV-DNA w surowicy ( $300-10^3$  kopii/ml) oraz wyniki badań serologicznych (wynik pozytywny zarówno dla IgG dla antygeny kapsydu EBV, jak i dla przeciwciał przeciw antygenowi jądrowemu EBV). Przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem pacjentka wykazywała powikłania związane z powiększeniem wątroby, zaburzeniami czynności nerek i zakażeniem *Stenotrophomonas maltophilia*. Potwierdzono diagnozę kliniczną: agresywną chorobę limfoproliferacyjną i reaktywację zakażenia EBV. Późniejsze badania histologiczne wykazały, gęsty naciek limfocytów do okołoaortalnych węzłów chłonnych, wątroby, nerek, trzustki i tarczycy.



Rycina 4. Terapia immunosupresyjna, choroba limfoproliferacyjna oraz miano EBV-DNA (Hanaoku 2015)

**BEZPIECZEŃSTWO**

W żadnym z odnalezionych opisów przypadków nie odniesiono się do bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu.

## 3.2. Dodatkowe informacje

### Informacje na podstawie ChPL

Doświadczenie dotyczące dorosłych pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi i przewlekłą białaczką limfocytową:

Najczęściej obserwowanymi niepożądanymi działaniami u pacjentów otrzymujących produkt MabThera były reakcje związane z wlewem, które występowały u większości pacjentów podczas pierwszego wlewu. Częstość występowania objawów związanych z wlewem zmniejsza się istotnie w wyniku kolejnych infuzji i wynosi mniej niż 1% po 8 dawkach produktu MabThera. Powikłania infekcyjne (głównie bakteryjne i wirusowe) występowały u ok. 30-55% pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych wśród pacjentów z NHL oraz u 30-50% pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych u pacjentów z PBL.

Do najczęściej zgłaszanych lub obserwowanych ciężkich działań niepożądanych zalicza się: działania niepożądane związane z wlewem (łącznie z zespołem uwolnienia cytokin, zespołem lizy guza), infekcje, zdarzenia sercowo-naczyniowe. Do innych odnotowanych ciężkich działań niepożądanych leku zaliczamy reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz postępującą leukoencefalopatię wieloogniskową (PML).

### Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

URPL (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)

Odnaleziono trzy komunikaty dotyczące produktu leczniczego Mabthera. Komunikat z 05.08.2011 dotyczył stosowania leku Mabthera u pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) i reakcjach niepożądanych na wlew dożylny, drugi komunikat z 12.04.2013 dotyczący związku między stosowaniem Mabthera i toksyczną nekrolizą naskórki i zespołem Stevensa-Johnsona oraz komunikat z 08.11.2013 dotyczący wykonywania badań przesiewowych w kierunku zakażenia HBV u wszystkich pacjentów, u których planuje się rozpoczęcie terapii lekiem Mabthera.

#### EMA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących produktu Mabthera (rytuksymab).

#### FDA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących produktu Mabthera (rytuksymab).

## **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 stosowania.

## 5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 12.08.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania we wskazaniu anemia aplastyczna oraz zasady postępowania w zakażeniach wirusem Epsteina-Barr w hematologii. Przeszukano następujące źródła:

- British Society for Haematology (BCSH) - <https://b-s-h.org.uk/guidelines/>
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów - <http://pthit.pl/>
- European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) - <https://www.ebmt.org/>
- American Society of Hematology - <https://www.hematology.org/>

Przeprowadzono także wyszukiwanie niesystematyczne przy użyciu wyszukiwarki internetowej.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Treść rekomendacji
<p><b>BCSH 2016</b> <b>(Wielka Brytania)</b></p>	<p><b>Wytyczne dotyczą postępowania w przypadku anemii aplastycznej</b></p> <p><u>Terapia pacjentów zakwalifikowanych do HSCT:</u></p> <p>Wszyscy pacjenci zakwalifikowani do HSCT w momencie diagnozy powinni poddać się badaniu układu zgodności tkankowej (HLA), a następnie przystąpić do poszukiwania zgodnego lub częściowo zgodnego dawcy niespokrewnionego w celu oceny dostępności potencjalnych dawców. (Stopień rekomendacji 1B)</p> <p>Należy ponownie wykonać badania, aby potwierdzić dokładną diagnozę i wykluczyć ewolucję klonalną do zespołu mielodysplastycznego (MDS) lub napadowej nocnej hemoglobinurii (PNH). Istotne jest również, aby nie przeoczyć niedokrwistości aplastycznej konstytucyjnej jak również, aby nie pominąć poważnej (i potencjalnie śmiertelnej) toksyczności przeszczepu oraz niewłaściwego doboru dawcy (Stopień rekomendacji 1C)</p> <p>Należy przeprowadzić ocenę wartości indeksu chorób współistniejących HCT-CI (Hematopoietic Cell Transplantation — Comorbidity Index) do oceny prawdopodobieństwa śmiertelności lub ocenę równoważną. (Stopień rekomendacji 2B)</p> <p>Leczenie alternatywne dla HSCT, w tym leczenie immunosupresyjne, powinno być brane pod uwagę w planowaniu terapii. (Stopień rekomendacji 1B)</p> <p>HSCT z wyprzedzeniem MSD dla młodych i dorosłych pacjentów jest leczeniem z wyboru w przypadku ciężkiej AA, ale pacjenci w wieku od 35 do 50 lat muszą zostać dokładnie zbadani pod kątem chorób współistniejących przed rozważeniem możliwości HSCT. (Stopień rekomendacji 1B)</p> <p>HSCT od niespokrewnionych dawców u dorosłych pacjentów należy rozważyć po braku odpowiedzi na jeden cykl IST. (Stopień rekomendacji 1B)</p> <p><u>Stopnie rekomendacji wg. GRADE:</u></p> <p>1A – Silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości; 1B - Silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości; 1C - Silna rekomendacja, dowody niskiej jakości; 2A – Słaba rekomendacja, dowody wysokiej jakości; 2B - Słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości; 2C - Słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> przedstawiono informacje o dostępie do danych dotyczących konfliktu interesów autorów publikacji.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
<p><b>PFOTS 2012</b> <b>(Polska)</b></p>	<p><b>Wytyczne dotyczą zasad postępowania w zakażeniach wirusem Epsteina-Barr w hematologii, onkologii i transplantologii.</b></p> <p><u>Zalecenia postępowania u chorych z infekcją EBV po allo-HSCT:</u></p> <p><b>Redukcja immunosupresji.</b> Metoda zalecana zawsze, jeśli jest to możliwe. Jest efektywna u pacjentów po przeszczepieniach narządów unaczynionych, natomiast u pacjentów po allo-HSCT wysokiego ryzyka te opcje są ograniczone wzrostem ryzyka GVHD wynikającego z redukcji immunosupresji.</p> <p><b>Przeciwciała monoklonalne anty-CD20 (rytuksymab).</b></p> <p>Po zastosowaniu występuje zazwyczaj szybka redukcja EBV-DNA-emii, jednak w przypadku braku funkcji limfocytów T istnieje potencjalne ryzyko wzrostu DNA-emii. Czas półtrwania wynosi 1 tydzień, a działanie immunosupresyjne jest stosunkowo ograniczone.</p> <p><b>Immunoterapia T-komórkowa</b> obejmuje 2 metody: infuzję limfocytów dawcy (DLI) i użycie cytotoksycznych limfocytów T (EBV-CTL). EBV-specyficzne limfocyty T cytotoksyczne (EBV-CTL) są przygotowywane jako linie lub kłony komórkowe pochodzące od dawcy. Przy ich zastosowaniu istnieje niewielkie ryzyko allo-reaktywności. Ta technologia wykazuje jednak wysoki stopień skomplikowania i wymaga przygotowania zgodnie z regułami GMP (Good Medical Practice). Inną opcją są allo-EBV-CTL od dawcy częściowo zgodnego w HLA (tzw. third-party donor), które również mogą być przygotowane z wyprzedzeniem. Żadna z metod przygotowania EBV-CTL nie jest jednak stosowana w Polsce.</p>



<p><b>Terapia przeciwwirusowa.</b> Cidofovir zmniejsza in vitro ekspresję antygeny LMP-1 wirusa EBV. Terapia przeciwwirusowa może mieć wpływ na zredukowanie ładunku wirusa, jednak nie redukuje liczby limfocytów B zawierających wirusa EBV i w związku z tym nie ma znaczenia w klinicznie jawnej postaci PTLD.</p> <p><b>Terapia PTLD</b></p> <p>Terapią pierwszej linii w chwili obecnej jest jednoczesne zastosowanie przeciwciał monoklonalnych anti- CD20 (rytuksymab) i redukcja terapii immunosupresyjnej, o ile jest to możliwe. W przypadku postaci opornych terapią drugiej linii powinna być chemioterapia oraz DLI w celu rekonstrukcji immunologicznej T-komórkowej. Inne możliwości terapii opartej na wykorzystaniu EBV-specyficznych limfocytów T cytotoksycznych (EBV-CTL) są aktualnie niedostępne w Polsce. Ze względu na brak skuteczności, w terapii PTLD nie są rekomendowane IVIG i leki przeciwwirusowe.</p> <p><b>Profilaktyka reaktywacji EBV u biorców allo-HSCT</b></p> <p><i>Redukcja liczby limfocytów B w wyniku zastosowania przeciwciał anti-CD20 (rytuksymab) może zredukować ryzyko EBV-PTLD (CII). Leki przeciwwirusowe mogą hamować replikację wirusa, nie ma jednak danych pokazujących ich hamujący wpływ na rozwój EBV-PTLD, w związku z czym nie są rekomendowane w profilaktyce reaktywacji EBV (CII). Również IVIG nie są rekomendowane w profilaktyce reaktywacji EBV (CIII). Z kolei, u pacjentów poddawanych standardowej chemioterapii lub auto-HSCT rutynowa profilaktyka przeciwwirusowa anti-EBV nie jest rekomendowana w profilaktyce reaktywacji EBV (CIII).</i></p> <p><b>Jakość dowodów i siła rekomendacji:</b> A - mocne dowody na poparcie rekomendacji w celu stosowania; B - Umiarkowane dowody na poparcie rekomendacji; C - Słabe dowody na poparcie rekomendacji. I - Dowody oparte na co najmniej 1 badaniu randomizowanym; II - Dowody oparte na co najmniej 1 dobrze przeprowadzonym badaniu klinicznym bez randomizacji; z analizy kohortowej; z serii innych publikacji lub z dramatycznych raportów; III - Dowody oparte na opiniach zespołów ekspertów</p> <p><b>Konflikt interesów:</b> autorzy nie zgłaszają konfliktów interesów.</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> brak informacji</p>
---

### Opis odnalezionych wytycznych

Odnaleziono jeden dokument opisujący wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania w leczeniu anemii aplastycznej (wytyczne British Society for Haematology) oraz jeden dokument opisujący wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania w zakażeniach wirusem Epsteina-Barr w hematologii, onkologii i transplantologii (wytyczne Polskiej Federacji Ośrodków Transplantacji Szpiku).

Nie odnaleziono wytycznych odpowiadających populacji docelowej tj. anemii aplastycznej w przypadku zakażeń EBV. Opisane wytyczne dotyczą leczenia EBV u pacjentów po przeszczepie allo-HSCT. Według informacji dołączonych do wniosku MZ wynika, że pacjentka nie przeszła allo-HSCT. Zgodnie z odnalezionymi polskimi wytycznymi PFOTS 2012 standardem postępowania w przypadku zakażeń wirusem Epsteina-Barr u pacjentów po allo-HSCT jest rytuksymab oraz terapia przeciwwirusowa (Cidofovir).

Według wytycznych brytyjskich BCSH 2016 w przypadku anemii aplastycznej rekomenduje przeprowadzenie przeszczepu allo-HSCT, przy czym podkreśla się, że leczenie immunosupresyjne również powinno być brane pod uwagę w planowaniu terapii (Stopień rekomendacji 1B). Należy zwrócić uwagę, iż możliwość przeprowadzenia przeszczepu od niespokrewnionego dawcy u dorosłych pacjentów należy rozważyć po braku odpowiedzi na jeden cykl IST (Stopień rekomendacji 1B).

Odnaleziono również zalecenia dotyczące postępowania w ciężkiej anemii aplastycznej zamieszczone w publikacji „Praktyka Hematologiczna”. Brak tam jest jednak odniesienia do współistniejącego zakażenia EBV, a publikacja nie zawiera rekomendacji wraz z określeniem ich stopnia. Natomiast leczenie samej anemii aplastycznej opiera się na transplantacji komórek krwiotwórczych od spokrewnionego dawcy rodzinnego bądź immunoablacji. U pacjentów w wieku > 40 rż. a także młodszych, ale nie niemających zgodnego dawcy rodzinnego rekomenduje się terapię AGT w osłonie metyloprednizolonu wraz z długoterminowym podawaniem cyklosporyny A. W przypadku niepowodzenia immunoablacji wskazane jest wykonanie allo-SCT. Powtórna immunoablacja rekomendowana jest w przypadku pacjentów u których istnieją przeciwwskazania do przeszczepu lub nie odnaleziono zgodnego dawcy. W takim przypadku należy zastosować ATG odmiennego pochodzenia gatunkowego, niż ta stosowana wcześniej. W przypadkach opornych na leczenie zaleca się leczenie zachowawcze jak w nieciężkiej anemii aplastycznej (Basak 2015).

### Opinia konsultanta oraz dane z wniosku

Zgodnie z opinią dr n. med. Grażyny Cholewińskiej (KW w dziedzinie chorób zakaźnych): „(...) u pacjentki „immunosupresyjnej” nastąpiła reaktywacja latentnego zakażenia EBV, z wysokim ładunkiem wirusa w surowicy, który utrzymuje się stale. Wysoka wiremia DNA-EBV wpływa niekorzystnie na układ krwiotwórczy i będzie nasilała pancytopenię. Rozważanie podania rytuksymabu w tej sytuacji staje się jedyną możliwą opcją terapeutyczną. Redukcja liczby limfocytów B w wyniku zastosowania przeciwciał w produkcji rytuksymab, może zredukować ryzyko ponownego wzrostu replikacji wirusa EBV oraz zredukować ryzyko szybkiego zgonu. Leki o działaniu przeciwwirusowym (np. Cidofovir) nie mają tutaj zastosowania i nie są rekomendowane w profilaktyce reaktywacji EBV, tak samo jako IVIG. Biorąc pod uwagę kliniczną złożoność przypadku pacjenta, wyczerpanie dotychczas możliwych sposobów leczenia bez wyraźnej skuteczności terapeutycznej, prezentowaną w literaturze wiedzę

na ten temat, oraz przekonanie zespołu leczącego o jedynej obecnie metodzie leczenia, w połączeniu z planowaniem dalszego postępowania w zakresie przeszczepienia allo-HSCT, leczenie Mabtherą należy uznać za terapię ratunkową i jedyną możliwą opcję terapeutyczną, która powinna być refundowana ze środków publicznych. Działanie tego typu należy wtedy uznać za leczenie niestandardowe, które pozwoli ustabilizować proces infekcyjny EBV i umożliwi dalsze działania specjalistyczne ratujące życie (....)".

Zgodnie z uwagami z wniosku MZ: „Pacjentka nie kwalifikuje się w chwili obecnej do leczenia immunoablacyjnego z powodu SAA, wobec niejasnej patologii wątroby i reaktywacji EBV. Wobec przewlekłej infekcji EBV, trudnego do ustalenia wpływu przewlekłej infekcji EBV na patologię wątroby, braku skuteczności dotychczasowego postępowania (redukcja immunosupresji, podawania Immunoglobulin iv) rozważa się włączenie leczenia Mabtherą. Stosowanie Mabthery w leczeniu reaktywacji latentnej infekcji EBV w okresie immunosupresji u chorych poddawanych alloSCT wskazuje na skuteczność takiej formy terapii. Pacjentka ze względu na długotrwałe leczenie immunosupresyjne chociaż nie była poddana procedurze alloSCT jest w grupie ryzyka reaktywacji EBV, obecność aktywnej infekcji stanowi w chwili obecnej p-wskazanie do przyczynowego leczenia SAA”.

#### **Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej**

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. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie. Ponadto należy zauważyć, że powyższe rekomendacje kliniczne dotyczą terapii populacji pacjentów po allo-HSCT, czyli innej niż wnioskowana.

Dodatkowo według informacji zawartych w zleceniu MZ oraz w opinii Konsultanta Wojewódzkiego dotyczącej historii leczenia, u pacjenta wykorzystano następujące schematy leczenia: Revolade (eltrombopag nierefundowany w tym wskazaniu) oraz leczenie immunosupresyjne (globulina antytymocytarna ATG oraz refundowane w ocenianym wskazaniu prednizon i cyklosporyna). Wobec powyższego, ani eltrombopag ani leczenie immunosupresyjne nie będą stanowić w tym przypadku technologii alternatywnej.

Tym samym po wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

## 6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Dodatkowo podano ww. wartości dla produktu leczniczego Mabthera oraz leków biopodobnych (Blitzima i Riximyo), które są aktualnie refundowane w ramach programów lekowych: B.12 Leczenie chorych na chłoniaki złośliwe (ICD - 10 C82, C83) (produkty lecznicze: Mabthera, Blitzima, Riximyo), B.33 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08) (produkt leczniczy Mabthera) oraz B.75 Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10 M31.3, M 31.8) (produkty lecznicze: Mabthera, Blitzima, Riximyo).

Biorąc pod uwagę, iż poniższe zlecenie dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej założono, że u danego świadczeniobiorcy zostały już wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie lekowe finansowane ze środków publicznych.

Zważywszy na powyższy zapis oraz wytyczne kliniczne (rozdz. 5 niniejszego raportu) można stwierdzić, iż brak jest alternatywnych opcji leczenia, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

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

**Tabela 5. Ceny i koszty produktu leczniczego Mabthera oraz leków biopodobnych**

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 4 tyg. terapii [PLN]
<b>Mabthera (rytuksymab)</b>		
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	bd*	██████████ ██████████
według obwieszczenia MZ z dn. 18.02.2020 r.	100 mg/10 ml (opak.: 2 fiolki po 10 ml): 2 566,24 <sup>B</sup> 500 mg/50 ml (opak.:1 fiol. Po 50 mg): 6 417,31 <sup>B</sup>	35 934,20 (brutto) <sup>B</sup>
<b>Blitzima (rytuksymab)</b>		
według obwieszczenia MZ z dn. 18.02.2020 r.	100 mg/10 ml (opak.: 2 fiolki po 10 ml): 1208,98 <sup>B</sup> 500 mg/50 ml (opak.:1 fiol. Po 50 mg): 3022,45 <sup>B</sup>	16 925,72 (brutto) <sup>B</sup>
<b>Riximyo (rytuksymab)</b>		
według obwieszczenia MZ z dn. 18.02.2020 r.	100 mg/10 ml (opak.: 2 fiolki po 10 ml): 1087,51 <sup>B</sup> 500 mg/50 ml (opak.:1 fiol. Po 50 mg): 2718,77 <sup>B</sup>	15 225,12 (brutto) <sup>B</sup>
<sup>A</sup> podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%) <sup>B</sup> cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)) * brak danych na temat ceny brutto leku za opakowanie jednostkowe (wniosek dotyczy 8 fiolek po 100 mg oraz 4 fiolek po 500 mg – w zleceniu podano jedynie informację nt. wartości netto wnioskowanej terapii łącznie na okres 4 tygodni)		

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 4 tygodniowej terapii wynosi: ██████████ brutto. Koszt ten jest ██████████ od tego wyliczonego na podstawie obwieszczenia MZ oraz ██████████ od kosztu innych leków zawierających rytuksymab znajdujących się na Obwieszczeniu MZ (leki biopodobne: Blitzima i Riximyo).

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

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. 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.

## 8. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne

- Hanaoka 2015 Hanaoka N. et al., B-cell-rich T-cell lymphoma associated with Epstein-Barr virus-reactivation and T-cell suppression following antithymocyte globulin therapy in a patient with severe aplastic anemia, *Hematology Reports* 2015; 7:5906, page: 56-59
- Mashima 2017 Mashima K. et al., Epstein-Barr Virus-associated Lymphoproliferative Disorder with Encephalitis Following Anti-thymocyte Globulin for Aplastic Anemia Resolved with Rituximab Therapy: A Case Report and Literature Review, *Intern Med* 56: 701-706, 2017, DOI: 10.2169/internalmedicine.56.7722
- Shimizu 2016 Shimizu H. et al., Successful Treatment of Epstein-Barr Virus-Associated Lymphoproliferative Disorder with Rituximab in a Patient Undergoing Immunosuppressive Therapy for Aplastic Anemia, *Acta Haematol* 2016;136:174–177, OI: 10.1159/000447420
- Takahashi 2015 Takahashi T. et al., Fatal Epstein-Barr Virus Reactivation in an Acquired Aplastic Anemia Patient Treated with Rabbit Antithymocyte Globulin and Cyclosporine A, *Case Reports in Hematology* Volume 2015, Article ID 926874, 4 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/926874>

### Rekomendacje kliniczne

- BCSH 2016 Killick S.B. et al., Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia, *British Journal of Haematology*, 2016, 172, 187–207, doi: 10.1111/bjh.13853
- PFOTS 2012 Styczyński J. et al., Zasady postępowania w zakażeniach wirusem Epsteina-Barr w hematologii, onkologii i transplantologii. Zalecenia grupy roboczej Polskiej Federacji Ośrodków Transplantacji Szpiku, *Acta Haematologica Polonica*; 43 (1): 48–53

### Pozostałe publikacje

- Basak 2015 Grzegorz. W. Basak „Zasady postępowania w niedokrwistości aplastycznej (aplazji szpiku), w Praca zbiorowa pod redakcją W. Jędrzejczak, T. Robak, M. Podolak-Dawidziak, „Praktyka Hematologiczna”, Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań, 2015.
- ChPL Mabthera Charakterystyka Produktu Leczniczego Mabthera (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 25.03.2020 r.)
- mp.pl Niedokrwistość aplastyczna (AA), <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.1.7>. (dostęp: 14.08.2020)
- Rezk 2018 Rezk S.A. et al., Epstein-Barr virus (EBV)-associated lymphoid proliferations, a 2018 update, *Human Pathology* (2018) 79, 18-41

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 12.08.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#12	Search: #3 and #6 and #9 Filters: English, Polish Sort by: Most Recent	22
#11	Search: #3 and #6 and #9 Filters: English Sort by: Most Recent	22
#10	Search: #3 and #6 and #9 Sort by: Most Recent	24
#9	Search: #7 or #8 Sort by: Most Recent	55 696
#8	Search: "epstein-barr virus infections"[MeSH Terms] Sort by: Most Recent	25 253
#7	Search: EBV or "Epstein-Barr" Sort by: Most Recent	43 323
#6	Search: #4 or #5 Sort by: Most Recent	23 981
#5	Search: "rituximab"[MeSH Terms] Sort by: Most Recent	14 686
#4	Search: rituximab or mabthera or rituxan Sort by: Most Recent	23 981
#3	Search: #1 or #2 Sort by: Most Recent	20 649
#2	Search: aplastic Sort by: Most Recent	17 780
#1	Search: "anemia, aplastic"[MeSH Terms] Sort by: Most Recent	16 639