



## Opinia nr 171/2020

z dnia 23 grudnia 2020 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

#### w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Riximyo (rituximabum), we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 357 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Riximyo (rituximabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1), w populacji pacjentów z nawrotowym charakterem choroby, utrzymującym się niskim stężeniem ADAMTS13 i wysokim mianem inhibitora ADAMTS13 mimo leczenia plazmaferezami i glikokortykosteroidami, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za **zasadne** finansowanie ze środków publicznych leku: Riximyo (rituximabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1), w populacji pacjentów z nawrotowym charakterem choroby, utrzymującym się niskim stężeniem ADAMTS13 i wysokim mianem inhibitora ADAMTS13 mimo leczenia plazmaferezami i glikokortykosteroidami, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa rytuksymabu (RTX) przeprowadzono na podstawie przeglądu systematycznego Owattanapanich 2019 oraz badań obserwacyjnych (Sun 2019, Abou-Ismaïl 2020, Kubo 2020). W badaniach włączonych do analizy porównano skuteczność rytuksymabu i konwencjonalnego leczenia w nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP).

Metaanaliza badań uwzględnionych w przeglądzie Owattanapanich 2019, dotyczących zastosowania rytuksymabu w ostrej fazie TTP wykazała, że dodanie rytuksymabu do standardowego leczenia w porównaniu do leczenia konwencjonalnego skutkowało istotnym statystycznie mniejszym ryzykiem nawrotu choroby oraz mniejszą częstością występowania zgonów. W badaniu Abou-Ismaïl 2020 wykazano, że terapia w grupie leczonych



plazmaferezami + steroidami wiązała się z większym ryzykiem klinicznego nawrotu choroby w porównaniu z terapią z grupy leczonych rytuksymabem/cyklofosfamidem + plazmaferezy + steroidy. Wyniki pozostałych dwóch badań retrospektywnych (Sun 2019, Kubo 2020) są zbieżne i wskazują, że rytuksymab raczej wydłużał czas do nawrotu, niż zmniejszał częstość nawrotów, ponieważ jego działanie ochronne nie utrzymywało się wystarczająco długo.

Bezpieczeństwo zastosowania rytuksymabu w nabytej TTP oceniono wyłącznie w badaniu Kubo 2020. Terapia rytuksymabem była dobrze tolerowana: u jednego pacjenta stosowanie RTX skutkowało wystąpieniem niewydolności oddechowej, a u żadnego pacjenta nie wystąpiło ciężkie zdarzenie niepożądane.

Należy podkreślić, iż niniejsza analiza opiera się na jedynie na badaniach obserwacyjnych prospektywnych i retrospektywnych, które stanowią dowody z niższego poziomu wiarygodności. Liczba badań i populacja pacjentów włączonych do badań jest niewielka, brak jest również badań randomizowanych. Powyższe kwestie stanowią ograniczenia przeprowadzonej analizy i w głównej mierze wynikają z faktu, iż oceniane wskazanie jest chorobą rzadką.

Zgodnie z odnalezionym wytycznymi i opiniami ekspertów stosowanie rytuksymabu jest zalecane po niepowodzeniu terapii plazmaferezami i glikokortykosteroidami. Jednocześnie podczas stosowania rytuksymabu zalecane jest stosowanie plazmaferez lub zarówno plazmaferez i glikokortykosteroidów.

Mając na uwadze powyższe finansowanie wnioskowanej technologii uznaje się za uzasadnione.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Riximyo (rituximabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL), na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami przekazanymi w zleceniu Ministra Zdrowia populację docelową stanowią pacjenci z nabytą postacią zakrzepowej plamicy małopłytkowej, u których dotychczasowe leczenie epizodów obejmowało:

- pierwszy epizod – plazmaferezę i prednizon (uzyskano remisję hematologiczną oraz normalizację aktywności ADAMTS13),
- drugi epizod – plazmaferezę i prednizon (uzyskano remisję hematologiczną),
- trzeci epizod – plazmaferezę, metylprednizolon, leczenie nadal jest kontynuowane.

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

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. *thrombotic thrombocytopenic purpura*, TTP) należy do grupy chorób określanych jako mikroangiopatie zakrzepowe (ang. *thrombotic microangiopathy*, TMA). U podstaw mikroangiopatii zakrzepowych leży uogólniona zakrzepica tętniczek i naczyń włosowatych, a klinicznie występuje triada objawów: małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna, niedokrwienne uszkodzenia narządów.

Zakrzepową plamicę małopłytkową dzieli się na wrodzoną (ang. *congenital TTP*, cTTP), wynikającą z mutacji w genie kodującym metaloproteinazę ADAMTS13 zwaną zespołem Upshaw-Schulmana oraz nabytą, wynikającą z obecności autoprzeciwciał przeciwko osoczowej metaloproteinazie ADAMTS13

rozkładającej wielkocząsteczkowe multimery czynnika von Willebranda (ang. ultra large-von Willebrand factor, ULvWF). Może dodać, że nabyta zakrzepowa plamica małopłytkowa określana jest mianem immunologicznej TTP (*immune mediated TTP*, iTTP).

Zakrzepowa plamica małopłytkowa należy do chorób rzadkich. TTP o podłożu immunologicznym (iTTP) rozpoznaje się z częstością 4–6 przypadków/mln osób/rok, co stanowi ponad 95% wszystkich przypadków TTP. Na iTTP najczęściej chorują osoby między 30. a 40. rokiem życia; kobiety nieco częściej niż mężczyźni (3:1).

W nieleczonych przypadkach śmiertelność sięgała do 90%. Wprowadzenie leczenia osoczem zmniejszyło ją do 10-20%. Choroba może się ograniczyć do 1 epizodu albo nawracać. Częstość nawrotów wynosi ok. 15% w ciągu pierwszych 2 msc. i 43% w ciągu 7,5 roku. Nawroty zdarzają się częściej u młodszych chorych z małą aktywnością ADAMTS13 (<5–10%) i przeciwciałami anti-ADAMTS13 utrzymującymi się po uzyskaniu remisji.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi i opiniami ekspertów stosowanie rytuksymabu jest zalecane po niepowodzeniu terapii plazmaferezami i glikokortykosteroidami. Jednocześnie podczas stosowania rytuksymabu zalecane jest stosowanie plazmaferez lub zarówno plazmaferez i glikokortykosteroidów. Mając na uwadze powyższe terapia plazmaferezami i glikokortykosteroidami nie stanowi terapii alternatywnej dla wnioskowanej interwencji.

Wytyczne wskazują na możliwość zastosowania oprócz rytuksymabu w leczeniu oporności/nawrotu nabytej TTP: cyklofosfamidu, winkrystyny lub cyklosporyny. W opiniach ekspertów klinicznych wskazano na możliwość zastosowania innych leków immunosupresyjnych: cyklosporyny, mykofenolanu mofetylu, winkrystyny, cyklofosfamidu, azatiopryny. Biorąc pod uwagę fakt, iż zlecenie dotyczy ratunkowego dostępu do rytuksymabu dla pacjentów z nabytą TTP, należy wskazać, że ww. technologie nie mogą zostać uznane za komparatory dla wnioskowanej terapii, ze względu na fakt, iż są one refundowane we wskazaniu pozarejstryjnym obejmującym choroby autoimmunologiczne. Natomiast winkrystyna jest refundowana w ramach chemioterapii i zasadnym wydaje się przyjęcie, że istnieje możliwość zastosowania jej w analizowanym wskazaniu, jako wskazaniu pozarejstryjnym.

Ponadto wytyczne zalecają u pacjentów z nabytą TTP, doświadczających ostrego epizodu (pierwszego lub nawrotu), stosowanie kaplacyzumabu. Tym samym przyjęto, iż terapię alternatywną dla rytuksymabu we wnioskowanym wskazaniu u części pacjentów może stanowić kaplacyzumab.

Reasumując, mając na względzie wytyczne kliniczne, opinie ekspertów i fakt, iż wniosek dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (założenie, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne) jako terapię alternatywną dla wnioskowanej przyjęto kaplacyzumab.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Riximyo (rytuksymab) jest produktem leczniczym biopodobnym. Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Riximyo zarejestrowane wskazania obejmują:

- chłoniaki nieziarnicze (NHL)

Produkt Riximyo jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią.

Produkt Riximyo jest wskazany w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne.

Produkt Riximyo w monoterapii jest wskazany w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiego lub kolejnego nawrotu choroby po chemioterapii.

Produkt Riximyo jest wskazany w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon).

- przewlekłą białaczkę limfocytową (PBL)

Produkt Riximyo w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby. Dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów uprzednio leczonych przeciwciałami monoklonalnymi, w tym rytuksymabem, lub u pacjentów wcześniej opornych na leczenie rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią.

- ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń

Produkt Riximyo w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (Wegenera) (ang. granulomatosis with polyangiitis, GPA) i mikroskopowym zapaleniem naczyń (ang. microscopic polyangiitis, MPA).

- pęcherzycę zwykłą

Produkt Riximyo jest wskazany w leczeniu pacjentów z pęcherzycą zwykłą (PV) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Oceniane wskazanie jest wskazaniem pozarejestacyjnym („off-label”).

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

Rytuksymab (lek oryginalny MabThera) był przedmiotem oceny Agencji w leczeniu zakrzepowej plamicy małopłytkowej w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej w 2018 r. W związku z powyższym niniejsza ocena kliniczna stanowi aktualizację uprzedniej.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 przegląd systematyczny:

- Owattanapanich 2019 – celem przeglądu było podsumowanie wyników wszystkich dostępnych badań, w których porównano skuteczność rytuksymabu i konwencjonalnego leczenia w nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP). Do przeglądu włączono 9 publikacji – 5 prospektywnych badań kohortowych (Scully 2011, Froissart 2012, Hie 2014, Page 2016, Jestin 2018) i 4 retrospektywne badania kohortowe (Abdel Karim 2013, Rinott 2015, Uhl 2017, Falter 2018); w 7 badaniach rytuksymab stosowano w ostrej fazie choroby w celu indukcji remisji, w 2 badaniach (Hie 2014, Jestin 2018) stosowano rytuksymab zapobiegawczo podczas remisji w celu zapobieżenia wystąpieniu nawrotu choroby. W badaniach wzięło udział 570 pacjentów (280 w ramieniu rytuksymabu i 290 w ramieniu leczenia konwencjonalnego), ponad 30% pacjentów w ramieniu rytuksymabu cierpiało na oporną lub nawrotową nabytą TTP, a w grupie komparatora 23%;

oraz 3 badania retrospektywne, kontrolowane opublikowane po dacie wyszukiwania w przeglądzie Owattanapanich 2019:

- Sun 2019 – retrospektywne, badanie kohortowe, wielośrodkowe, którego celem było zidentyfikowanie czynników ryzyka nawrotu choroby i charakterystyki działania rytuksymabu w dużej grupie pacjentów z nabytą zakrzepową plamicą małopłytkową. Okres obserwacji wynosił 20,6 miesiąca. Populacja stosujących rytuksymab: 60 osób, w tym 50 z pierwszym

epizodem TTP; mediana nawrotów u tych w trakcie nawrotu 3 (IQR: 2; 4). Populacja niestosujących rytuksymabu: 64 osób, w tym 54 z pierwszym epizodem TTP, mediana nawrotów u tych w trakcie nawrotu 1 (IQR: 1; 1);

- Abou-Ismaïl 2020 – retrospektywne, badanie kohortowe, jednośrodkowe, którego celem była ocena czy zastosowanie dowolnej dodatkowej immunosupresji (rytuksymabu lub cyklofosfamidu), poza plazmaferezami i glikokortykosteroidami, przynosi dodatkową korzyść w leczeniu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej. Okres obserwacji wynosił 76 miesięcy. Liczba pacjentów: Grupa A, n=10, pacjenci leczeni plazmaferazami i steroidami. Grupa B, n=28, pacjenci leczeni RTX (n=23) lub cyklofosfamidem (n=5) jako terapią dodaną do plazmaferez i steroidów, podzielona następnie na 2 podgrupy w zależności od stosowanego leczenia RTX lub cyklofosfamidem.
- Kubo 2020 – retrospektywne, badanie kohortowe, jednośrodkowe, którego celem była ocena stosowania off-label rytuksymabu w leczeniu oporności/nawrotu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej w Japonii. Okres obserwacji wynosił 3,9 roku (IQR: 2,1; 7,7). W grupie rytuksymabu liczba pacjentów wynosiła n=58 (65 epizodów choroby, w tym 58 pierwszych epizodów i 7 nawrotów choroby), w grupie leczenia konwencjonalnego n=98 (104 epizody choroby, 96 pierwszych epizodów i 8 nawrotów).

#### *Skuteczność kliniczna i praktyczna*

##### Badania wtórne

###### Owattanapanich 2019

Metaanaliza 6 badań dotyczących zastosowania rytuksymabu w ostrej fazie wskazała, że dodanie rytuksymabu do standardowego leczenia w porównaniu do leczenia konwencjonalnego skutkowało statystycznie istotnie mniejszym o 60% ryzykiem nawrotu choroby (OR=0,40, 95%CI: 0,19; 0,85).

Ponadto metaanaliza 8 badań wykazała, że w grupie stosujących rytuksymab odnotowano mniejszą częstość występowania zgonów niż w grupie leczonych konwencjonalnie (ryzyko wystąpienia zgonu było o 59% niższe w grupie stosujących rytuksymabu vs w grupie leczonych konwencjonalnie, OR=0,41, 95%CI: 0,18; 0,91).

Zdaniem autorów przeglądu analiza wyników odnalezionych badań wskazuje, że rytuksymab zapewnia wysoką skuteczność w zapobieganiu nawrotom w przypadku nowo rozpoznanej nabytej TTP. Dodatkowo, skuteczność rytuksymabu w podgrupie pacjentów z nawrotową/oporną TTP została wykazana poprzez uzyskanie dobrych wyników leczenia.

##### Badania obserwacyjne

###### Abou-Ismaïl 2020

Zgodnie z wynikami badania skumulowana częstość nawrotów w grupie rytuksymabu (n=23) po 24 miesiącach wyniosła 21,1%; po 48 miesiącach 27,2%, po 72 miesiącach 33,8% a po 120 miesiącach 66,9%; natomiast w grupie leczonych plazmaferazą i steroidami (n=10) częstość nawrotów po 24 miesiącach wyniosła 40,0%, po 48 miesiącach 50,0%, po 72 miesiącach 70,0% a po 120 miesiącach 85,0%.

Analiza statystyczna została przeprowadzona wyłącznie dla porównania grupy A i grupy B. Po dwóch latach skumulowana częstość nawrotów w grupie A (n=10) wyniosła 50% a w grupie B 27,7%. Mediana czasu trwania remisji wyniosła 43,6 miesiąca w grupie A i 108,3 miesiąca w grupie B (różnica była istotna statystycznie, wskazano wartość p-value, p=0,04). Wykazano, że terapia w grupie A (plazmaferezy + steroidy) wiązała się z większym (8,7 razy) ryzykiem klinicznego nawrotu choroby (HR=8,7; 95%CI: 1,27; 59,45) w porównaniu z terapią z grupy B (rytuksymab/cyklofosfamid + plazmaferezy + steroidy).

## Kubo 2020

Zgodnie z wynikami badania nawrót choroby nastąpił po 8 z 65 epizodów nabytej TTP leczonych rytuksymabem (12,3%) oraz po 17 z 104 epizodów leczonych konwencjonalnie (16,4%).

Czas do nawrotu choroby w grupie rytuksymabu był istotnie statystycznie dłuższy od obserwowanego w grupie leczonych konwencjonalnie, odpowiednio mediana 2,9 roku (zakres 1,0; 4,5) vs mediana 1,2 roku (zakres: 0,2; 3,5) (wskazano wartość parametru p-value,  $p=0,01$ ).

Przeżycie bez nawrotu choroby po 2 latach od epizodu TTP było istotnie statystycznie dłuższe w grupie rytuksymabu niż w grupie nieleczonych rytuksymabem (wskazano wartość parametru p-value,  $p=0,02$ ). Różnicę istotną statystycznie obserwowano w okresie od 1,5 roku do 3,5 lat po epizodzie TTP. Po 5 latach od epizodu choroby nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupą leczonych RTX a nieleczonych RTX w zakresie przeżycia bez nawrotu choroby.

## Sun 2019

Zgodnie z wynikami badania pacjenci, którzy stosowali RTX w porównaniu z nieleczonymi RTX byli chronieni przed nawrotem po roku od zakończenia leczenia (różnica była istotna statystycznie, wskazano wartość parametru p-value,  $p=0,01$ ). Jednakże skumulowane ryzyko nawrotu nie różniło się znacząco statystycznie między pacjentami leczonymi i nieleczonymi RTX, gdy analizowano 5 letni okres obserwacji. Mediana czasu do nawrotu choroby wyniosła 3,71 (IQR: 1,75; 4,9) w grupie leczonych RTX i 1,33 (IQR: 0,43; 2,35) w grupie nieleczonych RTX. Wyniki te wskazały, że pacjenci leczeni RTX doświadczają krótkotrwałego zmniejszenia ryzyka nawrotu, które nie jest utrzymywane w czasie.

## Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo zastosowania rytuksymabu w nabytej TTP oceniono jedynie w badaniu Kubo 2020.

Zgodnie z wynikami badania u jednego pacjenta stosowanie rytuksymabu skutkowało wystąpieniem niewydolności oddechowej, u żadnego pacjenta nie wystąpiło ciężkie zdarzenie niepożądane, terapia rytuksymabem była dobrze tolerowana. W grupie leczonych RTX zmarły 2 osoby (3%) a w grupie nieleczonych RTX 8 osób (8%); różnica nie była istotna statystycznie. Wszystkie zgony w grupie RTX i 7 zgonów w grupie nieleczonych RTX nie były związane z przebiegiem TTP.

## Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Produkt leczniczy Riximyo nie jest zarejestrowany w leczeniu pacjentów z zakrzepową plamicą małopłytkową. Zatem na podstawie ChPL Riximyo przedstawiono najczęściej występujące działania niepożądane raportowane we wskazaniach rejestracyjnych ocenianego leku.

Do najczęściej zgłaszanych lub obserwowanych poważnych działań niepożądanych po zastosowaniu rytuksymabu u pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi i przewlekłą białaczką limfocytową zalicza się: działania niepożądane związane z wlewem (łącznie z zespołem uwolnienia cytokin, zespołem lizy guza), infekcje, zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi po podaniu rytuksymabu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów były reakcje związane z wlewem dożylnym. Częstość występowania w badaniach klinicznych ostrych reakcji związanych z wlewem wynosiła 23% w przypadku 1. wlewu i zmniejszała się w kolejnych wlewach leku. Ciężkie ostre reakcje związane z wlewem występowały niezbyt często (0,5% pacjentów) i były głównie obserwowane w czasie pierwszego cyklu. Po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłoszono dodatkowo postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię oraz reakcję podobną do choroby posurowiczej.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 15\%$ ) u pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń były: biegunka, kurcze mięśni, bóle stawów i obrzęk obwodowy.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 15\%$ ) u pacjentów z pęcherzycą zwykłą były reakcje związane z wlewem.

Podsumowując powyższe informacje, profil bezpieczeństwa leku Riximyo różni się w zależności od jednostki chorobowej w jakiej jest stosowany. Jednakże w przypadku większości ww. chorób do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem rytuksymabu były zdarzenia związane z wlewem. Inne zdarzenia, które wystąpiły to m.in. infekcje czy biegunka.

Na stronach Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency, EMA), Amerykańskiej Agencji do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA) oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa odnoszących się do działań niepożądanych innych niż opisane w ChPL Riximyo (rytuksymab).

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

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Riximyo. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie została oceniona przez European Medicines Agency (EMA) na etapie rejestracji.

Tym samym brak jest możliwości oceny relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania we wnioskowanym wskazaniu.

#### *Ograniczenia analizy*

Najważniejsze ograniczenia wpływające na wiarygodność wnioskowania związane są z następującymi aspektami:

- nie zidentyfikowano badań porównujących bezpośrednio rytuksymab z przyjętym aktywnym komparatorem;
- liczba pacjentów włączonych do badań jest niewielka z uwagi na fakt iż oceniane wskazanie jest chorobą rzadką. W przeglądzie Owattanapanich 2019 liczba pacjentów we wszystkich włączonych badaniach, leczonych rytuksymabem w ostrym epizodzie choroby wyniosła 139, a leczonych konwencjonalnie 226. Również w badaniach pierwotnych włączonych do niniejszego raportu liczba pacjentów była niewielka i wynosiła od 23 do 60 osób leczonych rytuksymabem i od 10 do 98 osób leczonych standardowo;
- brak jest badań randomizowanych, na co zwracali uwagę również autorzy przeglądu Owattanapanich 2019. Badania włączone do ww. przeglądu z powodu braku losowego doboru pacjentów do grup narażone są na błąd selekcji, co może skutkować różnicami w wyjściowej charakterystyce pomiędzy grupami np.: w zakresie udziału poszczególnych grup wiekowych, udziału pacjentów z chorobą oporną na leczenie, stosowaniem innych dodatkowych terapii immunosupresyjnych. Podobne ograniczenie dotyczy również 3 badań pierwotnych włączonych do niniejszej analizy (Sun 2019, Abou-Ismaïl 2020, Kubo 2020);
- bezpieczeństwo zastosowania rytuksymabu w nabytej TTP oceniono tylko w badaniu Kubo 2020.

Ograniczeniem włączonych do analizy badań w kontekście populacji docelowej jest uwzględnianie zarówno pacjentów leczonych z powodu pierwszego epizodu nabytej TTP jak i nawrotów choroby. Jednakże analiza przeprowadzona zarówno w badaniu Kubo 2020 jak i badaniu Sun 2019 wskazała na podobne wyniki uzyskane zarówno w całej populacji jak i w podgrupie z pierwszym epizodem choroby. Tym samym heterogeniczność populacji pod względem liczby wcześniejszych epizodów choroby nie wpłynęła na obserwowaną korzyść z terapii RTX.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Mając na uwadze odnalezione wytyczne kliniczne oraz przedstawioną historię leczenia w ocenianym wskazaniu aktywną technologię alternatywną może stanowić kaplacyzumab.

Skuteczność i bezpieczeństwo kaplacyzumabu oceniono w 2 randomizowanych badaniach z grupą kontrolną: HERCULES oraz TITAN. Podwójnie zaślepione badanie HERCULES obejmowało 145 pacjentów (72 w grupie interwencji i 73 w grupie kontrolnej). Pacjentom podawano 10 mg kaplacyzumabu lub placebo, jako dodatek do codziennej wymiany osocza i leczenia immunosupresyjnego. Zakres wieku pacjentów wynosił 18-79 lat.

Wyniki badania wskazują, że zastosowanie kaplacyzumabu związane było z istotnie statystycznie krótszym czasem odpowiedzi płytkowej, a prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w zakresie liczby płytek krwi było 1,55-krotnie wyższe w każdym ocenianym punkcie czasowym u pacjentów stosujących kaplacyzumab w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Leczenie kaplacyzumabem doprowadziło do zmniejszenia o 74% ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego: odsetka pacjentów, u których w wyniku nabytej TTP doszło do zgonu (grupa badana: 0/72, placebo: 3/73), zaostrzenia nabytej TTP (grupa badana: 3/72, placebo: 28/73) lub co najmniej jednego ciężkiego zdarzenia zakrzepowo-zatorowego podczas leczenia badanym produktem leczniczym (grupa badana: 6/72, placebo: 6/73) ( $p < 0,0001$ ).

Do najczęściej występujących działań niepożądanych kaplacyzumabu należą: krwawienie z nosa, ból głowy i krwawienie z dziąseł. Najczęstszym ciężkim działaniem niepożądany było krwawienie z nosa.

### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Koszt stosowania wnioskowanej technologii oszacowano na podstawie otrzymanego zlecenia Ministra Zdrowia oraz w oparciu o aktualne obwieszczenie Ministra Zdrowia.

Produkt leczniczy Riximyo jest obecnie refundowany w ramach dwóch programów lekowych: B.12 „Leczenie chorych na chłoniaki złośliwe (ICD-C82, C83)” oraz B.75 „Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10 M31.3, M 31.8)”, także w ramach katalogu chemioterapii.

Koszt brutto prezentacji leku Riximyo zarówno o mocy 100 mg jak i o mocy 500 mg podany w zleceniu Ministra Zdrowia [REDACTED]

Natomiast koszt 4 tygodni leczenia (1 fiolka 100 mg + 1 fiolka 500 mg tygodniowo przez 4 tygodnie) wynosi [REDACTED] brutto.

Należy również mieć na uwadze fakt, że rytuksymab może być stosowany w skojarzeniu i jest podawany w warunkach szpitalnych, co wpływa na wzrost kosztów takiej terapii.

Zgodnie z wytycznymi jako komparator dla wnioskowanej technologii przyjęto kaplacyzumab (lek Cablivi). Jednakże nie odnaleziono polskiej ceny dla leku Cablivi, zatem nie było możliwe oszacowanie kosztu leczenia kaplacyzumabem w analizowanym wskazaniu.

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

W celu oszacowania wydatków płatnika publicznego, które mogą być przeznaczone na leczenie pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL przyjęto dane pochodzące z oceny Agencji dla leku MabThera w identycznym wskazaniu. Zgodnie z przedstawionymi wówczas opiniami ekspertów populację pacjentów z rozpoznaniem zakrzepowej plamicy małopłytkowej i wskazaniami do leczenia rytuksymabem oszacowano w skali roku w wariancie minimalnym na ok. 10 pacjentów, a w wariancie maksymalnym na 127 pacjentów. Ponadto, według jednego z ekspertów, u około 30% pacjentów dochodzi do nawrotu choroby. Uwzględniając powyższy odsetek oszacowana wielkość populacji z nawrotem zakrzepowej plamicy małopłytkowej wyniosła od 3 pacjentów w wariancie minimalnym do 38 pacjentów w wariancie maksymalnym rocznie.



Mając na uwadze powyższe oraz przyjmując czas terapii i dawkowanie według wniosku koszt 4 tygodni leczenia produktem leczniczym Riximyo wyniesie od [REDAKTOWANE] brutto w wariantcie minimalnym do [REDAKTOWANE] brutto w wariantcie maksymalnym.

Oszacowania liczby pacjentów pochodzą z opinii eksperckich i wykazują duży rozrzut. Z uwagi na brak szczegółowych danych epidemiologicznych nie jest możliwe zweryfikowanie powyższych oszacowań. Zatem istnieje ryzyko, że rzeczywiste wydatki płatnika publicznego mogą się różnić od przedstawionych powyżej.

### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

Uwzględniono następujące wytyczne kliniczne odnoszące się do ocenianego wskazania:

- International Society on Thrombosis and Hemostasis ISTH 2020 (Świat);
- Japanese Society of Hematology JSH 2017 (Japonia);
- British Committee for Standards in Haematology BCSH 2012 (Wielka Brytania).

Odnalezione wytyczne wskazują, że rytuksymab jest szeroko stosowany w praktyce klinicznej u pacjentów z oporną na leczenie nabytą TTP lub w przypadku nawrotu nabytej TTP. Najnowsze wytyczne ISTH 2020 zalecają dodanie rytuksymabu do plazmaferezy i kortykosteroidów w przypadku nawrotu nabytej TTP. Wytyczne JSH 2017 w przypadku oporności/nawrotu nabytej TTP zalecają łączenie rytuksymabu z plazmaferezą, natomiast wytyczne BCSH 2012 sugerują stosowanie rytuksymabu w połączeniu z plazmaferezą i steroidami u pacjentów z ostrą idiopatyczną TTP z neurologicznymi/kardiologicznymi patologiami oraz stosowanie rytuksymabu w połączeniu z plazmaferezą w przypadku oporności/nawrotu nabytej TTP lub stosowanie wyłącznie rytuksymabu w przypadku nawrotu choroby.

Oprócz rytuksymabu wytyczne JSH 2017 w leczeniu oporności/nawrotu nabytej TTP wskazują na możliwość zastosowania: cyklofosfamidu, winkrystyny lub cyklosporyny. Natomiast wytyczne ISTH 2020 rekomendują u pacjentów z nabytą TTP doświadczających ostrego epizodu (pierwszego lub nawrotu), stosowanie kaplacyzumabu.

Zgodnie z praktyką kliniczną w Polsce, na podstawie opinii ekspertów przedstawionych w analizie dotyczącej zastosowania w ramach RDTL produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1), podstawą leczenia nabytej TTP jest plazmafereza w połączeniu z glikokortykosteroidami. Kolejną linią leczenia jest połączenie plazmaferezy z rytuksymabem. Innymi niż rytuksymab lekami immunosupresyjnymi stosowanymi w połączeniu z plazmaferezą, wymienianymi przez ekspertów, są: cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, winkrystyna, cyklofosfamid, azatiopryna.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 26.11.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.3625.2020.1.SG, odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Riximyo (rituximabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.), Opinii Rady Przejrzystości nr 346/2020 z dnia 21 grudnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków

publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Riximyo (rytuksymab) we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1) oraz raportu nr: OT.422.162.2020 „Riximyo (rytuksymab) we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1)”, data ukończenia: 16 grudnia 2020 r.