



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

**Riximyo (rytuksymab)**  
**we wskazaniu:**

zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1)

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

Nr: OT.422.162.2020

Data ukończenia: 16 grudnia 2020 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem „nie dotyczy” zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** „nie dotyczy”.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Sandoz GmbH.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Sandoz GmbH) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Sandoz GmbH.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** „nie dotyczy”.

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

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** „nie dotyczy”.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADAMTS13</b>	13 przedstawiciel rodziny dezintegryn i metaloproteinaz z motywem trombospondyny typu 1, popularnie zwany białkiem rozcinającym czynnik von Willebranda (vWF) (ang. a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motifs 13)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BCSH</b>	British Committee for Standards in Haematology
<b>ChPL</b>	charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CMV</b>	wirus cytomegalii (ang. Cytomegalovirus)
<b>cTTP</b>	wrodzona zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. congenital thrombotic thrombocytopenic purpura)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>FFP</b>	świeżo mrożone osocze (ang. fresh frozen plasma)
<b>GRADE</b>	metoda oceny pewności dowodów i siły zaleceń (ang. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)
<b>HLTV</b>	wirus ludzkiej białaczki z komórek T/ludzki wirus T-limfotropowy (ang. human T-cell leukemia/lymphoma virus lub human T-lymphotropic virus)
<b>HR</b>	iloraz ryzyka (ang. hazard ratio)
<b>IQR</b>	przedział międzykwartylowy (ang. interquartile range)
<b>IS</b>	istotny statystycznie
<b>ISTH</b>	International Society on Thrombosis and Hemostasis
<b>iTTP</b>	immunologiczna zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. immune mediated thrombotic thrombocytopenic purpura)
<b>JSH</b>	Japanese Society of Hematology
<b>LDH</b>	dehydrogenaza mleczanowa
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. Z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>PTHiT</b>	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
<b>RCT</b>	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (ang. randomized control trial)
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>RTX</b>	rytuksymab
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>TMA</b>	mikroangiopatia zakrzepowa (ang. thrombotic microangiopathy)
<b>TTP</b>	zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. thrombotic thrombocytopenic purpura)
<b>ULvWF</b>	bardzo duży czynnik von Willebranda (ang. ultra large-von Willebrand factor)
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych 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.....	9
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	10
2.3. Oceniana technologia.....	13
<b>3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>14</b>
3.1. Przegląd Agencji .....	14
3.1.1. Opis metodyki przeglądu .....	14
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	14
3.1.3. Charakterystyka i wyniki badań włączonych do przeglądu .....	15
3.2. Dodatkowe informacje.....	19
<b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>21</b>
<b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna .....</b>	<b>22</b>
5.1. Skuteczność i bezpieczeństwo technologii alternatywnej.....	26
<b>6. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>28</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>29</b>
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>30</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>31</b>
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	31

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Pismem z dnia 26.11.2020 r. znak PLD.4530.3625.2020.1.SG Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Riximyo (rituximabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml,

we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1).

Zgodnie z załącznikiem do zlecenia MZ wniosek dotyczy pacjentki cierpiącej na nabytą postać zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP), u której wcześniejsze leczenie epizodów choroby obejmowało plazmaferezy oraz glikokortykosteroidy. Obecnie pacjentka ma trzeci epizod choroby i jest leczona plazmaferezami i metyloprednizolonem. W opinii Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii opiniującego wniosek, zastosowanie rytuksymabu u chorej na nawrotową, nabytą postać zakrzepowej plamicy małopłytkowej poparte jest w wytycznych klinicznych i wydaje się najlepszą opcją terapeutyczną.

Wskazania rejestracyjne produktu leczniczego Riximyo nie obejmują leczenia zakrzepowej plamicy małopłytkowej, w związku z czym wnioskowane wskazanie stanowi wskazanie „off-label”.

Produkt leczniczy Riximyo (rytuksymab) nie był wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, jednakże w 2018 r. oceniano lek oryginalny Mabthera (rytuksymab) w leczeniu TTP w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Wówczas zarówno opinia Rady Przejrzystości jak i AOTMiT były pozytywne. W uwagach Rady zaznaczono, że finansowanie wnioskowanej technologii jest zasadne pod warunkiem, że oceniany lek jest najtańszym, dostępnym w Polsce preparatem rytuksymabu.

## Problem zdrowotny

Zakrzepowa plamica małopłytkowa należy do grupy chorób określanych jako mikroangiopatie zakrzepowe. 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 (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 (ULvWF).

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 anty-ADAMTS13 utrzymującymi się po uzyskaniu remisji.

## Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Zgodnie z opiniami ekspertów ankietowanych przez Agencję na potrzeby raportu OT.422.33.2018 dotyczącego zastosowania produktu leczniczego Mabthera (rytuksymab) we wskazaniu zakrzepowa plamica małopłytkowa, głównym skutkiem następstw choroby jest przedwczesny zgon. Eksperci wskazują również, że konsekwencją braku odpowiedniej terapii jest tworzenie się mikrozakrzepów co w konsekwencji prowadzić może do niewydolności wielonarządowej.

## Efektywność kliniczna i praktyczna

Do niniejszego raportu włączono 1 przegląd systematyczny Owattanapanich 2019 oraz 3 badania retrospektywne, kontrolowane opublikowane po dacie wyszukiwania w przeglądzie Owattanapanich 2019 (Sun 2019, Abou-Ismaïl 2020, Kubo 2020). Wszystkie publikacje dotyczyły nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej.

Przegląd Owattanapanich 2019 obejmował 9 publikacji – 5 prospektywnych badań kohortowych i 4 retrospektywne badania kohortowe. Łącznie w powyższych 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 ramieniu komparatora 23%. 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 ryzykiem nawrotu choroby (OR=0,40, 95%CI: 0,19; 0,85, p=0,02, I<sup>2</sup>=43%). Ponadto metaanaliza 8 badań wykazała, że w grupie stosujących rytuksymab odnotowano mniejszą częstość występowania zgonów niż w grupie leczonych konwencjonalnie (OR=0,41, 95%CI: 0,18; 0,91, p=0,03; I<sup>2</sup>=0%). Wśród ograniczeń badania autorzy wskazali brak randomizowanych badań klinicznych włączonych do przeglądu, tym samym włączone badania charakteryzują się ryzykiem błędu selekcji (możliwe różnice w wyjściowej charakterystyce poszczególnych grup). Wskazali również, że badania z historyczną grupą kontrolną miały dłuższy okres obserwacji w grupie kontrolnej, co prowadzi do sztucznie zawyżonego odsetka nawrotów i odsetka śmiertelności. Ponadto krótsze okresy obserwacji w grupie rytuksymabu skutkują tym, że późne nawroty w grupie rytuksymabu mogły nie być odnotowane. 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.

W badaniu Abou-Ismaïl 2020 skumulowana częstość nawrotów w grupie rytuksymabu (n=23) po 24 miesiącach, 48 miesiącach, 72 miesiącach oraz 120 miesiącach była niższa niż w grupie leczonych wyłącznie plazmaferezą i steroidami (n=10). W badaniu wykazano, że terapia w grupie leczonych plazmaferezami + steroidami wiązała się z większym ryzykiem klinicznego nawrotu choroby (HR=8,7; 95%CI: 1,27; 59,45, p = 0,027) w porównaniu z terapią z grupy leczonych rytuksymabem (n=23) lub cyklofosfamidem (n=5) + plazmaferezy + steroidy. Ograniczeniem badania jest jego retrospektywny charakter oraz mała liczba pacjentów.

Wyniki pozostałych dwóch badań retrospektywnych są zbieżne i wskazują, że rytuksymab raczej wydłużał czas do nawrotu, niż zmniejszał częstość nawrotów, ponieważ jego działanie ochronne nie utrzymywało się wystarczająco długo. W badaniu Sun 2019 pacjenci, którzy stosowali RTX w porównaniu z nieleczonymi RTX byli chronieni przed nawrotem po roku od zakończenia leczenia (p=0,01). Jednakże skumulowane ryzyko nawrotu nie różniło się między pacjentami leczonymi i nieleczonymi RTX, gdy analizowano 5 letni okres obserwacji (p=0,45). Natomiast w badaniu Kubo 2020 przeżycie bez nawrotu choroby po 2 latach od epizodu TTP było istotnie statystycznie dłuższe w grupie RTX niż w grupie nieleczonych RTX (p=0,02). Różnicę 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 (p=0,31). W obu powyższych badaniach autorzy przeprowadzili również analizę przeżycia bez nawrotu choroby wyłącznie w podgrupie pacjentów z pierwszym epizodem TTP ponieważ terapie zastosowane w leczeniu wcześniejszych epizodów mogą wpłynąć na przebieg kliniczny kolejnych nawrotów. Wyniki powyższej analizy były zbieżne, a wpływ RTX na nawrót nabytej TTP był podobny również gdy analizę ograniczono do przypadków pierwszego epizodu choroby. Ograniczeniem powyższych badań jest ich retrospektywny charakter, który może prowadzić do błędów selekcji.

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. W grupie leczonych RTX zmarły 2 osoby (3%) a w grupie nieleczonych RTX 8 osób (8%); p=0,32. Wszystkie zgony w grupie RTX i 7 zgonów w grupie nieleczonych RTX nie były związane z przebiegiem TTP.

### **Relacje korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

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

Relację korzyści do ryzyka stosowania rytuksymabu w zakrzepowej plamicy małopłytkowej zaczerpnięto z opinii ekspertów otrzymanych w trakcie pracy nad raportem Agencji nr OT.422.33.2018 dotyczącym stosowania w ramach RDTL produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1).

Zdaniem eksperta klinicznego dr hab. n. med. Marka Husa ok. 30-40% chorych w postaci nawrotowej lub ze słabą reakcją na sterydoterapię i leki immunosupresyjne może odnieść obiektywne korzyści kliniczne ze stosowania rytuksymabu. Z kolei ryzyko terapii związane jest z pogłębieniem immunosupresji utrzymujące się do 6 miesięcy po immunoterapii przeciwciałem antyCD20. Zdaniem prof. dr hab. med. Jana Styczyńskiego relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii jest bardzo wysoka. Z kolei prof. dr hab. med. Jolanta Korsak w swojej opinii wskazuje, że trudno jednoznacznie określić relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania, ponieważ brak jest jednoznacznych dowodów na skuteczność metody, a dostępne dowody mają zbyt małe grupy badane, brak randomizacji, najczęściej są to opisy pojedynczych przypadków.

Zdaniem eksperta klinicznego prof. dr hab. n. med. Maryny Krawczuk rytuksymab jest zazwyczaj dobrze tolerowany przez pacjentów; ostre objawy (hypotensja, gorączka) mają łagodny przebieg i nie wymagają zaprzestania leczenia, występują najczęściej przy pierwszorazowym wlewie. Premedykacja, zwolnienie tempa przepływu prowadzą do ich ustąpienia.

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

W ramach niniejszego raportu opisano 3 publikacje dotyczące leczenia nabytej zakrzepowej płamicy małopłytkowej: wytyczne międzynarodowe International Society of Thrombosis and Haemostasis z 2020 r. (ISTH 2020), wytyczne japońskie Japanese Society of Hematology z 2018 r. (JSH 2018) oraz wytyczne brytyjskie British Committee for Standards in Haematology z 2012 r. (BCSH 2012).

Wszystkie wytyczne wskazują, że rytuksymab jest szeroko stosowany w praktyce klinicznej u pacjentów z oporną na leczenie nabytą TTP lub w przypadku nawrotu nabytej TTP. Wytyczne japońskie zalecają dodanie rytuksymabu do plazmaferezy, a wytyczne międzynarodowe zalecają dodanie rytuksymabu do leczenia plazmaferezą i kortykosteroidami. Brytyjskie wytyczne zalecają 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.

Zdaniem ekspertów klinicznych ankietowanych na potrzeby raportu OT.422.33.2018 dotyczącego zastosowania leku MabThera w zakrzepowej płamicy małopłytkowej w ramach RDTL podstawą leczenia w Polsce jest plazmafereza połączona z glikokortykosteroidami, a w kolejnych liniach leczenia zastosowanie plazmaferezy z rytuksymabem. Oprócz rytuksymabu eksperci wymienili również cyklosporynę, mykofenolan mofetylu, winkrystynę, cyklofosfamid, azatioprynę, które mogą być stosowane z plazmaferezą.

Wskazane przez wytyczne i przez ekspertów alternatywne dla rytuksymabu leki immunosupresyjne są obecnie refundowane w Polsce i dlatego nie mogą stanowić komparatora dla wnioskowanej terapii. Lekiem obecnie nierefundowanym w Polsce jest Cablivi (kaplacyzumab) wymieniony w międzynarodowych wytycznych z 2020 r. Cablivi zarejestrowany jest w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała co najmniej 40 kg, podczas epizodu nabytej zakrzepowej płamicy małopłytkowej w połączeniu z wymianą osocza i immunosupresją. Kaplacyzumab można stosować jako terapię dodaną do plazmaferez, glikokortykosteroidów i rytuksymabu, ale również jak wskazują badania rejestracyjne tego leku, w grupie kaplacyzumabu rzadziej była konieczność stosowania rytuksymabu niż w grupie placebo. Tym samym w ramach niniejszego raportu przyjęto, iż terapią alternatywną dla rytuksymabu we wnioskowanym wskazaniu u części pacjentów mógłby być kaplacyzumab.

### Skuteczność i bezpieczeństwo technologii alternatywnej

Skuteczność i bezpieczeństwo kaplacyzumabu oceniono w 2 randomizowanych badaniach z grupą kontrolną: HERCULES oraz TITAN. Podwójnie zaślepienie 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 niepożądanym było krwawienie z nosa.

### **Konkurencyjność cenowa**

Zgodnie z informacjami ze zlecenia MZ planowany okres terapii wynosi 4 tygodnie i będzie obejmował podanie łącznie 4 fiolek leku Riximyo o mocy 100 mg oraz 4 fiolek leku o mocy 500 mg. Koszt brutto 4-tygodniowej terapii lekiem Riximyo wyniesie [REDACTED]

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)”, a także w ramach katalogu chemioterapii. Koszt brutto prezentacji leku Riximyo zarówno o mocy 100 mg jak i o mocy 500 mg podany w zleceniu MZ [REDACTED]

Porównując koszt 1 mg rytuksymabu (Riximyo) na podstawie informacji ze zlecenia MZ ([REDACTED]) z kosztem 1 mg substancji na podstawie komunikatu DGL z 1 grudnia 2020 dotyczącego średniego kosztu substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii wykazano, że koszt na podstawie informacji ze zlecenia MZ jest [REDACTED] w porównaniu zarówno do średniego kosztu 1 mg rytuksymabu refundowanego w ramach programów lekowych (4,68 zł) jak i do kosztu 1 mg rytuksymabu refundowanego w ramach chemioterapii (4,33 zł).

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

Jako komparator dla wnioskowanej technologii wybrano lek Cablivi (kaplacyzumab). Niestety w wyniku wyszukiwania stron internetowych m.in. hurtowni i aptek nie odnaleziono polskiej ceny dla leku Cablivi, dlatego też nie było możliwe oszacowanie kosztu leczenia kaplacyzumabem w analizowanym wskazaniu.

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

Do oszacowania wydatków płatnika publicznego, które mogą być przeznaczane na leczenie pacjentów zbliżonych charakterystyką do pacjenta wskazanego we wniosku skorzystano z danych zawartych w raporcie nr OT.422.33.2018 dla leku MabThera w tym samym wskazaniu tj. zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1). Wówczas na podstawie opinii 4 ekspertów przyjęto wielkość populacji docelowej na poziomie 10 pacjentów w wariancie minimalnym oraz 127 pacjentów w wariancie maksymalnym rocznie. W raporcie nie wskazano czy podane przez ekspertów wartości dotyczą wrodzonej czy nabytej TPP, bądź obu typów łącznie. Wydaje się jednak, że wartości podane przez ekspertów dotyczą chorobowości nabytej i wrodzonej TPP łącznie.

Zgodnie z opinią prof. Jolanty Korsak oraz prof. Maryny Krawczuk-Rybak 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.

Koszt brutto 4-tygodniowej terapii rytuksymabem dla 3 pacjentów wyniesie ok. [REDACTED], natomiast dla 38 pacjentów wyniesie [REDACTED].

#### **Uwagi dodatkowe**

Brak uwag.



## 2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 26.11.2020 r. znak PLD.4530.3625.2020.1.SG Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Riximyo (rituximabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml,

we wskazaniu:

- zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1).

W załączniku do zlecenia MZ podano, iż pacjentka cierpi na nabytą postać zakrzepowej plamicy małopłytkowej. Leczenie epizodów choroby obejmowało:

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

W opinii Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii opiniującego wniosek zastosowanie rytuksymabu u chorej z nawrotową nabytą postacią zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) jest uzasadnione klinicznie. Konsultant Wojewódzki powołując się na wytyczne kliniczne wskazał, że rytuksymab jest szeroko stosowany w praktyce klinicznej u pacjentów z oporną i nawrotową TTP. Ponadto z uwagi na nawrotowy charakter choroby, utrzymujące się niskie stężenie ADAMTS13 i wysokie miano inhibitora, leczenie rytuksymabem wydaje się obecnie najlepszą opcją terapeutyczną.

Wskazania rejestracyjne produktu leczniczego Riximyo nie obejmują leczenia zakrzepowej plamicy małopłytkowej, w związku z czym wnioskowane wskazanie stanowi wskazanie „off-label”.

### Wcześniejsze oceny w AOTMiT rytuksymabu w TTP

Rytuksymab w leczeniu zakrzepowej plamicy małopłytkowej był już wcześniej przedmiotem oceny w Agencji. Poprzednie zlecenie dotyczyło zastosowania leku oryginalnego MabThera w leczeniu TTP w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) (zlecenie numer 161/2018 w BIP Agencji). Zarówno Opinia Rady Przejrzystości jak i Opinia AOTMiT były pozytywne (Opinia RP nr 232/2018, Opinia AOTMiT nr 37/2018). Jednocześnie Rada Przejrzystości uznała za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii pod warunkiem, że oceniany lek jest najtańszym, dostępnym w Polsce, preparatem rytuksymabu.

## 2.1. Problem zdrowotny

### Definicja

#### Zakrzepowa plamica małopłytkowa

**ICD-10: M31** - Inne martwicze choroby naczyń

**M31.1** - Zakrzepowa mikroangiopatia. Zakrzepowa plamica małopłytkowa<sup>1</sup>

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP), wcześniej zwana zespołem Moschowitza 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. Małopłytkowość wynika z uwięzienia płytek w mikrozakrzepach, niedokrwistość — z mechanicznego uszkodzenia erytrocytów przeciskających się przez wypełnione zakrzepami drobne naczynia, zaś niedokrwienie narządów — z zablokowania przepływu krwi przez naczynia krwionośne, w których rozwinęły się zakrzepy.

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).

<sup>1</sup> <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/M30-M36>

Znacznie zmniejszona aktywność ADAMTS13 prowadzi do pojawienia się w osoczu ULvWF, które wiążą się z glikoproteinami na powierzchni płytek krwi, co powoduje ich agregację. Skutkiem jest wewnątrznaczyniowe powstawanie zakrzepów i małopłytkowość wynikająca ze zużycia płytek. W wyniku zaburzeń w mikrokrążeniu dochodzi do niedokrwistości hemolitycznej i objawów niedokrwienia różnych narządów, najczęściej OUN. Nabyta zakrzepowa plamica małopłytkowa określana jest mianem immunologicznej TTP (ang. immune mediated TTP, iTTP).

Wyróżnia się pierwotną i wtórną postać iTTP. W pierwotnej iTTP nie wykrywa się żadnej współistniejącej choroby, która mogłaby wywołać tę postać TMA. U podłoża wtórnej iTTP leżą choroby tkanki łącznej (m.in. toczeń rumieniowy układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, zespół Sjögrena), zakażenia (m.in. cytomegalowirusem, wirusem ludzkiego niedoboru odporności), przyjmowane leki (m.in. tiklopidyna, simwastatyna, trimetoprim, pegylogowany interferon) oraz stany kliniczne, na przykład ciąża.

## Epidemiologia

Zakrzepowa plamica małopłytkowa należy do chorób rzadkich. Częstość cTTP nie jest dokładnie znana, ale szacuje się, że w Europie choroba występuje u 0,5 – 4 osób/mln mieszkańców. TTP o podłożu immunologicznym występuje znacznie częściej niż wrodzona TTP i stanowi ponad 95% wszystkich przypadków TTP. Według literatury iTTP rozpoznaje się z częstością 4–6 przypadków/mln osób/rok. Na iTTP najczęściej chorują osoby między 30. a 40. rokiem życia; kobiety nieco częściej niż mężczyźni (3:1).

## Rokowanie

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. Wśród chorych, którzy przebyli epizod TTP, zwiększona jest zapadalność na nadciśnienie tętnicze, SLE, zaburzenia czynności poznawczych, depresję i stan przedrzucawkowy. Ponadto chorzy ci żyją krócej w porównaniu z populacją ogólną

Źródło: raport Agencji nr OT.422.33.2018, [www.orpha.net](http://www.orpha.net)

## 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek zaczerpnięto z raportu Agencji nr OT.422.33.2018 dotyczącego zastosowania w ramach RDTL produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1). W ramach pracy nad powyższym raportem uzyskano opinie od 4 ekspertów klinicznych. Zebrane opinie przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia<sup>2</sup> [źródło: raport Agencji nr OT.422.33.2018]

Ekspert/Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Dr hab. n. med. Marek Hus Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	Prof. dr hab. Jan Styczyński - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Dr hab. n. med. Jolanta Korsak, prof. nadzw. - Kierownik Zakładu Transfuzjologii Klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Maryna Krawczuk-Rybak-Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
Przedwczesny zgon	x	x	x	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	x	x		
Niezdolność do pracy	x	x		
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x	x		

<sup>2</sup> Wg Ustawy o świadczeniach

<b>Ekspert/Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia</b>	<b>Dr hab. n. med. Marek Hus Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii</b>	<b>Prof. dr hab. Jan Styczyński - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej</b>	<b>Dr hab. n. med. Jolanta Korsak, prof. nadzw. - Kierownik Zakładu Transfuzjologii Klinicznej</b>	<b>Prof. dr hab. n. med. Maryna Krawczuk-Rybak-Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej</b>
Obniżenie jakości życia	x	x		x
Uzasadnienie	-	<i>Jako mikroangiopatia zakrzepowa, choroba może doprowadzić do niewydolności wielonarządowej.</i>	<i>TTP należy do chorób o bardzo dynamicznym przebiegu i wysokiej śmiertelności w przypadku opóźnienia leczenia. Jest to stan naglący w hematologii.</i>	<i>Brak odpowiedniej terapii prowadził do wysokiej śmiertelności TTP (90%); tworzenie się mikrozakrzepów w mózgu, narządach (nerki, jelita), co pogarszało znacząco ich funkcję.</i>

Skróty: TTP – (ang. thrombotic thrombocytopenic purpura) zakrzepowa plamica małopłytkowa

Tabela 2. Opinie ekspertów dotyczące rokowania i następstw choroby [źródło: raport Agencji nr OT.422.33.2018]

Ekspert	Dr hab. n. med. Marek Hus Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	Prof. dr hab. Jan Styczyński - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Dr hab. n. med. Jolanta Korsak, prof. nadzw Kierownik Zakładu Transfuzjologii Klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Maryna Krawczuk-Rybak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
<b>Rokowania u pacjentów z TTP</b>	„Rokowania jak w autoimmunologicznej ciężkiej postaci małopłytkowości (w mechanizmie zużycia płytek) często z „nieprzewidywalnymi” powikłaniami narządowymi wynikającymi z zaburzeń hemostazy – wykrzepiania w mikrokrążeniu, z niedokrwieniem i uszkodzeniem narządów i tkanek. Klinicznie najczęściej zaburzenia w centralnym układzie nerwowym, potęgowane wtórną niedokrwistością o charakterze mikroangiopatii.”	„Rituximab: skuteczność 80-100%. Niski odsetek nawrotów.”	Rokowanie zależy od typu TTP. W TTP ze znacznie obniżonym stężeniem ADAMTS13 rokowanie jest bardzo poważne, bowiem w przypadku nieleczzonego ostrego TTP nie przeżywa 90% pacjentów. Od czasu wprowadzenia do postępowania leczniczego jako postępowania standardowego, leczniczych plazmaferez śmiertelność wynosi 10%-25%. W grupie chorych z prawidłowym lub nieznacznie obniżonym stężeniem ADAMTS13 śmiertelność jest nadal wysoka, szczególnie u osób z mikroangiopatią zakrzepową w przebiegu nowotworów i po transplantacji. U chorych, u których uzyskano remisję problemem stają się nawroty choroby. Dotyczą one głównie pacjentów z ciężkim niedoborem ADAMTS13 i wynoszą około 10-20%. Uważa się, że 1/3 chorych z TTP, u których uzyskano remisję będzie miała przynajmniej raz nawrót choroby. Duże ryzyko nawrotu wiąże się także z wysokim mianem przeciwciał przeciwko ADAMTS13 na początku choroby i z utrzymywaniem się przeciwciał po uzyskaniu remisji. Kolejna ciąża u kobiety, u której pierwszy epizod TTP wystąpił w ciąży, związany jest z ryzykiem wystąpienia nawrotu w 26-73% przypadków.	Nieleczona TTP prowadziła do zgonu 90% pacjentów, zastosowanie plazmaferezy + glikokortykoidy spowodowało, że przeżycie wynosi 75-90%, jednak u 1/3 pacjentów dochodzi po kilku miesiącach do wznowy choroby. Zastosowanie plazmaferezy + rytuksymab powoduje trwałe wyleczenie/ brak wznów u 90% leczonych.
<b>Najbardziej dotkliwe konsekwencje choroby</b>	„Skaza małopłytkowa z istotnym klinicznie pogotowiem krwotocznym. Często ciężkie i nieodwracalne uszkodzenia narządowe w mechanizmie mikrozakrzepów (najczęściej CUN, nerki, serce)”	„Niewydolność narządowa i wielonarządowa.”	TTP początkowo była charakteryzowana pentadą objawów klinicznych tj.: małopłytkowość, mikroangiopatyczna niedokrwistość hemolityczna, zmienne objawy neurologiczne, niewydolność nerek (czasem wymagająca hemodializ) i gorączka. Powyższe objawy nie są jednak stałe. 35% chorych nie demonstrowa objawów neurologicznych, nie zawsze też występuje niewydolność nerek oraz gorączka. Rozpoznanie TTP i decyzja o rozpoczęciu leczenia, potencjalnie ratującego życie, opiera się obecnie na obecności ostrej małopłytkowości, manifestującej się wybroczynami skórnymi, krwawieniami skórnymi-śluzówkowymi, krwawieniami z dziąseł, nosa, dróg moczowych i dróg rodnych u kobiet, krwawieniami z przewodu pokarmowego oraz krwawieniami do siatkówki. Innym ważnym objawem jest stwierdzenie mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej -fragmentację krwinek czerwonych prowadzącą do hemolizy. Niedokrwistość w TTP spowodowana jest mechanicznym uszkodzeniem błony komórkowej krwinki czerwonej (w rozmazie krwi obwodowej w postaci dużego odsetka schistocytów). Konsekwencją TTP są zakrzepy złożone z płytek krwi oraz fibryny tworzące się w naczyniach włosowatych i małych tętniczkach, przy braku okołonaczyniowej reakcji zapalnej. Zmiany występują we wszystkich narządach, ze szczególnie rozległym zajęciem naczyń mózgu, narządów jamy brzusznej, serca, nerek i skóry.	Najgroźniejsze są objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (drgawki, śpiączka, bóle głowy, splątanie), zatory naczyniowe w innych narządach (nerki, jelita, serce), co prowadzi do ich niedokrwienia. Po przebiegu TTP występuje może nadciśnienie tętnicze, tocząc trzewny, zaburzenia poznawcze.

Skróty: TTP – (ang. thrombotic thrombocytopenic purpura) zakrzepowa plamica małopłytkowa, CUN – centralny układ nerwowy, ADAMTS13 – (ang. a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motifs) 13 przedstawiciel rodziny dezintegryn i metaloproteinaz z motywem trombospondyny typu 1, popularnie zwany białkiem rozcinającym czynnik von Willebranda (vWF)

## 2.3. Oceniana technologia

Tabela 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [ChPL Riximyo, zlecenie MZ]

<b>Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie</b>	Riximyo, Rituximabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1)
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	<p>Produkt Riximyo stosuje się u dorosłych w następujących wskazaniach:</p> <p><u>Chłoniaki nieziarnicze (NHL)</u> 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 (cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon).</p> <p><u>Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)</u> 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.</p> <p><u>Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń</u> 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 m kroskopowym zapaleniem naczyń (ang. microscopic polyangiitis, MPA).</p> <p><u>Pęcherzyca zwykła</u> Produkt Riximyo jest wskazany w leczeniu pacjentów z pęcherzycą zwykłą (PV) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p>
<b>Wnioskowane dawkowanie</b>	600 mg raz w tygodniu
<b>Droga podania</b>	Dożylna
<b>Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia</b>	4 tygodnie

Wskazania rejestracyjne produktu leczniczego Riximyo nie obejmują leczenia zakrzepowej plamicy małopłytkowej, w związku z czym wnioskowane wskazanie stanowi wskazanie „off-label”.

### 3. Efektywność kliniczna i praktyczna

#### 3.1. Przegląd Agencji

##### 3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu w leczeniu zakrzepowej plamicy małopłytkowej wykonano przeszukiwanie w bazie informacji medycznej PubMed. Wyszukiwanie zostało ograniczone od dołu do czerwca 2018 r. z uwagi na przeprowadzone przez analityków Agencji dnia 08.08.2018 r. wyszukiwanie na potrzeby raportu nr OT.422.33.2018 MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1). Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

**Tabela 4. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	dorośli z epizodem nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (w pierwszej kolejności będą kwalifikowane badania, w których pacjenci mają nawrót choroby)	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	rytuksymab stosowany w dawce 375 mg/m <sup>2</sup> przez 4 tygodnie podczas ostrej fazy choroby	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	-
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 W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy będą kwalifikowane badania z najwyższego poziomu dowodów naukowych.	niespełniające kryteriów włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w pełnym tekście;</li> <li>publikacje w języku angielskim lub polskim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w postaci abstraktu lub listu;</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 1 przegląd systematyczny Owattanapanich 2019 oraz 3 badania retrospektywne, kontrolowane opublikowane po dacie wyszukiwania w przeglądzie Owattanapanich 2019.

Przegląd systematyczny z metaanalizą Owattanapanich 2019 miał na celu podsumowanie wyników wszystkich dostępnych badań, w których porównano skuteczność rytuksymabu i konwencjonalnego leczenia w nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP). Badaniami pierwotnymi opublikowanymi po dacie wyszukiwania w przeglądzie Owattanapanich 2019 były:

- Sun 2019 – retrospektywne, badanie kohortowe, którego celem było zidentyfikowanie czynników ryzyka nawrotu choroby i charakterystyki działania rytuksymabu w dużej grupie pacjentów z nabytą zakrzepową plamicą małopłytkową;
- Abou-Ismaïl 2020 – retrospektywne, badanie kohortowe, 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;

- Kubo 2020 – retrospektywne, badanie kohortowe, którego celem była ocena stosowania off-label rytuksymabu w leczeniu oporności/nawrotu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej w Japonii.

### Ograniczenia badań i analizy

Nabyta zakrzepowa plamica małopłytkowa jest chorobą rzadką tym samym liczba pacjentów włączonych do badań jest niewielka. 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

Autorzy przeglądu Owattanapanich 2019 wskazali, iż wśród ograniczeń ich pracy jest brak randomizowanych badań klinicznych, a badania włączone 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).

Ograniczeniem włączonych badań w kontekście populacji docelowej jest uwzględnianie w badaniach 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.

### 3.1.3. Charakterystyka i wyniki badań włączonych do przeglądu

#### Przeгляд systematyczny Owattanapanich 2019

W tabeli poniżej przedstawiono metodologię oraz wyniki przeglądu systematycznego Owattanapanich 2019. Z uwagi na dane ze zlecenia MZ ograniczono się do przedstawienia wyników stosowania rytuksymabu podczas ostrej fazy choroby.

Tabela 5. Opis badania wtórnego Owattanapanich 2019

Badanie	Metodologia	Wyniki																																																																																																			
<p><b>Owattanapanich 2019</b> Źródło finansowania: badanie nie było finansowane</p>	<p><b>Metodyka:</b> systematyczny przegląd literatury z metaanalizą</p> <p><b>Cel opracowania:</b> porównanie skuteczności rytuksymabu i leczenia konwencjonalnego w terapii nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP)</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> Medline i Embase datą odcięcia 11.12.2018 r. Wyszukiwania dokonało 3 badaczy.</p> <p><b>Typ badań:</b> randomizowane kontrolowane badania kliniczne lub badania kohortowe (prospektywne lub retrospektywne)</p> <p><b>Oceniane punkty końcowe:</b> współczynnik nawrotu po remisji choroby, wskaźnik śmiertelności</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 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</p> <p><b>Charakterystyka populacji:</b> łącznie w badaniach wzięło udział 570 pacjentów (280 w ramieniu rytuksymabu i 290 w ramieniu leczenia konwencjonalnego); wiek pacjentów w ramieniu rytuksymabu wynosił od 18 do 79 lat, a w ramieniu komparatora od 16 do 88 lat; ponad 30% pacjentów w ramieniu rytuksymabu cierpiało na oporną lub nawrotową nabytą TTP, a w grupie komparatora 23%.</p> <p><b>Wyniki przeglądu:</b> Metaanaliza danych wskazała, że dodanie rytuksymabu do standardowego leczenia w porównaniu do leczenia konwencjonalnego skutkowało statystycznie istotnie mniejszym ryzykiem nawrotu choroby (OR=0,40, 95%CI: 0,19; 0,85, p=0,02, metaanaliza 6 badań, I<sup>2</sup>=43%, rysunek poniżej).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study or Subgroup</th> <th>Rituximab Events</th> <th>Rituximab Total</th> <th>Control Events</th> <th>Control Total</th> <th>Weight</th> <th>Odds Ratio</th> <th>M-H, Random, 95% CI</th> <th>Year</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Scully 2011</td> <td>4</td> <td>37</td> <td>21</td> <td>38</td> <td>19.3%</td> <td>0.10 [0.03, 0.33]</td> <td></td> <td>2011</td> </tr> <tr> <td>Froissart 2012</td> <td>3</td> <td>19</td> <td>16</td> <td>53</td> <td>17.1%</td> <td>0.43 [0.11, 1.70]</td> <td></td> <td>2012</td> </tr> <tr> <td>Rinott 2015</td> <td>4</td> <td>14</td> <td>9</td> <td>40</td> <td>16.9%</td> <td>1.38 [0.35, 5.46]</td> <td></td> <td>2015</td> </tr> <tr> <td>Page 2016</td> <td>1</td> <td>16</td> <td>4</td> <td>21</td> <td>8.3%</td> <td>0.28 [0.03, 2.82]</td> <td></td> <td>2016</td> </tr> <tr> <td>Uhl 2017</td> <td>5</td> <td>36</td> <td>10</td> <td>46</td> <td>20.0%</td> <td>0.58 [0.16, 1.86]</td> <td></td> <td>2017</td> </tr> <tr> <td>Falter 2018</td> <td>5</td> <td>17</td> <td>14</td> <td>28</td> <td>18.3%</td> <td>0.42 [0.12, 1.50]</td> <td></td> <td>2018</td> </tr> <tr> <td><b>Total (95% CI)</b></td> <td></td> <td>139</td> <td>226</td> <td>100.0%</td> <td></td> <td><b>0.40 [0.19, 0.85]</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>22</td> <td></td> <td>74</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="9">Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.36; Chi<sup>2</sup> = 8.72, df = 5 (P = 0.12); I<sup>2</sup> = 43%</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Test for overall effect: Z = 2.39 (P = 0.02)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ponadto metaanaliza danych wykazała, że w grupie stosujących rytuksymab odnotowano mniejszą częstość występowania zgonów niż w grupie leczonych konwencjonalnie (OR=0,41, 95%CI:0,18; 0,91, p=0,03; metaanaliza 8 badań; I<sup>2</sup>=0%, rysunek poniżej).</p>	Study or Subgroup	Rituximab Events	Rituximab Total	Control Events	Control Total	Weight	Odds Ratio	M-H, Random, 95% CI	Year	Scully 2011	4	37	21	38	19.3%	0.10 [0.03, 0.33]		2011	Froissart 2012	3	19	16	53	17.1%	0.43 [0.11, 1.70]		2012	Rinott 2015	4	14	9	40	16.9%	1.38 [0.35, 5.46]		2015	Page 2016	1	16	4	21	8.3%	0.28 [0.03, 2.82]		2016	Uhl 2017	5	36	10	46	20.0%	0.58 [0.16, 1.86]		2017	Falter 2018	5	17	14	28	18.3%	0.42 [0.12, 1.50]		2018	<b>Total (95% CI)</b>		139	226	100.0%		<b>0.40 [0.19, 0.85]</b>			Total events	22		74						Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.36; Chi <sup>2</sup> = 8.72, df = 5 (P = 0.12); I <sup>2</sup> = 43%									Test for overall effect: Z = 2.39 (P = 0.02)								
Study or Subgroup	Rituximab Events	Rituximab Total	Control Events	Control Total	Weight	Odds Ratio	M-H, Random, 95% CI	Year																																																																																													
Scully 2011	4	37	21	38	19.3%	0.10 [0.03, 0.33]		2011																																																																																													
Froissart 2012	3	19	16	53	17.1%	0.43 [0.11, 1.70]		2012																																																																																													
Rinott 2015	4	14	9	40	16.9%	1.38 [0.35, 5.46]		2015																																																																																													
Page 2016	1	16	4	21	8.3%	0.28 [0.03, 2.82]		2016																																																																																													
Uhl 2017	5	36	10	46	20.0%	0.58 [0.16, 1.86]		2017																																																																																													
Falter 2018	5	17	14	28	18.3%	0.42 [0.12, 1.50]		2018																																																																																													
<b>Total (95% CI)</b>		139	226	100.0%		<b>0.40 [0.19, 0.85]</b>																																																																																															
Total events	22		74																																																																																																		
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.36; Chi <sup>2</sup> = 8.72, df = 5 (P = 0.12); I <sup>2</sup> = 43%																																																																																																					
Test for overall effect: Z = 2.39 (P = 0.02)																																																																																																					

Badanie	Metodologia	Wyniki																																																																																																												
		<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Rituximab</th> <th colspan="2">Control</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Odds Ratio M-H, Random, 95% CI</th> <th rowspan="2">Year</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Scully 2011</td> <td>3</td> <td>40</td> <td>3</td> <td>40</td> <td>23.1%</td> <td>1.00 [0.19, 5.28]</td> <td>2011</td> </tr> <tr> <td>Froissart 2012</td> <td>1</td> <td>22</td> <td>4</td> <td>57</td> <td>12.7%</td> <td>0.63 [0.07, 5.98]</td> <td>2012</td> </tr> <tr> <td>Karim 2013</td> <td>0</td> <td>9</td> <td>6</td> <td>13</td> <td>7.0%</td> <td>0.06 [0.00, 1.26]</td> <td>2013</td> </tr> <tr> <td>Hie 2014</td> <td>0</td> <td>30</td> <td>2</td> <td>18</td> <td>6.7%</td> <td>0.11 [0.00, 2.39]</td> <td>2014</td> </tr> <tr> <td>Rinott 2015</td> <td>2</td> <td>14</td> <td>6</td> <td>31</td> <td>21.1%</td> <td>0.69 [0.12, 3.96]</td> <td>2015</td> </tr> <tr> <td>Page 2016</td> <td>0</td> <td>16</td> <td>2</td> <td>21</td> <td>6.6%</td> <td>0.24 [0.01, 5.28]</td> <td>2016</td> </tr> <tr> <td>Uhl 2017</td> <td>1</td> <td>40</td> <td>3</td> <td>59</td> <td>12.1%</td> <td>0.48 [0.05, 4.77]</td> <td>2017</td> </tr> <tr> <td>Jestin 2018</td> <td>1</td> <td>92</td> <td>2</td> <td>23</td> <td>10.7%</td> <td>0.12 [0.01, 1.33]</td> <td>2018</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>263</td> <td></td> <td>262</td> <td>100.0%</td> <td>0.41 [0.18, 0.91]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>8</td> <td></td> <td>28</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 5.05, df = 7 (P = 0.65); I<sup>2</sup> = 0%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Test for overall effect: Z = 2.19 (P = 0.03)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Ograniczenia przeglądu:</b> żadne z włączonych badań nie jest randomizowanym badaniem klinicznym, dlatego narażone są one 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, stosowaniu innych dodatkowych terapii immunosupresyjnych. W grupie rytuksymabu mogło być stosowanych więcej leków immunosupresyjnych, ponieważ byli w niej pacjenci z bardziej oporną na leczenie chorobą (badanie Scully 2011 – większe zużycie steroidów, badania Page 2016 i Jestin 2018 – więcej stosowanych leków immunosupresyjnych). Leki immunosupresyjne hamują wytwarzanie przeciwciał anti-ADAMTS13, skutkując mniejszym odsetkiem nawrotów. Ponadto badania z historyczną grupą kontrolną mają dłuższy okres obserwacji w grupie kontrolnej, co prowadzi do sztucznie zawyżonego odsetka nawrotów i odsetka śmiertelności (Hie 2014, Rinott 2015, Jestin 2018). Ponadto z uwagi na niewielką liczbę badań włączonych do metaanalizy, ocena ryzyka błędów publikacji nie mogła być przeprowadzona.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> 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.</p>	Study or Subgroup	Rituximab		Control		Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Year	Events	Total	Events	Total	Scully 2011	3	40	3	40	23.1%	1.00 [0.19, 5.28]	2011	Froissart 2012	1	22	4	57	12.7%	0.63 [0.07, 5.98]	2012	Karim 2013	0	9	6	13	7.0%	0.06 [0.00, 1.26]	2013	Hie 2014	0	30	2	18	6.7%	0.11 [0.00, 2.39]	2014	Rinott 2015	2	14	6	31	21.1%	0.69 [0.12, 3.96]	2015	Page 2016	0	16	2	21	6.6%	0.24 [0.01, 5.28]	2016	Uhl 2017	1	40	3	59	12.1%	0.48 [0.05, 4.77]	2017	Jestin 2018	1	92	2	23	10.7%	0.12 [0.01, 1.33]	2018	Total (95% CI)		263		262	100.0%	0.41 [0.18, 0.91]		Total events	8		28					Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 5.05, df = 7 (P = 0.65); I <sup>2</sup> = 0%								Test for overall effect: Z = 2.19 (P = 0.03)							
Study or Subgroup	Rituximab			Control		Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI				Year																																																																																																			
	Events	Total	Events	Total																																																																																																										
Scully 2011	3	40	3	40	23.1%	1.00 [0.19, 5.28]	2011																																																																																																							
Froissart 2012	1	22	4	57	12.7%	0.63 [0.07, 5.98]	2012																																																																																																							
Karim 2013	0	9	6	13	7.0%	0.06 [0.00, 1.26]	2013																																																																																																							
Hie 2014	0	30	2	18	6.7%	0.11 [0.00, 2.39]	2014																																																																																																							
Rinott 2015	2	14	6	31	21.1%	0.69 [0.12, 3.96]	2015																																																																																																							
Page 2016	0	16	2	21	6.6%	0.24 [0.01, 5.28]	2016																																																																																																							
Uhl 2017	1	40	3	59	12.1%	0.48 [0.05, 4.77]	2017																																																																																																							
Jestin 2018	1	92	2	23	10.7%	0.12 [0.01, 1.33]	2018																																																																																																							
Total (95% CI)		263		262	100.0%	0.41 [0.18, 0.91]																																																																																																								
Total events	8		28																																																																																																											
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 5.05, df = 7 (P = 0.65); I <sup>2</sup> = 0%																																																																																																														
Test for overall effect: Z = 2.19 (P = 0.03)																																																																																																														

Skróty: TTP – (ang. thrombotic thrombocytopenic purpura) zakrzepowa plamica małopłytkowa, (ang. a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motifs 13) 13 przedstawiciel rodziny dezintegrin i metalloproteinaz z motywem trombospondyny typu 1, popularnie zwany białkiem rozcinającym czynnik von Willebranda (vWF), OR – iloraz szans (ang. odds ratio)

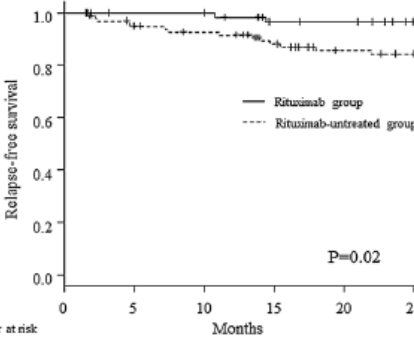
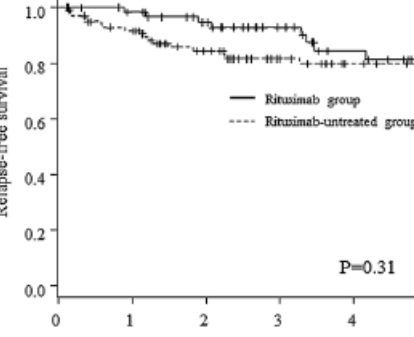
## Badania obserwacyjne

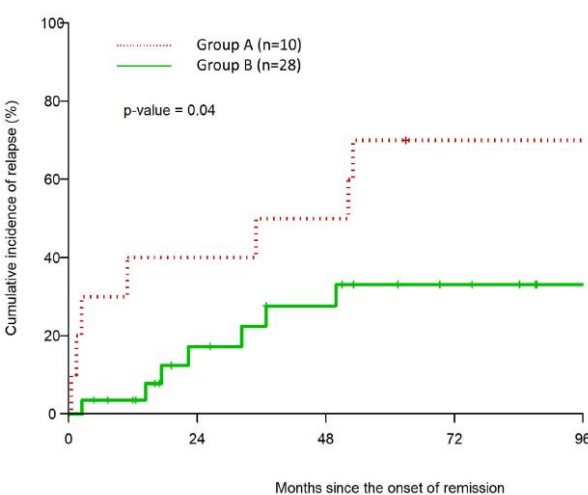
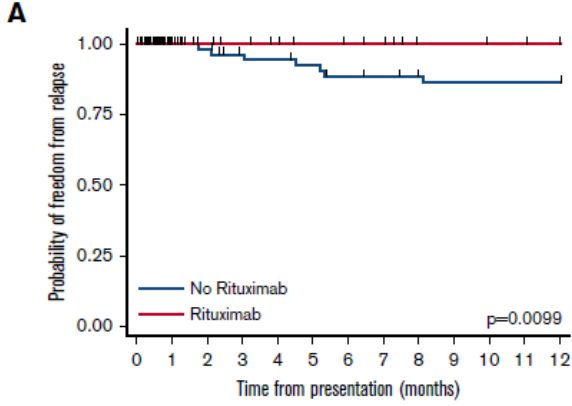
W tabeli poniżej przedstawiono metodologię oraz wyniki badań pierwotnych opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w ramach przeglądu systematycznego Owattanapanich 2019.

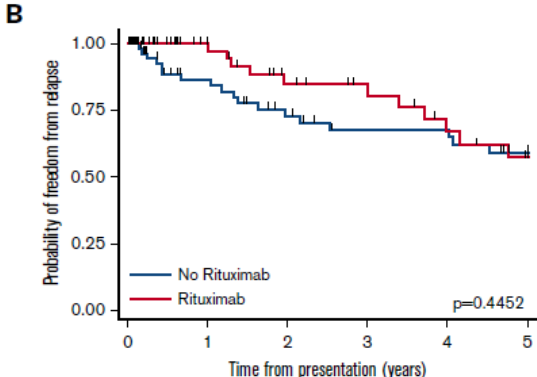
**Tabela 6. Charakterystyka i wyniki badań kohortowych, retrospektywnych opublikowanych po dacie wyszukiwania z przeglądu Owattanapanich 2019**

Badanie	Metodyka	Wyniki
<p><b>Kubo 2020</b> <u>Źródło finansowania:</u> grant z Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan</p>	<p><b>Typ badania:</b> jednoosrodkowe, retrospektywne badanie kohortowe</p> <p><b>Cel badania:</b> ocena skuteczności stosowania rytuksymabu off-label w leczeniu oporności/nawrotu nabytej TTP w Japonii</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> wszyscy pacjenci włączeni do badania mieli poważnie upośledzoną aktywność ADAMTS13 (mniejszą niż 10% normy) i wykrywalną obecność inh bitora ADAMTS13. Oporna TTP zdefiniowana była jako utrzymanie się trombocytopenii pomimo 5 terapii plazmaferezami i kortykosteroidami. Nawrót choroby był zdefiniowany jako trombocytopenia (&lt;150 x10<sup>9</sup>/l) z lub bez klinicznych objawów po &gt;30 dniach od zakończenia plazmaferez stosowanych w czasie ostrego epizodu TTP.</p> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b> wtórne TTP związane z lekami lub różnymi chorobami podstawowymi, wiek poniżej 12 lat, okres obserwacji krótszy niż 30 dni, stosowanie RTX poniżej 5 dni od rozpoczęcia plazmaferez</p> <p><b>Grupa rytuksymabu:</b> 65 epizodów choroby (58 pacjentów), w tym 58</p>	<p><b>Skuteczność:</b> 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 m. 2,9 roku (zakres 1,0; 4,5) vs m. 1,2 roku (zakres: 0,2; 3,5); 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 (p=0,02; rysunek A poniżej). Różnicę 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 (p=0,31; rysunek B poniżej).</p>



Badanie	Metodyka	Wyniki																																								
	<p>pierwszych epizodów i 7 nawrotów choroby, wiek m. 49 lat (IQR: 37; 65)</p> <p><b>Grupa leczenia konwencjonalnego:</b> 104 epizody choroby (98 pacjentów), 96 pierwszych epizodów i 8 nawrotów, wiek m. 59 lat (IQR: 40; 71)</p> <p><b>Dawka rytuksymabu:</b> 375 mg/m<sup>2</sup> raz w tygodniu, ok. 80% pacjentów ukończyło zalecane dawkowanie (raz w tygodniu przez 4 tygodnie)</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 3,9 roku (IQR: 2,1; 7,7)</p> <p><b>Oceniane punkty końcowe:</b> bd</p>	<div style="display: flex; flex-direction: column; align-items: center;"> <div style="margin-bottom: 20px;"> <p><b>A</b></p>  <p>Relapse-free survival</p> <p>Months</p> <p>P=0.02</p> <table border="1" style="font-size: small;"> <tr><td colspan="6">Number at risk</td></tr> <tr><td>Rituximab-untreated group</td><td>104</td><td>93</td><td>85</td><td>77</td><td>67</td><td>64</td></tr> <tr><td>Rituximab group</td><td>65</td><td>62</td><td>62</td><td>57</td><td>53</td><td>50</td></tr> </table> </div> <div> <p><b>B</b></p>  <p>Relapse-free survival</p> <p>Years</p> <p>P=0.31</p> <table border="1" style="font-size: small;"> <tr><td colspan="6">Number at risk</td></tr> <tr><td>Rituximab-untreated group</td><td>104</td><td>84</td><td>65</td><td>50</td><td>39</td><td>34</td></tr> <tr><td>Rituximab group</td><td>65</td><td>60</td><td>51</td><td>38</td><td>26</td><td>23</td></tr> </table> </div> </div> <p>Autorzy przeprowadzili również analizę przeżycia bez nawrotu choroby wyłącznie w podgrupie pacjentów z pierwszym epizodem TTP ponieważ terapie zastosowane w leczeniu wcześniejszych epizodów mogą wpłynąć na przebieg kliniczny kolejnych nawrotów. W analizie ograniczonej do pierwszych nawrotów, przeżycie bez nawrotu choroby po 2 latach było wyższe w grupie leczonych RTX niż w grupie nieleczonych RTX, chociaż nie było istotne statystycznie (p=0,06). Przeżycie bez nawrotu choroby po 5 latach od epizodu TTP nie różniło się pomiędzy grupami (p=0,30). Wpływ RTX na nawrót nabytej TTP był podobny również gdy analizę ograniczono do przypadków pierwszego epizodu choroby.</p> <p><b>Bezpieczeństwo:</b> 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%); p=0,32. Wszystkie zgony w grupie RTX i 7 zgonów w grupie nieleczonych RTX nie były związane z przebiegiem TTP.</p> <p><b>Ograniczenia badania:</b> retrospektywny charakter badania, który może prowadzić do błędu selekcji; decyzja o stosowaniu rytuksymabu była podejmowana przez lekarza, jeśli uznano, że pacjenci są oporni na leczenie konwencjonalne – jest możliwe, że liczba tych pacjentów była przeszacowana. Jednakże wykazano, że grupa leczonych rytuksymabem miała wyższe miano inhibitora ADAMTS13 podczas wstępnej diagnozy w porównaniu z nieleczonymi RTX, co wskazuje na gorsze rokowanie. W związku z tym wydaje się, że grupa RTX składała się w rzeczywistości z pacjentów opornych na leczenie.</p>	Number at risk						Rituximab-untreated group	104	93	85	77	67	64	Rituximab group	65	62	62	57	53	50	Number at risk						Rituximab-untreated group	104	84	65	50	39	34	Rituximab group	65	60	51	38	26	23
Number at risk																																										
Rituximab-untreated group	104	93	85	77	67	64																																				
Rituximab group	65	62	62	57	53	50																																				
Number at risk																																										
Rituximab-untreated group	104	84	65	50	39	34																																				
Rituximab group	65	60	51	38	26	23																																				
<p><b>Abou-Ismaïl 2020</b>  <a href="#">Źródło finansowania:</a>          liczne granty w tym z</p>	<p><b>Typ badania:</b> jednośrodkowe retrospektywne badanie kohortowe</p> <p><b>Cel badania:</b> porównanie ryzyka nawrotu i czasu trwania remisji między leczonymi RTX a leczonymi cyklofosfamidem, jako terapiami dodanymi do plazmaferez i</p>	<p><b>Skuteczność:</b> 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 plazmaferezą 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%.</p>																																								

Badanie	Metodyka	Wyniki																																										
<p>Department of Army, NIH i Shire Investigator-Initiated Support</p>	<p>steroidów. Zbadanie czy dodatkowy lek immunosupresyjny (RTX i cyklofosfamid) przynosi korzyść względem stosowania wyłącznie plazmaferezy i steroidów</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> zdiagnozowana nabyta TTP, definiowana jako poziom ADAMTS13 &lt;10% i pozytywny wynik na obecność inhibitora lub przeciwciał anti-ADAMTS13, z klinicznymi objawami m kroangiopatii zakrzepowej</p> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b> okres obserwacji &lt;30 dni, mikroangiopatia zakrzepowa z powodu innej przyczyny np. wrodzonej TTP</p> <p><b>Grupa A:</b> n=10, leczeni plazmaferazami i steroidami, wiek śr. 43 (SD 13,4 lat)</p> <p><b>Grupa B:</b> n=28, leczeni RTX (n=23) lub cyklofosfamidem (n=5) jako terapią dodaną do plazmaferezy i steroidów, podzielona następnie na 2 podgrupy w zależności od stosowanego leczenia RTX (wiek śr. 44 lata, SD 20,55) lub cyklofosfamidem (wiek śr. 33 lata, SD 7,80)</p> <p><b>Dawka rytuksymabu:</b> 375 mg/m<sup>2</sup> raz w tygodniu przez 4 dawki</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 76 miesięcy</p> <p><b>Oceniane punkty końcowe:</b> nawrót kliniczny zdefiniowany jako nawrót m kroangiopatii zakrzepowej w połączeniu z poziomem ADAMTS13 &lt;10%; czas trwania remisji choroby zdefiniowany jako czas od początku remisji do czasu pierwszego klinicznego nawrotu nabytej TTP (początek remisji choroby przyjęto jako data następująca po utrzymującej się przez 48h liczbie płytek krwi ≥150 000/μ i dehydrogenazy mleczanowej ≤246 U/l)</p>	<p>Analiza statystyczna była 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 (p=0,04). Wykazano, że terapia w grupie A (plazmaferezy + steroidy) wiązała się z większym ryzykiem klinicznego nawrotu choroby (HR=8,7; 95%CI: 1,27; 59,45, p = 0,027, rysunek A poniżej) w porównaniu z terapią z grupy B (rytuksymab lub cyklofosfamid + plazmaferezy + steroidy).</p> <p><b>A</b></p>  <p><b>Ograniczenia badania:</b> retrospektywny charakter badania, mała populacja badana</p>																																										
<p><b>Sun 2019</b> <u>Źródło finansowania:</u> Luick Family Fund of the Massachusetts General Hospital, granty z National Institutes of Health i National Heart, Lung, and Blood Institute</p>	<p><b>Typ badania:</b> wielośrodkowe retrospektywne badanie kohortowe</p> <p><b>Cel badania:</b> poszukiwanie predyktorów nawrotu oraz ocena skuteczności rytuksymabu w nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP)</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> dorośli z trombocytopenią (&lt;150x10<sup>9</sup> płytek/l), schistocytózą i jednym z następujących: poziom aktywności ADAMTS13 &lt;10% lub poziom aktywności ADAMTS13 10-20% i dodatnie miano inhibitora w teście Bethesda i/lub wykrywalna w osoczu immunoglobulina G przeciwko ADAMTS13</p> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b> wtórna przyczyna m kroangiopatii zakrzepowej, znana przyczyna zakłócająca wynik testu ADAMTS13 (np.: hiperbilirubinemia)</p> <p><b>Populacja stosujących rytuksymab:</b> 60 osób, w tym 50 z pierwszym epizodem TTP; mediana nawrotów u tych w trakcie nawrotu 3 (IQR: 2; 4); wiek m. 41 (IQR: 31; 52)</p> <p><b>Populacja niestosujących rytuksymabu:</b> 64 osób, w tym 54 z pierwszym epizodem TTP, mediana nawrotów u tych w trakcie nawrotu 1 (IQR: 1; 1); wiek m. 43 (IQR: 31; 53)</p> <p><b>Zastosowane terapie:</b> plazmaferezy (120/124, 97%), steroidy (113/124, 91%), rytuksymab (60/124, 48%), druga linia leków immunosupresyjnych (8/124, 6,5%) u osób leczonych rytuksymabem</p>	<p><b>Skuteczność:</b> pacjenci, którzy stosowali RTX w porównaniu z nieleczonymi RTX byli chronieni przed nawrotem po roku od zakończenia leczenia (p=0,01, rysunek A poniżej). Jednakże skumulowane ryzyko nawrotu nie różniło się między pacjentami leczonymi i nieleczonymi RTX, gdy analizowano 5 letni okres obserwacji (p=0,45, rysunek B poniżej). 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.</p> <p><b>A</b></p>  <p><b>Number at risk</b></p> <table border="1" data-bbox="774 1825 1348 1892"> <thead> <tr> <th></th> <th>0</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> <th>6</th> <th>7</th> <th>8</th> <th>9</th> <th>10</th> <th>11</th> <th>12</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>No Rituximab</td> <td>124</td> <td>64</td> <td>55</td> <td>50</td> <td>49</td> <td>47</td> <td>44</td> <td>43</td> <td>42</td> <td>40</td> <td>40</td> <td>40</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>Rituximab</td> <td>0</td> <td>42</td> <td>48</td> <td>50</td> <td>48</td> <td>46</td> <td>45</td> <td>44</td> <td>39</td> <td>39</td> <td>38</td> <td>38</td> <td>36</td> </tr> </tbody> </table>		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	No Rituximab	124	64	55	50	49	47	44	43	42	40	40	40	40	Rituximab	0	42	48	50	48	46	45	44	39	39	38	38	36
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																															
No Rituximab	124	64	55	50	49	47	44	43	42	40	40	40	40																															
Rituximab	0	42	48	50	48	46	45	44	39	39	38	38	36																															

Badanie	Metodyka	Wyniki																					
	<p><b>Dawka rytuksymabu:</b> u większości leczonych (58/60, 97%) 375 mg/m<sup>2</sup>; 50/58 (86%) otrzymało 4 dawki RTX raz w tygodniu</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 20,6 miesiąca</p> <p><b>Oceniane punkty końcowe:</b> długość pobytu w szpitalu, dni do poprawy liczby płytek krwi (zdefiniowane jako &gt;150x10<sup>9</sup> płytek/l przed 2 kolejne dni), remisja choroby (zdefiniowana jako stabilna poprawa liczby płytek krwi i brak objawów klinicznych przez 30 kolejnych dni po odstawieniu plazmaferezy), nawrót choroby (zdefiniowany jako nawrót nabytej TTP po 30 kolejnych dniach bez plazmaferezy), zgon, utrata z badania</p>	<p><b>B</b></p>  <table border="1" data-bbox="778 622 1316 683"> <thead> <tr> <th>Number at risk</th> <th>0</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>No Rituximab</td> <td>124</td> <td>40</td> <td>30</td> <td>24</td> <td>24</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>Rituximab</td> <td>0</td> <td>36</td> <td>24</td> <td>20</td> <td>14</td> <td>11</td> </tr> </tbody> </table> <p>Analiza przeprowadzona w podgrupie pacjentów z pierwszym epizodem choroby (N=104) również wykazała, że stosowanie rytuksymabu wiązało się z mniejszym ryzykiem nawrotu w 1-wszym roku od zakończenia leczenia (p=0,017), ale nie w ciągu 5 lat (p=0,66). Wyniki te sugerują, że heterogeniczność populacji pod względem liczby wcześniejszych epizodów choroby nie wpłynęła na obserwowaną korzyść z terapii RTX.</p> <p>Trzema parametrami klinicznymi, wskazującymi na większe ryzyko nawrotu choroby są: wcześniejszy nawrót nabytej TTP, grupa krwi inna niż 0, wiek &lt; 25 lat.</p> <p><b>Ograniczenia badania:</b> retrospektywny charakter badania – pacjenci leczeni i nieleczeni RTX mogli mieć inną biologię choroby, która mogła wpłynąć na zaobserwowany efekt RTX; prawdziwa częstość nawrotów może różnić się od tej obserwowanej z powodu utracenia części pacjentów z badania.</p>	Number at risk	0	1	2	3	4	5	No Rituximab	124	40	30	24	24	17	Rituximab	0	36	24	20	14	11
Number at risk	0	1	2	3	4	5																	
No Rituximab	124	40	30	24	24	17																	
Rituximab	0	36	24	20	14	11																	

Skróty: RTX – rytuksymab, TTP – (ang. thrombotic thrombocytopenic purpura) zakrzepowa plamica małopłytkowa, ADAMTS13 – (ang. a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motifs 13) 13 przedstawiciel rodziny dezintegryn i metaloproteinaz z motywem trombospondyny typu 1, popularnie zwany białkiem rozcinającym czynnik von Willebranda (vWF), HR – iloraz ryzyka (ang. hazard ratio), IQR – przedział międzykwartylowy (ang. interquartile range), SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation)

## 3.2. Dodatkowe informacje

### Informacje na podstawie ChPL

Produkt leczniczy Riximyo nie jest zarejestrowany w leczeniu pacjentów z zakrzepową plamicą małopłytkową dlatego poniżej na podstawie ChPL Riximyo opisano najczęściej występujące działania niepożądane pochodzące z badań dotyczących innych chorób, w leczeniu których Riximyo jest zarejestrowany.

Do najczęściej zgłaszanych lub obserwowanych poważnych działań niepożądanych po zastosowaniu rytuksymabu u pacjentów z chłoniakami niezaiarniczymi 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 ostrej 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 (≥15%) u pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń były: biegunka, kurcze mięśni, bóle stawów i obrzęk obwodowy.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (≥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.

**Informacje ze stron URPL, EMA i FDA**

Na stronach EMA, FDA i URPL nie odnaleziono sygnałów bezpieczeństwa odnoszących się do działań niepożądanych innych niż opisane w ChPL Riximyo (rytuksymab).

## 4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Relację korzyści do ryzyka stosowania rytukymabu w zakrzepowej plamicy małopłytkowej zaczerpnięto z opinii ekspertów otrzymanych w trakcie pracy nad raportem Agencji nr OT.422.33.2018 dotyczącym stosowania w ramach RDTL produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1). Opinie przedstawiono poniżej.

Zdaniem eksperta klinicznego dr hab. n. med. Marka Husa (Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii) ok. 30-40% chorych w postaci nawrotowej lub ze słabą reakcją na sterydoterapię i leki immunosupresyjne może odnieść obiektywne korzyści kliniczne ze stosowania rytuksymabu. Z kolei ryzyko terapii związane jest z pogłębieniem immunosupresji utrzymujące się do 6 miesięcy po immunoterapii przeciwciałem antyCD20. Ryzyko terapii związane jest również z reaktywacją wirusa WZW B, cytomegalii, Herpes, HTLV itp.

Zdaniem prof. dr hab. med. Jana Styczyńskiego (Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej) relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii jest bardzo wysoka.

Prof. dr hab. med. Jolanta Korsak (Kierownik Zakładu Transfuzjologii Klinicznej) w swojej opinii wskazuje, że trudno jednoznacznie określić relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania, ponieważ brak jest jednoznacznych dowodów na skuteczność metody. Dostępne dowody mają zbyt małe grupy badane, brak randomizacji, najczęściej są to opisy pojedynczych przypadków. Na podstawie analizy piśmiennictwa i publikowanych opinii ekspertów, oceniana technologia może stanowić opcję leczenia chorych, którzy nie odpowiadają na leczenie standardowe lub u których występują częste nawroty.

Zdaniem eksperta klinicznego prof. dr hab. n. med. Maryny Krawczuk-Rybak (Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej) rytuksymab jest zazwyczaj dobrze tolerowany przez pacjentów; ostre objawy (hypotensja, gorączka) mają łagodny przebieg i nie wymagają zaprzestania leczenia, występują najczęściej przy pierwszorazowym wlewie. Premedykacja, zwolnienie tempa przepływu prowadzą do ich ustąpienia. Rzadko obserwowane są ciężkie powikłania, jak leukoencefalopatia, ciężkie infekcje wirusowe (JC wirus, reaktywacja wirusa CMV, Hepatitis B), powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego, nerek, pneumonitis. Powikłania związane z plazmaferezą (26%) dotyczą: zakrzepu w cewniku centralnym, zakażenia cewnika, reakcji potransfuzyjnych.

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

W dniu 08.12.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano strony następujących organizacji:

- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHIT),
- British Committee for Standards in Haematology (BCSH),
- Japanese Society of Hematology (JSH),
- International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH).

Korzystano również z wyszukiwarki internetowej google oraz z bazy publikacji medycznych PubMed.

W ramach niniejszego raportu opisano 3 odnalezione dokumenty dotyczące leczenia nabytej zakrzepowej płamicy małopłytkowej (TTP): wytyczne międzynarodowe International Society of Thrombosis and Haemostasis z 2020 r., wytyczne japońskie Japanese Society of Hematology z 2018 r. oraz wytyczne brytyjskie British Committee for Standards in Haematology z 2012 r. Z uwagi na charakterystykę populacji docelowej opis wytycznych ograniczono do choroby odpornej na leczenie lub nawrotowej.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>ISTH 2020</b> (Świat) <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia zakrzepowej płamicy małopłytkowej. Poniżej opisano zalecenia dotyczące nawrotu nabytej/immunologicznej TTP.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z nabytą TTP doświadczających nawrotu, zalecane jest dodanie kortykosteroidów do terapeutycznej wymiany osocza zamiast samej terapeutycznej wymiany osocza (warunkowa rekomendacja A, dowody bardzo niskiej pewności);</li> <li>• U pacjentów z nabytą TTP doświadczających nawrotu, zalecane jest dodanie <b>rytuksymabu</b> do terapii kortykosteroidami i terapeutycznej wymiany osocza zamiast stosowania wyłącznie kortykosteroidów w połączeniu z terapeutyczną wymianą osocza (warunkowa rekomendacja A, dowody bardzo niskiej pewności);</li> <li>• U pacjentów z nabytą TTP doświadczających ostrego epizodu (pierwszego lub nawrotu), zalecane jest stosowanie kaplacyzumabu zamiast niestosowania kaplacyzumabu osocza (warunkowa rekomendacja A, dowody umiarkowanej pewności);</li> </ul> <p><i>W rekomendacji wykorzystano skalę GRADE.</i> <i>A – korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko</i></p>
<p><b>JSH 2017</b> (Japonia) <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą diagnostyki i leczenia zakrzepowej płamicy małopłytkowej w Japonii. Poniżej opisano zalecenia dotyczące wczesnego nawrotu nabytej TTP oraz odpornej na leczenie nabytej TTP.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeśli liczba płytek krwi nie wzrosło do 50 000 / <math>\mu</math>l po pięciu sesjach wymiany osocza lub liczba płytek krwi zmniejszy się do &lt;50 000 / <math>\mu</math>l po początkowym wzroście do &gt; 150 000 / <math>\mu</math>l, należy rozważyć <b>rytuksymab</b> w połączeniu z plazmaferezą (1B). Potrzeba 10-14 dni aby zaobserwować wpływ kliniczny rytuksymabu i w międzyczasie należy przeprowadzać wymianę osocza. Zalecana dawka rytuksymabu wynosi 375 mg/m<sup>2</sup>. Zalecany schemat dawkowania rytuksymabu to raz w tygodniu przez 4 tygodnie.</li> <li>• Oprócz rytuksymabu w leczeniu odpornej TTP lub nawrotu TTP stosuje się terapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ cyklofosfamidem 500 mg raz dziennie (2B),</li> <li>○ winkrystyną 1 mg raz dziennie (2B),</li> <li>○ cyklosporyną 4 mg/kg/dobę (2B)</li> </ul> </li> </ul> <p>Dawniej splenektomia (2C) i wysokie dawki immunoglobulin (2C) były często stosowane w leczeniu chorych z oporną lub nawracającą TTP. Terapie te zostały zastąpione terapią rytuksymabem.</p> <p><i>W rekomendacji wykorzystano skalę GRADE.</i> <i>2B – słaba rekomendacja (korzyści są ściśle równoważone ryzykiem), ograniczone dowody z badań RCT i silne dowody z badań obserwacyjnych,</i> <i>2C – słaba rekomendacja (korzyści są ściśle równoważone ryzykiem), dowody z RCT z poważnymi ograniczeniami lub słabe lub pośrednie dowody z badań obserwacyjnych.</i></p>
<p><b>BCSH 2012</b> (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą rozpoznawania i leczenia zakrzepowej płamicy małopłytkowej i innych mikroangiopatii zakrzepowych. Poniżej opisano zalecenia dotyczące nawrotu TTP oraz TTP odpornej na leczenie.</b></p> <p><u>Leczenie odpornej TTP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zwiększoną częstotliwość plazmaferezy oraz dodanie <b>rytuksymabu</b> można rozważyć w TTP odpornej na leczenie (1B);</li> </ul>

	<p><u>Leczenie nawrotu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zwiększona plazmafereza i/lub terapia <b>rytuksymabem</b> są leczeniem z wyboru w nawracającej chorobie (1B),</li> <li>• u pacjentów z udokumentowanym zmniejszeniem aktywności ADAMTS13 &lt;5% można rozważyć planowe leczenie <b>rytuksymabem</b> (1B).</li> </ul> <p>Ponadto w wytycznych wskazano, że rytuksymab jest zalecany w następujących przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w ostrej idiopatycznej TTP z neurologicznymi/kardiologicznymi patologiami, które są związane z wysoką śmiertelnością, należy rozważyć podanie <b>rytuksymabu</b> w połączeniu z plazmaferezą i steroidami (1B),</li> <li>• pacjentom z oporną na leczenie lub nawracającą TTP o podłożu immunologicznym należy zaproponować <b>rytuksymab</b> (1B).</li> </ul> <p><i>W rekomendacji wykorzystano skalę GRADE:</i>  <b>1B – silna rekomendacja, umiarkowanej jakości dowody</b></p>
--	--

Skróty: TTP – (ang. thrombotic thrombocytopenic purpura) zakrzepowa plamica małopłytkowa, GRADE – (ang. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) metoda oceny pewności dowodów i siły zaleceń, ADAMTS13 – (ang. a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motifs 13) 13 przedstawiciel rodziny dezintegryn i metaloproteinaz z motywem trombospondyny typu 1, popularnie zwany białkiem rozcinającym czynnik von Willebranda (vWF), RCT – (ang. randomized control trial) randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne

### Opis odnalezionych wytycznych

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: cyklofosfamid, winkrystyny lub cyklosporyny. Natomiast wytyczne ISTH 2020 rekomendują u pacjentów z nabytą TTP doświadczających ostrego epizodu (pierwszego lub nawrotu), stosowanie kaplacyzumabu.

### Praktyka kliniczna w Polsce

W tabeli poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych w sprawie interwencji stosowanych w Polsce w ocenianym wskazaniu, uzyskanych w ramach pracy nad raportem Agencji nr OT.422.33.2018 dotyczącym zastosowania w ramach RDTL produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1).

Eksperti spólnie wskazali, że 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.

Tabela 8. Opinie ekspertów – interwencje obecnie stosowane w Polsce

Ekspert	Dr hab. n. med. Marek Hus Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	Prof. dr hab. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Dr hab. n. med. Jolanta Korsak, prof. nadzw Kierownik Zakładu Transfuzjologii Klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Maryna Krawczuk-Rybak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
<b>Interwencje stosowane obecnie</b>	<p>Wymienne plazmaferezy z kompensacją świeżo mrożonym osoczem (FFP) do uzyskania normalizacji liczby płytek.</p> <p>Dodatkowo 4-5 zabiegów w konsolidacji w celu uzyskania trwałych odległych efektów wynikających z tej procedury - leczenie immunosupresyjne z uwagi na autoimmunizację i obecność przeciwciał anty ADAMTS13</p>	osocze, plazmafereza, steroidy, leki przeciwplatekcyjne (jako terapia pierwszej linii)	<p>(...) Standardowym leczeniem autoimmunologicznej TTP w Polsce jest wykonywanie codziennych plazmaferez, dla których racjonalnym wskazaniem jest obniżenie miana przeciwciał anty-ADAMTS 13 i możliwych substancji proagregacyjnych. Wprowadzenie plazmaferez do leczenia spowodowało znaczne zmniejszenie śmiertelności w TTP z niemalże 100% do 25%.</p> <p>Stosowane obecnie leczenie:</p> <p>1) Leczenie pierwszej linii - poprzedzone szybką diagnozą i postępowaniem ratującym życie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- plazmaferezy lecznicze - wskazane jako postępowanie urgensowe (1,5 x objętości osocza wymieniana w przypadku pierwszej procedury, następne 1 x objętość osocza, procedury powtarzane codziennie do czasu wzrostu liczby płytek krwi &gt;150 tys. i poprawy stanu chorego (na podstawie własnych doświadczeń)</li> </ul> <p>2) Leczenie drugiej linii</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- glikokortykosteroidy w wysokich dawkach - racjonalnym wskazaniem do ich stosowania jest autoimmunologiczne podłoże TTP. Skuteczność glikokortykosteroidów w leczeniu TTP jest oceniana jako słaba</li> <li>- przetoczenia osocza - tylko w oczekiwaniu na pierwszy zabieg plazmaferezy; w postaci wrodzonej TTP</li> <li>- splenektomia - obecnie tę metodę rezerwuje się dla chorych opornych na terapię wymianami osocza. Może ona eliminować komórki B, produkujące przeciwciała skierowane przeciwko ADAMTS13</li> <li>- leczenie immunosupresyjne <ul style="list-style-type: none"> <li>• winkrystyna</li> <li>• cyklosporyna A</li> </ul> </li> <li>- rituximab - postępowanie „off label”, preparat zawiera przeciwciała mononuklearne skierowane przeciwko CD20 na limfocytach B. Może on spowodować zmniejszenie miana inhibitora ADAMTS13 i wzrost aktywności proteazy. Rekomendowany jest dla chorych nieodpowiadających na leczenie plazmaferezami oraz z ryzykiem nawrotów.</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. plazmafereza + prednizon lub metyloprednizon (przy braku reakcji na prednizon)</li> <li>2. plazmafereza + rituksymab przy braku efektów powyższego leczenia lub nawrocie objawów zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) – szpital dotychczas ponosił koszty terapii rituksymabem</li> <li>3. w przypadku oporności na w/w leczenie – inne leki immunosupresyjne (cyklosporyna, mykofenolan mofetilu, winkrystyna, cyklofosfamid)</li> </ol>
<b>Interwencje najtańsze</b>	Sterydoterapia (pulsy sterydowe z leczeniem podtrzymującym 1mg	steroidy (jako terapia pierwszej linii)	Najtańszą technologią medyczną stosowaną w Polsce w leczeniu TTP są glikokortykosteroidy w dużych dawkach - prednizon lub metyloprednizon. Mogą być skuteczne u	Najtańszą metodą terapii jest zastosowanie plazmaferezy i glikokortykoidów, jednak nie



Ekspert	Dr hab. n. med. Marek Hus Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	Prof. dr hab. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Dr hab. n. med. Jolanta Korsak, prof. nadzw Kierownik Zakładu Transfuzjologii Klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Maryna Krawczuk-Rybak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
	PDN/kg masy ciała przez 4-6 tygodni, z powolną redukcją dawki prednizonu)		chorych bez niewydolności narządowej. Wg. Scully i wsp. 55% tych chorych odpowiada na leczenie glikokortykosteroidami w ciągu 48-72 godz.	zawsze jest skuteczna oraz znacznie częściej występują nawroty objawów TTP ( u ok.30%).
<b>Interwencje najskuteczniejsze</b>	-plazmaferezy wymienne z kompensacją świeżym mrożonym osoczem -leczenie immunosupresyjne: sterydoterapia, azathiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu immunoablacja p.ciałem anti-CD20	W terapii drugiej linii (postaciach opornych) zalecany jest rituximab (MabThera), gdyż daje najwyższy wskaźnik odpowiedzi i najmniejszy odsetek nawrotów.	Technologią uważaną za najskuteczniejszą stosowaną jako standard leczenia w Polsce jest jak najszybsze rozpoczęcie zabiegów plazmaferezy leczniczej. (...) Zabiegi plazmaferezy wykonywane są codziennie z wymianą co najmniej jednej objętości osocza chorego. Jako płyn uzupełniający stosowane jest osocze od zdrowych dawców. Jest to procedura ratująca życie i powinna zostać przeprowadzona nawet wtedy, gdy rozpoznanie jest niepewne. Zabiegi usuwają multimery czynnika von Willebranda i nabyte przeciwciała skierowane przeciwko ADAMTS13. Dodatkowo przetaczane, w uzupełnieniu, osocze uzupełnia deficyt proteazy.	(...) Pierwszą linią terapii jest zastosowanie plazmaferezy i glikokortykoidów, co powoduje usuwanie dużych multimetrów czynnika von Willebranda, dostarczenie aktywnej proteazy ADAMTS13 oraz usuwanie autoprzeciwciał dla ADAMTS13. Leczenie to przyczyniło się do znaczącego obniżenia śmiertelności pacjentów (z 90% do ok.10-20%). Jednak u części pacjentów (10-20%) nie obserwuje się zadawalającej odpowiedzi na leczenie (wzrost liczby płytek przez 2 kolejne dni, obniżenie wartości LDH), a u ok.1/3 pacjentów dochodzi do nawrotu objawów. Kolejną linią terapii jest zastosowanie plazmaferezy + rytuksymabu, co prowadzi do eliminacji przeciwciał anti-ADATS13.
<b>Interwencje rekomendowane</b>	plazmaferezy wymienne osocza z kompensacją FFP oraz immunosupresja	Rituximab	Postępowaniem rekomendowanym w Polsce w leczeniu zakrzepowej plamicy małopłytkowej wg. Górska- Kosicka M. i Windyga J. - plazmafereza lecznicza - jako postępowanie z wyboru. Zabiegi codzienne, w przypadku postaci opornych z uszkodzeniem narządów - dwa razy/dobę Ekspersi zalecają kontynuowanie zabiegów plazmaferezy leczniczej co najmniej przez 2 dni po uzyskaniu remisji, definiowanej poprzez wzrost liczby płytek krwi powyżej 150 tys. - terapia pomostowa, jeżeli nie ma możliwości natychmiastowego włączenia plazmaferez, przetoczenia świeżo mrożonego osocza w dawce 25 ml/kg m.c. - w celu trwałej eliminacji przeciwciał p/ADAMTS13 kojarzą się plazmaferezy z lekami immunosupresyjnymi, w pierwszej linii z glikokortykosteroidami: metyloprednizolon 1.0 g/dobę iv przez 3 dni lub prednizon 1 mg/kg m.c /dobę po przez 6 tygodni lub stosuje się leki immunomodulujące tj. cyklofosfamid, cyklosporyna, winkrystyna, np. pulsy z cyklofosfamidu w dawce 500-700 mg/m <sup>2</sup> w odstępach 7-14 dniowych (3-6 pulsów).	Rekomendowane jest postępowanie opisane powyżej, tj. w 1. linii plazmafereza + glikokortykoidy, natomiast w 2. linii- plazmafereza + rytuksymab. Doniesienia z badań prowadzonych wśród dorosłych wskazują, iż zastosowanie plazmaferezy + rytuksymab już w pierwszej linii prowadzi do wcześniejszej i bardziej trwałej remisji. U osób dorosłych zalecenia i sposób postępowania zawarte w: 1. Zawilska K, Windyga J, Undas A: Zaburzenia hemostazy, w Interna pod redakcją A. Szczeklika Medycyna Praktyczna 2011. 2. Górska-Kosicka M, Windyga J: Zakrzepowa plamica małopłytkowa, i zespół hemolityczno- mocznicowy. w Hematologia pod redakcją T. Robaka i K. Warzochy. Via Medica 2016.

Skróty: TTP – (ang. thrombotic thrombocytopenic purpura) zakrzepowa plamica małopłytkowa, ADAMTS13 – (ang. a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motifs 13) 13 przedstawiciel rodziny dezintegrin i metaloproteinaz z motywem trombospondyny typu 1, popularnie zwany białkiem rozcinającym czynnik von Willebranda (vWF), FFP – świeżo mrożone osocze (ang. fresh frozen plasma), LDH – dehydrogenaza mleczanowa

## Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

W wytycznych praktyki klinicznej oraz w opinii ekspertów, stosowanie rytuksymabu jest zalecane po niepowodzeniu terapii plazmaferezami i glikokortykosteroidami. Jednocześnie podczas stosowania rytuksymabu zalecane jest stosowanie plazmaferez lub zarówno plazmaferez i glikokortykosteroidów. W związku powyższym terapia plazmaferezami i glikokortykosteroidami nie stanowi terapii alternatywnej dla wnioskowanej interwencji.

Wytyczne JSH z 2017 r. wskazały na możliwość zastosowania oprócz rytuksymabu w leczeniu oporności/nawrotu nabytej TTP: cyklofosfamidu, winkrystyny lub cyklosporyny. Również polscy eksperci kliniczni wskazali na możliwość zastosowania innych leków immunosupresyjnych: cyklosporyny, mykofenalanu mofetylu, winkrystyny, cyklofosfamidu, azatiopryny.

Biorąc pod uwagę fakt, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do rytuksymabu dla pacjentów z nabytą TTP, należy wskazać, że wyżej wymienione technologie nie mogą zostać uznane za komparatory dla wnioskowanej terapii, ze względu na fakt, iż są one refundowane we wskazaniu pozarejstracyjnym obejmującym choroby autoimmunologiczne. Winkrystyna jest natomiast refundowana w ramach chemioterapii i zasadnym wydaje się przyjęcie, iż istnieje możliwość jej zastosowania w analizowanym wskazaniu, jako wskazaniu pozarejstracyjnym.

Ponadto przez wytyczne ISTH 2020 zalecane jest u pacjentów z nabytą TTP doświadczających ostrego epizodu (pierwszego lub nawrotu) stosowanie kaplacyzumabu. Kaplacyzumab (produkt leczniczy Cablivi) jest zarejestrowany przez EMA do stosowania w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała co najmniej 40 kg, podczas epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP) w połączeniu z wymianą osocza i immunosupresją [Chpl Cablivi]. W badaniu rejestracyjnym III fazy kaplacyzumabu HERCULES oraz badaniu rejestracyjnym II fazy TITAN terapią immunosupresyjną u prawie wszystkich pacjentów były glikokortykosteroidy, a inne terapie immunosupresyjne były dozwolone zgodnie z lokalną praktyką. Finalnie w badaniu HERCULES 39% pacjentów w grupie kaplacyzumabu stosowało również rytuksymab, natomiast w grupie placebo 48% [Scully 2019]. Natomiast w badaniu TITAN 6% pacjentów w grupie kaplacyzumabu stosowało również rytuksymab, natomiast w grupie placebo 23% [Peyvand 2016]. Kaplacyzumab można stosować jako terapię dodaną do plazmaferez, glikokortykosteroidów i rytuksymabu, ale również jak wskazują badania kliniczne w grupie kaplacyzumabu rzadziej była konieczność stosowania rytuksymabu niż w grupie placebo. Tym samym w ramach niniejszego raportu przyjęto, iż terapią alternatywną dla rytuksymabu we wnioskowanym wskazaniu u części pacjentów mógłby być kaplacyzumab.

## 5.1. Skuteczność i bezpieczeństwo technologii alternatywnej

Jak wskazano w rozdziale powyżej jako technologię alternatywną dla leczenia rytuksymabem u części pacjentów z nawrotem nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej wybrano lek Cablivi (kaplacyzumab). Poniżej przedstawiono wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku Cablivi w nabytej TTP w oparciu o informacje znajdujące się w ChPL Cablivi.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kaplacyzumabu u osób dorosłych podczas epizodu nabytej TTP ustalono w 2 randomizowanych badaniach z grupą kontrolną: badaniu fazy III ALX0681-C301 „HERCULES” i badaniu fazy II ALX-0681-2.1/10 „TITAN”.

W podwójnie zaślepionym badaniu HERCULES (ALX0681-C301) pacjentom podawano 10 mg kaplacyzumabu lub placebo, jako dodatek do codziennej wymiany osocza i leczenia immunosupresyjnego. Kaplacyzumab lub placebo podawano dożylnie przed pierwszą wymianą osocza, a następnie podskórną każdorazowo po zakończeniu wymiany osocza przez okres stosowania codziennej wymiany osocza oraz przez kolejnych 30 dni od jej zakończenia. Jeżeli na koniec okresu leczenia występowały objawy utrzymującej się aktywności choroby (wskazujące na bliskie ryzyko nawrotu), leczenie można było przedłużać co tydzień do maksymalnie 4 tygodni, z jednoczesną optymalizacją leczenia immunosupresyjnego. Pacjenci byli objęci obserwacją przez 1 miesiąc po przerwaniu leczenia.

Do badania HERCULES włączono 145 pacjentów – 72 pacjentów do grupy interwencji oraz 73 pacjentów do grupy placebo. Zakres wieku pacjentów wynosił 18-79 lat, średnia 46 lat. U 50% pacjentów był to pierwszy epizod nabytej TTP. Mediana czasu trwania leczenia kaplacyzumabem wyniosła 35 dni.

### Skuteczność i bezpieczeństwo

Zastosowanie leku Cablivi związane było z istotnie statystycznie (IS) krótszym czasem odpowiedzi płytkowej ( $p < 0,01$ ). 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% 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 zakrzepowozatorowego podczas leczenia badanym produktem leczniczym (grupa badana: 6/72, placebo: 6/73) ( $p < 0,0001$ ). Podczas leczenia kaplacyzumabem nie wystąpił żaden zgon, natomiast w grupie placebo zmarło 3 pacjentów.

Odsetek pacjentów z nawrotem nabytej TTP (zaostrzeniem lub nawrotem) w całym okresie badania (łącznie z 28-dniowym okresem obserwacji kontrolnej po przerwaniu leczenia badanym lekiem) był o 67% niższy w grupie kaplacyzumabu (9/72; nawrót 6/72) niż w grupie placebo (28/73; nawrót 0/73) ( $p < 0,001$ ).

Żaden z pacjentów leczonych kaplacyzumabem (0/72) nie wykazał oporności na leczenie (zdefiniowanej jako brak podwojenia liczby płytek krwi po 4 dniach standardowego leczenia i zwiększenia aktywności LDH) w porównaniu z trzema pacjentami otrzymującymi placebo (3/73).

Do najczęściej występujących działań niepożądanych podczas badań klinicznych kaplacyzumabu należały: krwawienie z nosa, ból głowy i krwawienie z dziąseł. Najczęstszym ciężkim działaniem niepożądanym było krwawienie z nosa. Podczas badań klinicznych epizody krwawienia występowały w różnych układach organizmu, niezależnie od czasu trwania leczenia. W niektórych przypadkach epizody te były poważne i wymagały pomocy medycznej, jednakże większość z nich ustępowała samoistnie i całkowicie.

Poniżej zestawiono tabelarycznie działania niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) oraz często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) podczas stosowania kaplacyzumabu.

**Tabela 9. Wyniki analizy bezpieczeństwa z badań klinicznych z zastosowaniem kaplacyzumabu**

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Udar mózgu
Zaburzenia oka	-	Krwotok do oka
Zaburzenia naczyniowe	-	Krwiak
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa	Duszność, krwioplucie
Zaburzenia żołądka i jelit	Krwawienie z dziąseł	Krwiste wymioty, obecność krwi w kale, krwiste stolce, krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego, krwotok z hemoroidów, krwotok z odbytnicy, krwiak w ścianie jamy brzusznej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	Ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	Krwimocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	-	Krwotok miesięczkowy, krwotok z pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, zmęczenie	Krwotok w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	-	Krwotok podpajęczynówkowy

## 6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono koszt dla NFZ stosowania leku Riximyo (rytuksymab). Zgodnie ze zleceniem MZ terapia lekiem Riximyo będzie wymagała zastosowania 2 opakowań po 2 fiołki leku Riximyo o mocy 100 mg (łącznie 4 fiołki leku o mocy 100 mg) oraz 4 opakowań po jednej fiołce leku o mocy 500 mg (łącznie 4 fiołki). W zleceniu zawarto informację, że lek będzie podawany raz w tygodniu w dawce 600 mg (1 fiołka o mocy 100 mg i jedna fiołka o mocy 500 mg). Koszt brutto jednego opakowania (2 fiołki) leku Riximyo o mocy 100 mg wg zlecenia MZ wynosi [REDACTED], a koszt brutto jednego opakowania leku o mocy 500 mg (jedna fiołka) wg zlecenia MZ wynosi [REDACTED].

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 MZ jest [REDACTED].

Z uwagi na fakt, iż ostatnia aktualizacja komunikatów DGL miała miejsce w marcu 2019 roku, a lek Riximyo zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21 października 2020 r. jest refundowany w ramach ww. programów lekowych od listopada 2019 roku, brak jest danych kosztowych dla leku Riximyo na podstawie komunikatów DGL.

Z komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2020 r. wynika, że średni koszt dla NFZ 1 mg rytuksymabu stosowanego w ramach programów lekowych (kod 5.08.09.0000054) we wrześniu 2020 roku wyniósł 4,68 zł, a średni koszt rytuksymabu stosowanego w ramach chemioterapii (kod 5.08.10.0000055) wyniósł 4,33 zł. Koszty te były [REDACTED] w porównaniu z kosztem 1 mg rytuksymabu oszacowanym w oparciu o informacje ze zlecenia MZ tj. [REDACTED].

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

**Tabela 10. Zestawienie kosztu stosowania ocenianej interwencji**

Kategoria kosztów	Zlecenie MZ (brutto PLN)
Koszt 1 opakowania leku Riximyo (2 fiołki po 100 mg)	[REDACTED]
Koszt 1 opakowania leku Riximyo (1 fiołka po 500 mg)	[REDACTED]
Koszt 4 tygodni leczenia (1 fiołka 100 mg + 1 fiołka 500 mg tygodniowo przez 4 tygodnie)	[REDACTED]

Jako komparator dla wnioskowanej technologii wybrano lek Cablivi. Analitycy Agencji przeszukali m.in. strony internetowe aptek i hurtowni w celu odnalezienia polskiej ceny leku. Niestety w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono polskiej ceny dla leku Cablivi, dlatego też nie było możliwe oszacowanie kosztu leczenia kaplaczumabem w analizowanym wskazaniu.

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

Do oszacowania wydatków płatnika publicznego, które mogą być przeznaczane na leczenie pacjentów zbliżonych charakterystyką do pacjenta wskazanego we wniosku skorzystano z danych zawartych w raporcie nr OT.422.33.2018 dla leku MabThera w tym samym wskazaniu tj. zakrzepowa płamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1). Wówczas na podstawie opinii 4 ekspertów klinicznych (dr hab. Marek Hus – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii, dr. hab. Jolanta Korsak – Kierownik zakładu Transfuzjologii Klinicznej, prof. dr hab. Jan Styczyński – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej oraz prof. dr hab. Maryna Krawczuk-Rybak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej) przyjęto wielkość populacji docelowej na poziomie 10 pacjentów w wariancie minimalnym oraz 127 pacjentów w wariancie maksymalnym rocznie. W raporcie nie wskazano czy podane przez ekspertów wartości dotyczą wrodzonej czy nabytej TPP, bądź obu typów łącznie. Wydaje się jednak, że wartości podane przez ekspertów dotyczą chorobowości nabytej i wrodzonej TPP łącznie.

Zgodnie z opinią prof. Jolanty Korsak oraz prof. Maryny Krawczuk-Rybak u około 30% pacjentów dochodzi do nawrotu choroby. Uwzględniając powyższy odsetek oszacowana wielkość populacji z nawrotem zakrzepowej płamicy małopłytkowej wyniosła od 3 pacjentów w wariancie minimalnym do 38 pacjentów w wariancie maksymalnym rocznie.

Poniżej przedstawiono oszacowanie wydatków płatnika publicznego przy założeniu, że populacja docelowa wyniesie od 3 do 38 osób rocznie. Czas terapii i dawkowanie rytuksymabu przyjęto zgodnie z danymi ze zlecenia MZ.

Tabela 11. Wydatki płatnika publicznego dla oszacowanej populacji

Czas leczenia	Liczebność populacji	Koszt leczenia lekiem Riximyo na podstawie cen ze zlecenia MZ (brutto PLN)
4 tygodnie (4 podania rytuksymabu)	3 pacjentów	████████
	38 pacjentów	████████

## 8. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne i wtórne

<b>Abou-Ismaïl 2020</b>	Abou-Ismaïl M. Y., Arafah Y, Fu P, et al., Outcomes of Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (iTTP) With Upfront Cyclophosphamide vs. Rituximab, <i>Frontiers in Medicine</i> vol 20, October 2020.
<b>Kubo 2020</b>	Kubo M, Sakai A, Hayakawa M, et al., Rituximab prolongs the time to relapse in patients with immune thrombotic thrombocytopenic purpura: analysis of off-label use in Japan, <i>Japanese Society of Hematology</i> 2020.
<b>Owattanapanich 2019</b>	Owattanapanich W, Wongprasert C, Rotchanapanya W et al., Comparison of the Long-Term Remission of Rituximab and Conventional Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Systematic Review and Meta-Analysis, <i>Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis</i> , vol 25, 2019.
<b>Sun 2019</b>	Sun L, Mach J, Li A, et al., Predictors of relapse and efficacy of rituximab in immune thrombotic thrombocytopenic purpura <i>The American Society of Hematology</i> , vol 3, nr 9, May 2019.

### Rekomendacje kliniczne

<b>BCSH 2012</b>	Scully M, Hunt B, J, Liesner Ri, et al., Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathy, <i>bjh guidelines British Journal of Haematology</i> , 2012,158,323–335.
<b>ISTH 2020</b>	Long Zheng X, Vesely S, K, Cataland S, R, et al., ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura, <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis, J Thromb Haemost.</i> 2020;18:2496–2502.
<b>JSH 2017</b>	Matsumoto M, Fujimura Y, Wada H, et al., Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan, <i>The Japanese Society of Hematology</i> 2017.

### Pozostałe publikacje

<b>ChPL Cablivi</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cablivi <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cablivi-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cablivi-epar-product-information_pl.pdf</a> (dostęp 16.12.2020 r.)
<b>ChPL Riximyo</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Riximyo <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/riximyo-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/riximyo-epar-product-information_pl.pdf</a> (dostęp 16.12.2020 r.)
<b>Opinia RP 232/2018</b>	Opinia Rady Przejrzystości nr 232/2018 z dnia 3 września 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Mabthera (rituximab) we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1) (Nr BIP Agencji 161/2018) <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/232/ORP/U_21_159_200525_o_126_nowotwory_sko_ry_art_48aa.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/232/ORP/U_21_159_200525_o_126_nowotwory_sko_ry_art_48aa.pdf</a> (data dostępu 16.12.2020 r.)
<b>OT.422.33.2018</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Opracowanie ws. MabThera (rytuksymab) we wskazaniu zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1) <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/161/RPT/161_OT.422.33.2018_RDTL_MABTHERA_rituximab_TTP_M31.1_29.08.2018.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/161/RPT/161_OT.422.33.2018_RDTL_MABTHERA_rituximab_TTP_M31.1_29.08.2018.pdf</a> (data dostępu 16.12.2020 r.) (nr w BIP Agencji 161/2018)
<b>Opinia 37/2018</b>	Opinia nr 37/2018 z dnia 5 września 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rituximab) we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (Nr BIP Agencji 161/2018) <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/161/REK/Rdtl_37_2018_MabThera.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/161/REK/Rdtl_37_2018_MabThera.pdf</a> (data dostępu 16.12.2020 r.)

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 09.12.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Rituximab [MeSH]	15 025
2	Rituximab [Title/Abstract]	21 596
3	MabThera [Title/Abstract]	188
4	IDEC-C2B8 [Title/Abstract]	54
5	IDEC C2B8 [Title/Abstract]	54
6	GP2013 [Title/Abstract]	12
7	Rituxan [Title/Abstract]	307
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	24 721
9	thrombotic thrombocytopenic purpura [MeSH]	4 579
10	thrombotic thrombocytopenic purpura [Title/Abstract]	4 732
11	TTP [Title/Abstract]	8 355
12	Moschcowitz syndrome [Title/Abstract]	36
13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	11 712
14	#8 AND #13	481
15	#8 AND #13 Filters: from 2018/6 - 2020/12/9	105