



Obiltoxaximab SFL (obiltoksaksymab)

we wskazaniu:

- **w skojarzeniu z odpowiednimi lekami przeciwbakteryjnymi we wszystkich grupach wiekowych w leczeniu wężlika wziewnego wywołanego przez bakterię *Bacillus anthracis***
- **we wszystkich grupach wiekowych w ramach profilaktyki poekspozycyjnej wężlika wziewnego, kiedy inne metody leczenia są nieodpowiednie lub niedostępne**

Opracowanie analityczne **oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego**
nr 013/2020

Data ukończenia: 19.02.2021

Wykaz skrótów

ADR	działanie niepożądane (ang. adverse reaction)
AE	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
AESI	zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. Adverse Event of Special Interest)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medical Products for Human Use)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
DPL	Dobra Praktyka Laboratoryjna
ECL	Badanie elektrochemiluminescencyjne
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
GBD	globalne obciążenie chorobami (ang. Global Burden of Disease)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
i.v.	dożylnie (łac. in venam)
KE	Komisja Europejska
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. - Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 poz. 944)
m.c.	masa ciała
mAb	Przeciwciało monoklonalne (ang. monoclonal antibody)
MedDRA	Międzynarodowy słownik terminologii medycznej (ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIZP	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego
NZW	Biała rasa nowozelandzka królików (ang. New Zealand White)
p	poziom istotności statystycznej
p.c.	powierzchnia ciała
p.o.	doustnie (łac. per os)
PA	Antygen ochronny (ang. protect antibody)
PSUR	okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update report)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Spis treści	3
1 Kluczowe informacje / podsumowanie	4
2 Przedmiot analizy	6
3 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	7
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego	7
3.1.1 Informacje ogólne	7
3.1.3 Kryteria populacji docelowej	8
3.1.4 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)	8
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej	8
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	12
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	12
3.4.1 Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych	12
3.4.2 Dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej.	12
3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	12
4 Wielkość populacji docelowej	13
4.1 Szacowanie wielkości populacji	13
5 Jakość dowodów naukowych.....	14
5.1 Opis badań rejestracyjnych leku	14
5.1.1 Opis komparatora	16
5.1.2 Punkty końcowe:	16
5.1.3 Ocena innych elementów jakości badania	16
5.1.4 Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	16
5.1.5 Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania	16
5.2 Podsumowanie jakości materiału dowodowego	16
6 Ocena siły interwencji.....	17
6.1 Ocena skuteczności klinicznej	17
6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania.....	18
6.3 Podsumowanie siły interwencji	19
7 Ocena ekonomiczna interwencji.....	21
7.1 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora	21
7.2 Model farmakoekonomiczny	21
8 Ocena niepewności wnioskowania	22
8.1 Niepewność metodyki materiału dowodowego	22
8.2 Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>)	22
8.3 Przegląd opublikowanych analiz HTA	22
8.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	22
9 Założenia do określenia populacji docelowej oraz wskaźników oceny efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zdrowotnych	24
10 Piśmiennictwo	25
11 Załączniki	26
11.1 Stan kliniczny- EPAR	26

1 Kluczowe informacje / podsumowanie

CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

Produkt leczniczy Obiltoxaximab SFL (obiltoksaksymab), kod ATC: J06BB22, posiada status leku sierocego. Lek został dopuszczony do obrotu w ramach wyjątkowego pozwolenia (ang. under exceptional circumstances).

Obiltoxaximab SFL jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z odpowiednimi lekami przeciwbakteryjnymi we wszystkich grupach wiekowych w leczeniu węgliką wziewnego wywołanego przez bakterię *Bacillus anthracis*, oraz w ramach profilaktyki poekspozycyjnej węgliką wziewnego, kiedy inne metody leczenia są nieodpowiednie lub niedostępne.

Obiltoxaximab SFL należy podawać w infuzji dożylną trwającej 90 min, przez cały czas trwania infuzji i przez co najmniej godzinę po zakończeniu pacjentów należy uważnie monitorować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów nadwrażliwości.

OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Węglik jest ostrą odzwierzęcą chorobą zakaźną o bardzo dużej śmiertelności. Śmiertelność wśród chorych na węglik wynosi od 5% w przypadku postaci skórnej leczonej antybiotykami, przez 20% wśród chorych nieleczonych, 50% w postaci jelitowej węgliką oraz praktycznie 100% w przypadku chorych na płucnej postaci choroby.

Obecnie głównym sposobem leczenia podejrzenia lub potwierdzenia węgliką wziewnego jest antybiotykoterapia. Antybiotyki są również zalecane w profilaktyce poekspozycyjnej u osób, u których istnieje podejrzenie lub została potwierdzona ekspozycja na *B. anthracis*. W niektórych przypadkach zaleca się szczepienie szczepionką przeciw węglikowi, co może skrócić czas trwania profilaktycznego leczenia antybiotykami po ekspozycji. Dwa dodatkowe podejścia do leczenia wziewnego węgliką nie są obecnie dopuszczone w UE: bierne szczepienie immunoglobulinami węgliką i przeciwciałami monoklonalnymi (mAb) ukierunkowanymi na toksynę węgliką. W dokumencie EPAR Obiltoxaximab SFL wskazano, iż obecnie brak jest zarejestrowanej na terenie Europy terapii antytoksynowej stosowanej w leczeniu węgliką wziewnego.

Odnalezione wytyczne europejskie i światowe wskazują na zastosowanie terapii antybiotykami w celu leczenia węgliką. EMA jako lek pierwszego wyboru wskazuje cyprofloksacynę, alternatywą do niej mogą być: moksyflokscyna, lewofloksacyna, doksycyklina a także penicylina G i amoksycylina. Według WHO lekiem pierwszego wyboru powinna być penicylina G z możliwością zamiany na tetracykliny, chloramfenikol, gentamycynę lub erytromycynę. Z podanych powyższych schematów leczenia lekiem finansowanym ze środków publicznych w Polsce w leczeniu węgliką jest cyprofloksacyną. W Polsce dopuszczona do obrotu jest także szczepionka BioThrax, wydawana na podstawie recepty

WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Z danych epidemiologicznych opublikowanych przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego w latach 1999-2019 odnotowano 10 przypadków zachorowań na węgliką w Polsce. Ostatnie zakażenia stwierdzono w 2009 r., kiedy to odnotowano łącznie 3 przypadki. W 2020 r., zgodnie z najnowszymi danymi NIZP, również nie obserwowano przypadków zachorowań na węgliką w Polsce.

JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

Z uwagi na niewykonalność i nieetyczność przeprowadzenia kontrolowanych badań klinicznych nad węgliką wziewnym z udziałem ludzi ocena skuteczności obiltoksaksymabu podawanego w monoterapii w porównaniu z placebo w leczeniu węgliką wziewnego opiera się na badaniach skuteczności prowadzonych na królikach nowozelandzkich i makakach jawańskich. Badania zostały wykonane zgodnie z normami Dobrej Praktyki Laboratoryjnej (ang. Good Laboratory Practice, DPL). Badania z udziałem ludzi przeprowadzono do oznaczenia parametrów farmakokinetycznych oraz bezpieczeństwa (bezpieczeństwo stosowania obiltoksaksymabu badano jedynie u zdrowych osób dorosłych).

OCENA SIŁY INTERWENCJI

Badania rejestracyjne były dwuramienne z zastosowaniem placebo jako komparatora. Wszystkie te badania były randomizowane, kontrolowane placebo i zgodne z zasadami DPL. Zwierzęta narażono na przetrwalniki *B. anthracis* a następnie podawano obiltoksaksymab w różnych punktach czasowych. W badaniach dotyczących leczenia węgliką wziewnego zwierzętom podawano leczenie po wystąpieniu klinicznych podmiotowych lub przedmiotowych objawów zakażenia ogólnoustrojowego.

Przeżycie oceniano po 28 dniach od zakażenia *B. anthracis*. W badaniu z udziałem królików rasy nowozelandzkiej odsetek przeżyć w grupie leczonej obiltoksaksymabem (n=13) w dawce 16 mg/kg mc. wyniósł 61,5%, zaś

w grupie placebo (n=13) wszystkie króliki zmarły (p<0,025). Przeprowadzono dwa badania z udziałem makaków, w pierwszym AP204 odsetek przeżyć wyniósł 46,7% w grupie leczonej ocenianym lekiem (n= 15), w grupie komparatora (n=16) odsetek równał się 6% (p<0,025). W drugim badaniu z udziałem makaków AP202 odsetek przeżyć w grupie aktywnie leczonej (n=16) wyniósł 31,3 %, w grupie placebo (n=17) wszystkie małpy umarły (p<0,025). W badaniach profilaktyki poekspozycyjnej zwierzęta leczone po ekspozycji na *B. anthracis*, ale przed wystąpieniem objawów. Makakom jawańskim podawano leczenie w momencie uzyskania pozytywnego wyniku badania elektrochemiluminescencyjnego (ECL) surowicy na obecność PA *B. anthracis*, średnio około 40 godzin od zakażenia *B. anthracis*. Odsetek przeżyć 36h po ekspozycji wyniósł 50% w grupie, u której podano obiltoksaksymab (n=6), po 18h od ekspozycji wszystkie makaki zmarły w grupie placebo (n=6).

Bezpieczeństwo stosowania obiltoksaksymabu badano jedynie u zdrowych osób dorosłych. Bezpieczeństwo stosowania obiltoksaksymabu oceniano u 320 zdrowych uczestników (w wieku od 18 do 79 lat), którym podawano jedną lub dwie dawki dożyłne 16 mg/kg mc. w ramach trzech badań klinicznych.

Ogółem 250 spośród 320 uczestników otrzymało obiltoksaksymab w pojedynczej dawce 16 mg/kg mc. Działania niepożądane związane z nadwrażliwością (w tym wysypka) wystąpiły u 9% (22/250) tych uczestników, w tym jeden przypadek anafilaksji w trakcie infuzji. Z powodu nadwrażliwości lub anafilaksji infuzję przerwano u 3% (8/250) osób. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były ból głowy (4%, 9/250), świąd (4%, 9/250) i pokrzywka (2%, 6/250).

OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

Odstąpiono od modelowania.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono analiz HTA dotyczących stosowania ocenianej technologii.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii.

OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

W ramach przeglądu badań rejestracyjnych zidentyfikowane poniższe ograniczenia:

- Badanie dotyczące skuteczności z udziałem zwierząt (ze względów etycznych nie przeprowadzono badań z udziałem ludzi);
- Badania dot. bezpieczeństwa przeprowadzono z udziałem zdrowych ochotników;
- Biorąc pod uwagę powyższe, brak jest dowodów o najwyższej jakości dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania obiltoksaksymabu w populacji zgodnej z rejestracyjną. Jednakże należy mieć na uwadze niewykonalność i nieetyczność przeprowadzenia kontrolowanych badań klinicznych nad wąglikiem wziewnym z udziałem ludzi. Lek został dopuszczony do obrotu w ramach wyjątkowego pozwolenia (ang. under exceptional circumstances).

2 Przedmiot analizy

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Obiltoxaimab SFL, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiolka (6ml)
Substancja czynna	obiltoksaksymab
Oceniane wskazanie	ICD-10: A22- Choroba zakaźna wywołana przez <i>Bacillus anthracis</i> Obiltoxaimab SFL jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z odpowiednimi lekami przeciwbakteryjnymi we wszystkich grupach wiekowych w leczeniu węgla wziewnego wywołanego przez bakterię <i>Bacillus anthracis</i> . Obiltoxaimab SFL jest wskazany do stosowania we wszystkich grupach wiekowych w ramach profilaktyki poekspozycyjnej węgla wziewnego, kiedy inne metody leczenia są nieodpowiednie lub niedostępne.
Pozostałe zarejestrowane wskazania	brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek został dopuszczony do obrotu w ramach wyjątkowego pozwolenia (ang. under exceptional circumstances), ponieważ wnioskodawca nie był w stanie przedstawić wyczerpujących danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku w normalnych warunkach stosowania. Może się tak zdarzyć, ponieważ schorzenie występuje rzadko lub zebranie pełnych informacji na temat leku nie jest możliwe lub jest nieetyczne. Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update report, PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
Dawkowanie	Obiltoxaimab SFL należy podawać w infuzji dożylną trwającej 90 min od razu po pojawieniu się wskazań klinicznych. Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Obiltoxaimab SFL u dorosłych pacjentów o masie ciała co najmniej 40 kg to pojedyncza infuzja dożylna 16 mg/kg masy ciała (mc.). Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Obiltoxaimab SFL u dorosłych pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg to pojedyncza infuzja dożylna 24 mg/kg mc. Takie samo dawkowanie stosuje się u dzieci i młodzieży. U dzieci ważących <15 kg dawka wynosi 32 mg/kg mc. Odpowiednie leczenie i nadzór medyczny powinny zawsze być dostępne na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu produktu leczniczego Obiltoxaimab SFL. Przed podaniem produktu leczniczego Obiltoxaimab SFL zaleca się premedykację lekiem przeciwhistaminowym. Przez cały czas trwania infuzji i przez co najmniej godzinę po jego zakończeniu pacjentów należy uważnie monitorować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów nadwrażliwości.
Droga podania	dożylnie
Mechanizm działania	Obiltoksaksymab jest przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże antygen ochronny (PA) bakterii <i>B. anthracis</i> . Obiltoksaksymab hamuje wiązanie PA do jego receptorów komórkowych, dzięki czemu zapobiega przeniknięciu do komórki czynnika letalnego i czynnika obrzęku – enzymatycznych składników toksyny wytwarzanej przez laseczkę węgla odpowiedzialnych za jej patogenne działanie.
Grupa ATC	J06BB22; surowice odpornościowe i immunoglobuliny, immunoglobuliny specyficzne
Status leku sierocego	Decyzja wykonawcza KE z dnia 24.08.2018 r. na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady
Data dopuszczenia do obrotu	18.11.2020 r., EU/1/20/1485/001
Podmiot odpowiedzialny	SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH Marie-Curie-Strasse 8 79539 Lörrach Niemcy

Źródło: ChPL Obiltoxaimab SFL https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/obiltoxaimab-sfl-epar-product-information_pl.pdf; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/obiltoxaimab-sfl-epar-product-information_pl.pdf
[dostęp 21.01.2021 r.]

3 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1 Informacje ogólne

ICD-10: A22- Choroba zakaźna wywołana przez *Bacillus anthracis*

Wąglik jest ostrą odzwierzęcą chorobą zakaźną (zoonozą) o bardzo dużej śmiertelności. Chorobę wywołuje Gram-dodatnia bakteria - laseczka wąglika (*Bacillus anthracis*) - wytwarzająca zarodniki. Objawy wąglika wynikają z wytwarzania odpornej na gotowanie (termostabilnej) toksyny.

U ludzi wąglik występuje w trzech różnych postaciach klinicznych. Najczęściej występuje postać skórna. Powikłaniem postaci skórnej są blizny, rzadko postać skórna wąglika może się wikłać rozsiewem zakażenia drogą naczyń chłonnych, rozwojem sepsy i zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. W przypadku zakażenia przez spojówkę może dojść do zbliznowacenia i trwałego uszkodzenia oka ze ślepotą włącznie. Postać jelitowa występuje po spożyciu zarodników i prawdopodobnie form wegetatywnych. Choroba rozpoczyna się niecharakterystycznie: gorączką, złym samopoczuciem i objawami grypopodobnymi. Następnie przebiega z gorączką, skurczami jelit oraz biegunką lub zaparciem i szybko prowadzi do śmierci z powodu wstrząsu. Wąglik jelitowy u ozdowieńców może powodować owrzodzenia przełyku i jelit, rozwój krwotocznego zapalenia w węzłach chłonnych krezki lub powstanie martwicy krwotocznej. Najgroźniejsza jest postać płucna.

Epidemiologia

Sporadyczne ogniska wąglika, najczęściej postaci skórnej, występują na całym świecie zarówno u zwierząt, jak i u ludzi, dotyka głównie biedne, wiejskie społeczności w krajach Afryki, Azji Środkowej, Bliskiego Wschodu i Ameryki Południowej, w których występuje endemiczny wąglik; jednakże sporadyczne przypadki zdarzają się w regionach uprzemysłowionych, w tym w krajach europejskich. Zazwyczaj ludzie zarażają się wąglikiem przez bezpośredni kontakt skóry lub błon śluzowych ze zwierzętami zakażonymi *B. anthracis* podczas uboju lub poprzez obróbkę produktów ubocznych, takich jak skóry. Wąglik żołądkowo-jelitowy jest przenoszony przez spożycie surowego lub niedogotowanego mięsa odzyskanego z zakażonych zwierząt. Chociaż bezpośredni kontakt z zakażoną zmianą skórną może przenosić wąglika z jednej osoby na drugą, wąglik wziewny wymaga narażenia na zarodniki w aerozolu i nie dochodzi do przeniesienia zakażenia między ludźmi.

Wąglik wziewny rzadko występuje naturalnie u ludzi, zwłaszcza w uprzemysłowionych regionach świata. Na tych obszarach laboratoryjne źródła wąglika wziewnego stanowią poważny problem z powodu przypadkowego uwolnienia albo zastosowania *B. anthracis* do bioterroryzmu. Zarodniki *B. anthracis* łatwo przekształcić w broń i są wysoce zjadliwe, a sztuczne wytworzenie szczepów *B. anthracis* niosących geny oporności na antybiotyki nie jest technicznie trudne.

Rokowanie

Śmiertelność wśród chorych na wąglik jest bardzo duża; wynosi od 5% w przypadku postaci skórnej leczonej antybiotykami, przez 20% wśród chorych nieleczonych, 50% w postaci jelitowej wąglika oraz praktycznie 100% w przypadku chorych na płucną postać choroby. Sepsa i zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wywołane przez laseczki wąglika prawie zawsze kończą się śmiercią.¹²

W rozdziale 12. „ZAŁĄCZNIKI” przedstawiono dane z dokumentu EPAR Obiltoxaximab SFL dot. omawianej jednostki chorobowej, epidemiologii, objawów klinicznych, diagnozy oraz leczenia.

¹Medycyna Praktyczna <https://www.mp.pl/pacient/zdrowiewpodrozy/problemy/165567.waglik> [dostęp: 21.01.2021 r.]

² EPAR Obiltoxaximab SFL https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/obiltoxaximab-sfl-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 21.01.2021 r.]

3.1.3 Kryteria populacji docelowej

Populacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym:

- we wszystkich grupach wiekowych w leczeniu węgliką wziewnego wywołanego przez bakterię *Bacillus anthracis* do stosowania w skojarzeniu z odpowiednimi lekami przeciwbakteryjnymi;
- we wszystkich grupach wiekowych w ramach profilaktyki poekspozycyjnej węgliką wziewnego, kiedy inne metody leczenia są nieodpowiednie lub niedostępne.

Z uwagi na niewykonalność i nieetyczność przeprowadzenia kontrolowanych badań klinicznych nad węgliką wziewnym z udziałem ludzi ocena skuteczności obiltoksaksymabu podawanego w monoterapii w porównaniu z placebo w leczeniu węgliką wziewnego opiera się na badaniach prowadzonych na królikach rasy białej nowozelandzkiej (ang. New Zealand White, NZW) i makakach jawańskich.

W dokumencie EPAR wskazano, że Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) nie zgodził się na prośbę wnioskodawcy o przyspieszoną ocenę, ponieważ uznano, że produkt nie stanowi istotnego interesu dla zdrowia publicznego. Było to oparte na następujących względach:

- Węglik wziewny wywołany bioterroryzmem nie wystąpił dotychczas w UE i nie można ocenić prawdopodobieństwa takiego zdarzenia;
- Dowody dotyczące skuteczności opierają się wyłącznie na modelach zwierzęcych, co niesie ze sobą z natury większą niepewność w porównaniu z sytuacją, w której dostępne są dane dotyczące skuteczności klinicznej u ludzi;
- Obecnie dostępne są terapie, które można stosować w leczeniu węgliką wziewnego oraz szczepionki, które można stosować w profilaktyce w połączeniu z antybiotykami.

3.1.4 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Śmiertelność wśród chorych na węglik jest bardzo duża; wynosi od 5% w przypadku postaci skórnej leczonej antybiotykami, przez 20% wśród chorych nieleczonych, 50% w postaci jelitowej węgliką oraz praktycznie 100% w przypadku chorych na płucną postać choroby. Sepsa i zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wywołane przez laseczki węgliką prawie zawsze kończą się śmiercią.

Z danych epidemiologicznych opublikowanych przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego w latach 1999-2019 odnotowano 10 przypadków zachorowań na węgliką w Polsce. Ostatnie zakażenie stwierdzono w 2009 r., w roku tym odnotowano łącznie 3 przypadki zachorowań na węgliką. W 2020 r. zgodnie z najnowszymi danymi NIZP również nie obserwowano przypadków zachorowań na węgliką w Polsce³. Należy dodać, iż dane NIZP nie wskazują, czy przypadki te dotyczyły postaci płucnej węgliką.

Na stronie GBD⁴ nie odnaleziono (nie odnaleziono informacji na temat obciążenia zakażeniem węgliką wziewnego wywołanego przez bakterię *Bacillus anthracis*.

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W dniu 08.01.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Zastosowano następujące słowa kluczowe: „Bacillus anthracis” / „anthrax” / „guideline”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie wytyczne praktyki klinicznej. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

³ PZH-NIZP http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#01 [dostęp: 21.01.2021 r.]

⁴ <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp: 21.01.2021 r.]

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje		
EMA	2014	Europa	https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-committee-proprietary-medicinal-products-guidance-document-use-medicinal-products-treatment_en.pdf	<p>Nazwa substancji czynnej, rola w terapii i profilaktyce</p>	<p>Leczenie podejrzewanych lub potwierdzonych przypadków węgla płucnego lub jelitowego Czas leczenia: 60 dni</p>	<p>Profilaktyka poekspozycyjna w przypadku podejrzenia lub potwierdzenia narażenia na patogen Czas profilaktyki: 60 dni</p>
				<p>Cyprofloksacyna</p> <ul style="list-style-type: none"> I linia leczenia i jako alternatywa dla dalszego leczenia doustnego I linia profilaktyki do czasu potwierdzenia wrażliwości na inne leki 	<p><u>Dorośli:</u> 2 x 400 mg i.v. a następnie 2 x 500 mg p.o.</p>	<p><u>Dorośli:</u> 2 x 500 mg p.o.</p>
					<p><u>Dzieci:</u> 2 x 10-mg/kg i.v. co 12h (zmiana na terapię doustną: 2 x 10-15 mg/kg p.o. w razie potrzeby) Dzienna dawka u dzieci nie powinna przekraczać dawki u dorosłych.</p>	<p><u>Dzieci</u> 2 x 10-15 mg/kg p.o.</p>
				<p>Oksfloksacyna</p> <ul style="list-style-type: none"> Alternatywa dla cyprofloksacyny 	<p><u>Dorośli:</u> 2 x 400 mg i.v. a następnie 2 x 400 mg p.o.</p>	<p><u>Dorośli:</u> 2 x 400 mg p.o.</p>
				<p>Lewofloksacyna</p> <ul style="list-style-type: none"> alternatywa dla cyprofloksacyny 	<p><u>Dorośli:</u> 500 mg i.v. a następnie 500 mg p.o.</p>	<p><u>Dorośli:</u> 500 mg p.o.</p>
<p>Doksycyklina</p> <ul style="list-style-type: none"> alternatywne leczenie pierwszego rzutu i kontynuacja po potwierdzeniu wrażliwości alternatywne leczenie pierwszego rzutu po potwierdzeniu wrażliwości 	<p><u>Dorośli:</u> 2 x 100 mg i.v. a następnie 2 x 100 mg p.o.</p>	<p><u>Dorośli:</u> 2 x 100 mg p.o.</p>				
	<p><u>Dzieci:</u> >8 lat i > 45 kg: dawka jak u dorosłych > 8 lat i < 45 kg: 2 x 2,2 mg/kg i.v. < 8 lat: 2 x 2,2 mg/kg i.v. (max. 200mg/d)</p>	<p><u>Dzieci:</u> >8 lat i > 45 kg: dawka jak u dorosłych > 8 lat i < 45 kg: 2 x 2,2 mg/kg i.v. < 8 lat: 2 x 2,2 mg/kg i.v. (max. 200mg/d)</p>				

				<p>Stosowane z taką samą dawką doustnie</p>		
				<p>Penicylina G</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> alternatywne leczenie pierwszego rzutu i kontynuacja po potwierdzeniu wrażliwości 	<p><u>Dorośli:</u> 6 x 2,4-3 g i.v.,</p>	<p>Nie dotyczy</p>
					<p><u>Dzieci:</u> >12 lat: 6 x 2,4 -3 g i.v. < 12 lat: 4 x 30 mg/kg i.v.</p>	
				<p>Amoksycyлина</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> alternatywne leczenie pierwszego rzutu i obserwacja po potwierdzeniu wrażliwości i jako kontynuacja doustna <input type="checkbox"/> alternatywne leczenie pierwszego rzutu po potwierdzeniu wrażliwości 	<p><u>Dorośli:</u> 3 x 1g i.v. a następnie 3 x 500 mg p.o.</p>	<p><u>Dorośli:</u> 3 x 500 mg p.o.</p>
					<p><u>Dzieci:</u> 80 mg/kg/dzień iv w trzech podzielonych dawkach stosowane z 80 mg/kg/dzień po w trzech podzielonych dawkach (max. 500 mg/dawkę)</p>	<p><u>Dzieci:</u> 80 mg/kg/dzień p.o. w trzech podzielonych dawkach (max. 500 mg/dawkę)</p>
				<p>W umiarkowanych ciężkich przypadkach, w których odnotowano samoistne powroty do zdrowia, zaleca się 7– 10 dniowy schemat leczenia doustnego z tymi samymi produktami i dawkami, jak wyszczególniono w tabelach. Jeśli nie można wykluczyć ryzyka postaci płucnej węgliką, profilaktyka powinna trwać 60 dni. W cięższych przypadkach postaci skórnej węgliką z objawami ogólnoustrojowego obrzęku lub z ranami w okolicy głowy i szyi, należy rozważyć leczenie skojarzone.</p>		
WHO	1998	światowe	<p>https://www.who.int/csr/resources/publications/anthrax/WHO_EM_C_ZDI_98_6/en/</p>	<p><u>Ciężkie i potencjalnie zagrażające życiu przypadki</u></p> <p>U ciężko chorych pacjentów na postać skórną węgliką lub w przypadku podejrzenia węgliką płucnego lub żołądkowo-jelitowego, początkowym leczeniem jest penicylina G w dawce 1200 mg (2 miliony jednostek) dziennie we wlewie lub powolnym wstrzyknięciu dożylnym (<300 mg/min) co 4-6 godzin, aż do powrotu normalnej temperatury pacjenta; na tym etapie leczenia powinno być kontynuowane w postaci domięśniowej penicyliny prokainowej, zgodnie z powyższym opisem. Streptomycyna w dawce 1-2 g dziennie domięśniowo może działać synergistycznie z penicyliną. Ogólne środki leczenia wstrząsu mogą uratować życie, ponieważ śmierć jest spowodowana, przynajmniej częściowo, wstrząsem wywołanym przez toksyny. Intubacja, tracheotomia lub wspomaganie wentylacji mogą być konieczne w przypadku problemów z oddychaniem, a wspomaganie naczynioruchowe dopaminą może być konieczne w przypadku niestabilności hemodynamicznej. Zwykle nie obserwuje się pierwotnych zaburzeń hematologicznych, czynności nerek lub wątroby.</p>		

			<p><u>Uczulenie na penicylinę:</u> W przypadku uczulenia na penicylinę skuteczną alternatywą mogą być: tetracykliny, chloramfenikol, gentamycyna i erytromycyna.</p> <p><u>Czas leczenia:</u> W przypadku wąglika wziewnego zarodniki wąglika utrzymują się przez wiele tygodni w płucach małych zakażonych eksperymentalnie drogą aerozolu i utrzymywanych na antybiotykach [...]. W przypadku podejrzenia wdychania zarodników wąglika, zwłaszcza jeśli prawdopodobieństwo było duże, rozsądne może być rozważenie podania nieaktywnej szczepionki jednocześnie z leczeniem. Leczenie należy kontynuować przez około 6 tygodni, aby umożliwić wytworzenie odpowiedniej odporności wywołanej szczepionką.</p>
--	--	--	--

EMA- European Medicines Agency, Europejska Agencja Leków; WHO- World Health Organisation, Światowa Organizacja Zdrowia;
i.v.- in venam (łac.), dożylnie; p.o.- per os (łac.), doustnie

PODSUMOWANIE

W odnalezionych wytycznych europejskich jako opcję terapeutyczną w leczeniu wąglika w postaci płucnej lub jelitowej wskazano terapię z użyciem leków przeciwbakteryjnych, tj.: cyprofloksacyny, oksfloksacyny, lewofloksacyny, doksycykliny penicyliny G i ampicyliny. Na zastosowanie penicyliny G (dodatkowo w skojarzeniu ze streptomycyną) wskazały również wytyczne WHO.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Przedmiotowe wskazanie nie było poddane wcześniejszej ocenie w AOTMiT.

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

3.4.1 Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Odnalezione wytyczne europejskie i światowe wskazują na zastosowanie terapii antybiotykami w celu leczenia węglika. EMA jako lek pierwszego wyboru wskazuje cyprofloksacynę, alternatywą do niej mogą być: moksfloksacyna, lewofloksacyna, doksycyklina a także penicylina G i amoksycylina. Według WHO lekiem pierwszego wyboru powinna być penicylina G z możliwością zamiany na tetracykliny, chloramfenikol, gentamycynę lub erytromycynę. Z podanych powyższych schematów leczenia lekiem refundowanym, zgodnie z Obwieszczeniem MZ z 21.12.2020 r. w leczeniu węglika jest cyprofloksacyna (objęcie refundacją we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji).

3.4.2 Dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej.

W europejskich i światowych wytycznych rekomendowano wielolekowe antybiotykoterapie z zastosowaniem substancji zarejestrowanych i dostępnych w obrocie w Polsce, niepodlegających refundacji w omawianym wskazaniu, są to m.in. penicylina G, moksyfloksacyna, lewofloksacyna, doksycyklina, gentamycyna, erytromycyna.

Zgodnie z obwieszczeniem Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 8 lipca 2020 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej⁵ dostępna jest szczepionka BioThrax, wydawana z przepisu lekarza i wskazana w profilaktyce chorób wywołanych *B. anthracis* u osób dorosłych narażonych na ekspozycję.

PODSUMOWANIE:

Odnalezione wytyczne europejskie i światowe wskazują na zastosowanie terapii antybiotykami w celu leczenia węglika. EMA jako lek pierwszego wyboru wskazuje cyprofloksacynę, alternatywą do niej mogą być: moksyfloksacyna, lewofloksacyna, doksycyklina a także penicylina G i amoksycylina. Według WHO lekiem pierwszego wyboru powinna być penicylina G z możliwością zamiany na tetracykliny, chloramfenikol, gentamycynę lub erytromycynę. Z podanych powyższych schematów leczenia lekiem finansowanym ze środków publicznych w Polsce w leczeniu węglika jest cyprofloksacyną. W Polsce dopuszczona do obrotu jest także szczepionka BioThrax, wydawana na podstawie recepty.

3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Obecnie głównym sposobem leczenia podejrzenia lub potwierdzenia węglika wziewnego jest antybiotykoterapia. Antybiotyki są również zalecane w profilaktyce poekspozycyjnej u osób, u których istnieje podejrzenie lub została potwierdzona ekspozycja na *B. anthracis*. W niektórych przypadkach zaleca się szczepienie szczepionką przeciw węglikowi, co może skrócić czas trwania profilaktycznego leczenia antybiotykami po ekspozycji. Dwa dodatkowe podejścia do leczenia wziewnego węglika nie są obecnie dopuszczone w UE: bierne szczepienie immunoglobulinami węglika i przeciwciałami monoklonalnymi (mAb) ukierunkowanymi na toksynę węglika. W dokumencie EPAR Obiltoximab SFL wskazano, iż obecnie brak jest zarejestrowanej na terenie Europy terapii antytoksynowej stosowanej w leczeniu węglika wziewnego.

Śmiertelność wśród chorych na węgiel jest bardzo duża i wynosi od 5% w przypadku postaci skórnej leczonej antybiotykami, przez 20% wśród chorych nieleczonych, 50% w postaci jelitowej węglika oraz praktycznie 100% w przypadku chorych na płucnej płucną postać choroby. Sepsa i zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wywołane przez laseczki węglika prawie zawsze kończą się śmiercią. Ostatnie zakażenie *B. anthracis* w Polsce stwierdzono w 2009 r.

⁵ <http://dziennikmz.mz.gov.pl/legalact/2020/48/> [dostęp: 21.01.2021 r.]

4 Wielkość populacji docelowej

4.1 Szacowanie wielkości populacji

Sporadyczne ogniska wąglika, najczęściej postaci skórnej, występują na całym świecie zarówno u zwierząt, jak i u ludzi, dotyka głównie biedne, wiejskie społeczności w krajach z endemicznym wąglikiem w Afryce, Azji Środkowej, na Bliskim Wschodzie i w Ameryce Południowej; jednakże sporadyczne przypadki zdarzają się w regionach uprzemysłowionych, w tym w krajach europejskich.

Z danych epidemiologicznych opublikowanych przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego w latach 1999-2019 odnotowano 10 przypadków zachorowań na wąglika w Polsce. Ostatnie zakażenie stwierdzono w 2009 r., w roku tym odnotowano łącznie 3 przypadki zachorowań na wąglika. W 2020 r. zgodnie z najnowszymi danymi NIZP również nie obserwowano przypadków zachorowań na wąglika w Polsce⁶. Należy dodać, iż dane NIZP nie wskazują, czy przypadki te dotyczyły postaci płucnej wąglika.

⁶ PZH-NIZP http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#01 [dostęp: 21.01.2021 r.]

5 Jakość dowodów naukowych

5.1 Opis badań rejestracyjnych leku

Z uwagi na niewykonalność i nieetyczność przeprowadzenia kontrolowanych badań klinicznych nad węglikiem wziewnym z udziałem ludzi ocena skuteczności obiltoksaksymabu podawanego w monoterapii w porównaniu z placebo w leczeniu węglika wziewnego opiera się na badaniach skuteczności prowadzonych na królikach rasy NZW i makakach jawańskich. Badania zostały wykonane zgodnie z normami Dobrej Praktyki Laboratoryjnej (ang. Good Laboratory Practice, DPL). Charakterystykę badań rejestracyjnych przedstawiono na podstawie informacji zawartych w EPAR Obilttoximab SFL. Badania z udziałem ludzi przeprowadzono do oznaczenia parametrów farmakokinetycznych oraz bezpieczeństwa (bezpieczeństwo stosowania obiltoksaksymabu badano jedynie u zdrowych osób dorosłych), z tego względu odstąpiono od przedstawienia charakterystyki tych badań. Wyniki dot. bezpieczeństwa przedstawiano w rozdziale 7.2 „Ocena bezpieczeństwa stosowania”.

Tabela 3. Skrócowa charakterystyka badań rejestracyjnych

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/wyłączenia	Liczebność	Interwencja	Długość obserwacji
AR033-leczenie	-	SFL Pharmaceutic als Deutschland GmbH	Badania na zwierzętach	Randomizowane, zaślepienie, kontrolowane placebo, badanie z równoległymi grupami, prowokowane do leczenia (podanie dawki po dodatnim PA-ECL, podwyższonej temperaturze ciała lub po określonym czasie), badanie zakresu dawki u zwierząt narażonych na zakażenie węglikiem.	Odsetek przeżycia na koniec badania	Króliki rasy NZW (New Zealand White)	-	14/grupę	monoterapia 0, 1, 4, 8, 1 mg/kg, podanie, gdy wystąpią objawy (ang. trigger-to-treat)	<u>Czas obserwacji:</u> Leczenie rozpoczęto 25,8 do 27,7 godzin po prowokacji. Okres obserwacji wyniósł 28 dni.
AP204-leczenie	-	SFL Pharmaceutic als Deutschland GmbH	Badania na zwierzętach	Randomizowane, zaślepienie w grupach, kontrolowane placebo, badanie z grupami równoległymi, prowokowane do leczenia (podanie dawki po dodatnim stężeniu PA-ECL lub określonym czasie), badanie zakresu dawek u zwierząt prowokowanych przez węglika. <u>Interwencja:</u> Obiltoksaksymab podawany dożylnie w dawkach: <ul style="list-style-type: none"> • Grupa A: 0 mg/kg • Grupa B: 4 mg/kg • Grupa C: 16 mg/kg 	Odsetek przeżycia na koniec badania	Makaki jawańskie;	-	16/grupę	monoterapia 0, 4, 16 mg/kg, podanie, gdy wystąpią objawy (ang. trigger-to-treat)	<u>Czas obserwacji:</u> Leczenie rozpoczęto 39,2 do 44,4 godzin po prowokacji. Okres obserwacji wyniósł 28 lub 56 dni.

AP202- leczenie	-	SFL Pharmaceutic als Deutschland GmbH	Badania na zwierzętach	Randomizowane, zaślepienie, kontrolowane placebo, badanie z równoległymi grupami, prowokowane do leczenia (podanie dawki po dodatnim PA-ECL ⁹ , lub po określonym czasie), badanie produktów leczniczych z serii handlowych i pilotażowych <u>Interwencja:</u> Oblitoksaksymab podawany dożylnie w dawkach: <ul style="list-style-type: none"> • Grupa A: 0 mg/kg • Grupa B: 16 mg/kg (seria pilotażowa) • Grupa C: 16 mg/kg (seria handlowa) 	Odsetek przeżycia na koniec badania	Makaki jawajskie	-	Grupa A i B: n= 17/grupę Grupa C: n= 16	monoterapia 0, 16 mg/kg, podanie, gdy wystąpią objawy (ang. trigger-to- treat)	<u>Czas obserwacji:</u> Leczenie rozpoczęto 38,9 do 39,3 godzin po prowokacji Okres obserwacji: 28 dni
AP301- profilaktyka poekspozycyjna	-	SFL Pharmaceutic als Deutschland GmbH	Badania na zwierzętach	Randomizowane, zaślepienie, kontrolowane placebo badanie z równoległymi grupami (podanie dawki po 18, 24 i 36 godzinach po ekspozycji na zarodniki <i>B. anthracis</i>) <u>Interwencja:</u> Oblitoksaksymab podawany domięśniowo w dawkach: <ul style="list-style-type: none"> • Grupa A: 0 mg/kg (18h) • Grupa B: 8 mg/kg (18h) • Grupa C: 16 mg/kg (18h) • Grupa D: 8 mg/kg (24h) • Grupa E: 16 mg/kg (24h) • Grupa F: 8 mg/kg (36h) • Grupa G: 16 mg/kg (36h) 	Odsetek przeżycia na koniec badania	Makaki jawajskie	-	6/grupę	monoterapia 0, 8, 16 mg/kg, w 18, 24 i 36 godzinie po ekspozycji na przetrwalniki <i>B. anthracis</i>	<u>Okres obserwacji:</u> 28 dni

5.1.1 Opis komparatora

Rejestracyjne badania kliniczne dotyczące skuteczności ocenianego produktu leczniczego były badaniami z zastosowaniem różnych dawek leku u zwierząt.

5.1.2 Punkty końcowe:

Z uwagi na niewykonalność i nieetyczność przeprowadzenia kontrolowanych badań klinicznych nad węglikiem wziewnym z udziałem ludzi ocena skuteczności obiltoksaksymabu podawanego w monoterapii w porównaniu z placebo w leczeniu węglika wziewnego opiera się na badaniach skuteczności prowadzonych na królikach rasy NZW i makakach jawańskich.

Bezpieczeństwo stosowania obiltoksaksymabu oceniano u 320 zdrowych uczestników (w wieku od 18 do 79 lat), którym podawano jedną lub dwie dawki dożyłne 16 mg/kg mc. w ramach trzech badań klinicznych.

5.1.3 Ocena innych elementów jakości badania

W wytycznych Agencji nie przewidziano oceny jakości badań przeprowadzonych na zwierzętach.

5.1.4 Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

W ramach przeglądu badań rejestracyjnych zidentyfikowane poniższe ograniczenia:

- Badanie dotyczące skuteczności z udziałem zwierząt (ze względów etycznych nie przeprowadzono badań z udziałem ludzi);
- Badania dot. bezpieczeństwa przeprowadzono z udziałem zdrowych ochotników;
- Biorąc pod uwagę powyższe, brak jest dowodów o najwyższej jakości dot. skuteczności i bezpieczeństwo stosowania obiltoksaksymabu w populacji zgodnej z rejestracyjną. Jednakże należy mieć na uwadze niewykonalność i nieetyczność przeprowadzenia kontrolowanych badań klinicznych nad węglikiem wziewnym z udziałem ludzi. Lek został dopuszczony do obrotu w ramach wyjątkowego pozwolenia (ang. under exceptional circumstances).

5.1.5 Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

Brak jest dowodów dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania obiltoksaksymabu w populacji zgodnej z rejestracyjną.

5.2 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Badanie dotyczące skuteczności z udziałem zwierząt (ze względów etycznych nie przeprowadzono badań z udziałem ludzi). Badania dot. bezpieczeństwa przeprowadzono z udziałem zdrowych ochotników. Biorąc pod uwagę powyższe, brak jest dowodów o najwyższej jakości dot. skuteczności i bezpieczeństwo stosowania obiltoksaksymabu w populacji zgodnej z rejestracyjną. Jednakże należy mieć na uwadze niewykonalność i nieetyczność przeprowadzenia kontrolowanych badań klinicznych nad węglikiem wziewnym z udziałem ludzi. Lek został dopuszczony do obrotu w ramach wyjątkowego pozwolenia.

6 Ocena siły interwencji

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Z uwagi na niewykonalność i nieetyczność przeprowadzenia kontrolowanych badań klinicznych nad węglikiem wziewnym z udziałem ludzi ocena skuteczności obiltoksaksymabu podawanego w monoterapii w porównaniu z placebo w leczeniu węglika wziewnego opiera się na badaniach skuteczności prowadzonych na królikach rasy NZW i makakach jawańskich.

Podczas badań zwierzęta zakażano aerozolem z przetrwalnikami *B. anthracis* (szczep Ames) w dawce około 200xLD₅₀, a następnie podawano im obiltoksaksymab w różnych punktach czasowych. W badaniach dotyczących leczenia węglika wziewnego zwierzętom podawano leczenie po wystąpieniu klinicznych podmiotowych lub przedmiotowych objawów zakażenia ogólnoustrojowego. W badaniach profilaktyki poekspozycyjnej zwierzęta leczono po ekspozycji na *B. anthracis*, ale przed wystąpieniem objawów. Makakom jawańskim podawano leczenie w momencie uzyskania pozytywnego wyniku badania elektrochemiluminescencyjnego (ECL) surowicy na obecność antygeny ochronnego (ang. protective antigen, PA) *B. anthracis*, średnio około 40 godzin od zakażenia *B. anthracis*. W badaniach na królikach rasy NZW zwierzętom podawano leczenie po uzyskaniu pozytywnego wyniku badania ECL na obecność lub w przypadku utrzymującego się podwyższenia temperatury ciała powyżej wartości wyjściowej, średnio około 30 godzin od zakażenia. Przeżycie oceniano po 28 dniach od zakażenia *B. anthracis* w badaniach przedstawionych poniżej.

Skuteczność pojedynczej dawki dożylniej obiltoksaksymabu w monoterapii w leczeniu węglika wziewnego oceniano w jednym badaniu na królikach rasy NZW i trzech badaniach na makakach jawańskich (AP202, AP204 i AP301). Wszystkie te badania były randomizowane, kontrolowane placebo i zgodne z zasadami DPL. Badania AR033, AP202 oraz AP301 prowadzono w warunkach ślepej próby, a badanie AP204 - z zaślepieniem względem grupy.

Tabela 4. Wskaźniki przeżycia w badaniach skuteczności obiltoksaksymabu w monoterapii

Parametr	Odsetek przeżycia na koniec badania (% [żywych/n])		Wartość p ^B	95% CI ^C	
	Placebo	Obiltoksaksymab 16 mg/kg mc.			
Leczenie – króliki rasy NZW					
Badanie AR033 ^A	0 (0/13)	61,5% (8/13)	0,0013*	(0,290;0,861)	
Leczenie- makaki jawańskie					
Badanie AP204 ^A	6% (1/16)	46,7% (7/15)	0,0068*	(0,089;0,681)	
Badanie AP202 ^A	0 (0/17)	31,3% (5/16)	0,0085*	(0,079;0,587)	
Profilaktyka poekspozycyjna – makaki jawańskie					
Badanie AP301 ^D	18h po ekspozycji	0 (0/6)	100% (6/6)	0,0012*	(0,471;1,00)
	24h po ekspozycji	--	83% (5/6)	0,0042*	(0,230;0,996)
	36h po ekspozycji	--	50% (3/6)	0,0345	(-0,037;0,882)

CI: przedział ufności

^A – przeżycia oceniano 28 dni po zakażeniu przetrwalnikami; przed leczeniem u wszystkich zrandomizowanych zwierząt stwierdzono bakteriemie; leczenie rozpoczynano po znaczącym wzroście temperatury ciała (badanie AR033) lub po uzyskaniu pozytywnego wyniku badania elektrochemiluminescencyjnego n obecność antygeny ochronnego (badanie AP204 i AP202)

^B – Wartość p na podstawie jednostronnego testu Boschloo (z modyfikacją wg Bergera-Boosa przy wskaźniku gamma = 0,001) w porównaniu z placebo

^C – Dokładny przedział ufności 95% dla różnicy we wskaźnikach przeżycia

^D - przeżycie oceniano 28 dni po zakażeniu przetrwalnikami

*- oznacza istotność statystyczną na poziomie 0,025

Ekspozycja na przetrwalniki *B. anthracis* powodowała zwiększenie stężenia PA (antygen ochronny) w surowicy królików rasy NZW i makaków jawańskich. Po leczeniu obiltoksaksymabem stężenie PA zmniejszało się u większości zwierząt, które przeżyły. Stężenie PA u zwierząt otrzymujących placebo zwiększało się aż do ich śmierci.

W badaniu interakcji 40 uczestnikom podawano pojedyncze dawki samego obiltoksaksymabu lub obiltoksaksymabu jednocześnie z cyprofloksacyną. Przez 9 dni 20 uczestników otrzymywało sam obiltoksaksymab, a 20 – obiltoksaksymab i cyprofloksacynę. Podawanie obiltoksaksymabu w dawce 16mg/kg mc. w infuzji dożylniej przed podaniem cyprofloksacyny w infuzji dożylniej lub przed przyjmowaniem cyprofloksacyny

dwa razy na dobę w tabletkach doustnych nie miało wpływu na farmakokinetykę obiltoksaksymabu. Podobnie obiltoksaksymab nie wpływał na farmakokinetykę cyprofloksacyny podawanej doustnie lub dożylnie.

PODSUMOWANIE

Badania rejestracyjne dotyczące skuteczności produktu leczniczego Obiltoxaximab SFL zostało, ze względów etycznych, wykonane na zwierzętach (króliki rasy nowozelandzkiej oraz makaki jawajskie).

Badanie były dwuramienne z zastosowaniem placebo jako komparatora. Wszystkie te badania były randomizowane, kontrolowane placebo i zgodne z zasadami DPL. Zwierzęta narażono na przetrwalniki *B. anthracis* a następnie podawano obiltoksaksymab w różnych punktach czasowych. W badaniach dotyczących leczenia wąglika wziewnego zwierzętom podawano leczenie po wystąpieniu klinicznych podmiotowych lub przedmiotowych objawów zakażenia ogólnoustrojowego.

Przeżycie oceniano po 28 dniach od zakażenia *B. anthracis*. W badaniu z udziałem królików rasy nowozelandzkiej odsetek przeżyć w grupie leczonej obiltoksaksymabem (n=13) w dawce 16 mg/kg mc. wyniósł 61,5%, zaś w grupie placebo (n=13) wszystkie króliki zmarły (p<0,025). Przeprowadzono dwa badania z udziałem makaków, w pierwszym AP204 odsetek przeżyć wyniósł 46,7% w grupie leczonej ocenianym lekiem (n= 15), w grupie komparatora (n=16) odsetek równał się 6% (p<0,025). W drugim badaniu z udziałem makaków AP202 odsetek przeżyć w grupie aktywnie leczonej (n=16) wyniósł 31,3 %, w grupie placebo (n=17) wszystkie małpy umarły (p<0,025). W badaniach profilaktyki poekspozycyjnej zwierzęta leczone po ekspozycji na *B. anthracis*, ale przed wystąpieniem objawów. Makakom jawajskim podawano leczenie w momencie uzyskania pozytywnego wyniku badania elektrochemiluminescencyjnego (ECL) surowicy na obecność PA *B. anthracis*, średnio około 40 godzin od zakażenia *B. anthracis*. Odsetek przeżyć 36h po ekspozycji wyniósł 50% w grupie, u której podano obiltoksaksymab (n=6), po 18h od ekspozycji wszystkie makaki zmarły w grupie placebo (n=6).

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

Bezpieczeństwo stosowania obiltoksaksymabu badano jedynie u zdrowych osób dorosłych. Bezpieczeństwo stosowania obiltoksaksymabu oceniano u 320 zdrowych uczestników (w wieku od 18 do 79 lat), którym podawano jedną lub dwie dawki dożylnie 16 mg/kg mc. w ramach trzech badań klinicznych.

Ogółem 250 spośród 320 uczestników otrzymało obiltoksaksymab w pojedynczej dawce 16 mg/kg mc. Działania niepożądane związane z nadwrażliwością (w tym wysypka) wystąpiły u 9% (22/250) tych uczestników, w tym jeden przypadek anafilaksji w trakcie infuzji. Z powodu nadwrażliwości lub anafilaksji infuzję przerwano u 3% (8/250) osób.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: ból głowy (4%, 9/250), świąd (4%, 9/250), i pokrzywka (2%, 6/250).

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi w ciągu pierwszych 3 godzin od rozpoczęcia infuzji były: świąd (n=7, 2,8%), pokrzywka (n=6, 2,4%), ból głowy (n=4, 1,6%), wysypka (n=3, 1,2%), kaszel (n=3, 1,2%), zawroty głowy (n=3, 1,2%; w tym zawroty głowy podczas zmiany pozycji ciała).

W ciągu pierwszych 3 godzin po infuzji obserwowano następujące ciężkie działania niepożądane: pokrzywka (n=1, 0,4%), świąd (n=1, 0,4%) i ból pleców (n=1, 0,4%).

Najczęstszym działaniem niepożądanym obserwowanym w czasie od 3 do 24 godzin od rozpoczęcia infuzji był ból głowy (n=3, 1,2%).

Poniższa tabela zawiera zestawienie działań niepożądane obiltoksaksymabu obserwowane u 250 zdrowych osób, którzy otrzymali dożylnie obiltoksaksymab w pojedynczej dawce 16 mg/kg mc., uszeregowane według klasyfikacji układów i narządów oraz według częstości występowania.

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o danej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 5. Działania niepożądane obserwowane u zdrowych dorosłych osób

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	-	Reakcja anafilaktyczna Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy Zawroty głowy podczas zmiany pozycji ciała Niedoczulica
Zaburzenia oka	-	Światłowstręt
Zaburzenia ucha i błędnika	-	Uczucie dyskomfortu w uszach
Zaburzenia naczyniowe	-	Zapalenie żył
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Podrażnienie gardła Chrypka Niedrożność zatok Duszności
Zaburzenia żołądka i jelit	-	Ból warg
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd, pokrzywka, wysypka	Alergiczne zapalenie skóry Wysypka uogólniona Łuszczenie się skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	Ból kończyn Kurcze mięśni Drżenie mięśni Ból szczęki
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w miejscu podania infuzji	Ból Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej Dreszcze, zmęczenie Ból i obrzęk w miejscu nakłucia Pozasercowy ból w klatce piersiowej Tkliwość

MedDRA- ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities, międzynarodowy słownik terminologii medycznej

Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie:

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

WNIOSKI:

Bezpieczeństwo stosowania obiltoksaksymabu badano jedynie u zdrowych osób dorosłych. Bezpieczeństwo stosowania obiltoksaksymabu oceniano u 320 zdrowych uczestników (w wieku od 18 do 79 lat), którym podawano jedną lub dwie dawki dożylnie 16 mg/kg mc. w ramach trzech badań klinicznych.

Ogółem 250 spośród 320 uczestników otrzymało obiltoksaksymab w pojedynczej dawce 16 mg/kg mc. Działania niepożądane związane z nadwrażliwością (w tym wysypka) wystąpiły u 9% (22/250) tych uczestników, w tym jeden przypadek anafilaksji w trakcie infuzji. Z powodu nadwrażliwości lub anafilaksji infuzję przerwano u 3% (8/250) osób. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były ból głowy (4%, 9/250), świąd (4%, 9/250) i pokrzywka (2%, 6/250).

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Badanie rejestracyjne dotyczące skuteczności produktu leczniczego Obiltoxaximab SFL zostało, ze względów etycznych, wykonane na zwierzętach (króliki rasy nowozelandzkiej oraz makaki jawańskie).

Badania były dwuramienne z zastosowaniem placebo jako komparatora. Wszystkie te badania były randomizowane, kontrolowane placebo i zgodne z zasadami DPL. Zwierzęta narażono na przetrwalniki *B. anthracis* a następnie podawano obiltoksaksymab w różnych punktach czasowych. W badaniach dotyczących leczenia wąglika wziewnego zwierzętom podawano leczenie po wystąpieniu klinicznych podmiotowych lub przedmiotowych objawów zakażenia ogólnoustrojowego.

Przeżycie oceniano po 28 dniach od zakażenia *B. anthracis*. W badaniu z udziałem królików rasy nowozelandzkiej odsetek przeżyć w grupie leczonej obiltoksaksymabem (n=13) w dawce 16 mg/kg mc. wyniósł 61,5%, zaś w grupie placebo (n=13) wszystkie króliki zmarły (p<0,025). Przeprowadzono dwa badania z udziałem makaków, w pierwszym AP204 odsetek przeżyć wyniósł 46,7% w grupie leczonej ocenianym lekiem (n= 15), w grupie komparatora (n=16) odsetek równał się 6% (p<0,025). W drugim badaniu z udziałem makaków AP202 odsetek przeżyć w grupie aktywnie leczonej (n=16) wyniósł 31,3 %, w grupie placebo (n=17) wszystkie małpy umarły (p<0,025). W badaniach profilaktyki poekspozycyjnej zwierzęta leczono po ekspozycji na *B. anthracis*,

ale przed wystąpieniem objawów. Makakom jawańskim podawano leczenie w momencie uzyskania pozytywnego wyniku badania elektrochemiluminescencyjnego (ECL) surowicy na obecność PA *B. anthracis*, średnio około 40 godzin od zakażenia *B. anthracis*. Odsetek przeżyć 36h po ekspozycji wyniósł 50% w grupie, u której podano obiltoksaksymab (n=6), po 18h od ekspozycji wszystkie makaki zmarły w grupie placebo (n=6).

Bezpieczeństwo stosowania obiltoksaksymabu badano jedynie u zdrowych osób dorosłych. Bezpieczeństwo stosowania obiltoksaksymabu oceniano u 320 zdrowych uczestników (w wieku od 18 do 79 lat), którym podawano jedną lub dwie dawki dożyłne 16 mg/kg mc. w ramach trzech badań klinicznych.

Ogółem 250 spośród 320 uczestników otrzymało obiltoksaksymab w pojedynczej dawce 16 mg/kg mc. Działania niepożądane związane z nadwrażliwością (w tym wysypka) wystąpiły u 9% (22/250) tych uczestników, w tym jeden przypadek anafilaksji w trakcie infuzji. Z powodu nadwrażliwości lub anafilaksji infuzję przerwano u 3% (8/250) osób. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były ból głowy (4%, 9/250), świąd (4%, 9/250) i pokrzywka (2%, 6/250).

7 Ocena ekonomiczna interwencji

7.1 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

Brak danych.

7.2 Model farmakoekonomiczny

Ze względu na brak danych odstąpiono od modelowania.

8 Ocena niepewności wnioskowania

8.1 Niepewność metodyki materiału dowodowego

W ramach przeglądu badań rejestracyjnych zidentyfikowane poniższe ograniczenia:

- Badanie dotyczące skuteczności z udziałem zwierząt (ze względów etycznych nie przeprowadzono badań z udziałem ludzi);
- Badania dot. bezpieczeństwa przeprowadzono z udziałem zdrowych ochotników;
- Biorąc pod uwagę powyższe brak jest dowodów o najwyższej jakości dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania obiltoksaksymabu w populacji zgodnej z rejestracyjną. Jednakże należy mieć na uwadze niewykonalność i nieetyczność przeprowadzenia kontrolowanych badań klinicznych nad węglikiem wżewnym z udziałem ludzi. Lek został dopuszczony do obrotu w ramach wyjątkowego pozwolenia (ang. under exceptional circumstances).

8.2 Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

Ocena skuteczności obiltoksaksymabu podawanego w monoterapii opiera się na badaniach prowadzonych na królikach rasy NZW i makakach jawańskich.

Lek wykazuje szczególną skuteczność w prewencji poekspozycyjnej – sytuacja taka nie będzie miała miejsca w ramach praktyki klinicznej. Lek może znaleźć zastosowanie w przypadku ataków bioterrorystycznych.

8.3 Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia opracowań HTA, przeprowadzono 11.01.2021 r. wyszukiwanie przy zastosowaniu następujących słów kluczowych: „Bacillus anthracis”, „anthrax”, „oblitoxaximab”, „”. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono analiz HTA dotyczących stosowania ocenianej technologii.

Dokonano również wyszukiwania analiz HTA poprzez Medline (via PubMed). Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w tabeli poniżej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania i selekcji odnalezionych publikacji nie odnaleziono analiz ekonomicznych dot. zastosowania obiltoksaksymabu.

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed – 21.01.2021 r.

Zapytanie	Liczba trafień
(((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA) OR (CUA) OR (CEA)	1,398,056
(((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA) OR (CUA) OR (CEA) AND ("Obiltoxaximab SFL"[All Fields] OR "obiltoxaximab"[All Fields] OR "obiltoxaximab"[Supplementary Concept])	1

8.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia opracowań HTA, w dniu 11.01.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie przy zastosowaniu następujących słów kluczowych: „Bacillus anthracis”, „anthrax”, „oblitoxaximab”. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>

-
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
 - Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
 - Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
 - Francja – <http://www.has-sante.fr/>
 - Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
 - Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
 - Australia – <http://www.health.gov.au>
 - Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii.

9 Założenia do określenia populacji docelowej oraz wskaźników oceny efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zdrowotnych

Tabela 7. Założenia do określenia populacji docelowej oraz wskaźników oceny efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zdrowotnych dla produktu leczniczego Obiltoxaximab SFL.

Populacja docelowa	Szczególne warunki stosowania	Monitorowanie bezpieczeństwa i ocena skuteczności
<p>Populacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym:</p> <ul style="list-style-type: none"> we wszystkich grupach wiekowych w leczeniu węgliką wziewnego wywołanego przez bakterię <i>Bacillus anthracis</i> do stosowania w skojarzeniu z odpowiednimi lekami przeciwbakteryjnymi; we wszystkich grupach wiekowych w ramach profilaktyki poekspozycyjnej węgliką wziewnego, kiedy inne metody leczenia są nieodpowiednie lub niedostępne. <p>Z uwagi na niewykonalność i nieetyczność przeprowadzenia kontrolowanych badań klinicznych nad węgliką wziewnym z udziałem ludzi ocena skuteczności obiltoksaksymabu podawanego w monoterapii w porównaniu z placebo w leczeniu węgliką wziewnego opiera się na badaniach prowadzonych na królikach rasy białej nowozelandzkiej (ang. New Zealand White, NZW) i makakach jawańskich.</p>	<p>Obiltoxaximab SFL należy podawać od razu po pojawieniu się wskazań klinicznych. Odpowiednie leczenie i nadzór medyczny powinny zawsze być dostępne na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu produktu leczniczego Obiltoxaximab SFL.</p> <p><u>Dawkowanie</u> Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Obiltoxaximab SFL u dorosłych pacjentów o masie ciała co najmniej 40 kg to pojedyncza infuzja dożylna 16 mg/kg masy ciała (mc.). Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Obiltoxaximab SFL u dorosłych pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg to pojedyncza infuzja dożylna 24 mg/kg mc.</p> <p>Przed podaniem obiltoksaksymabu zaleca się premedykację lekiem przeciwhistaminowym, np. difenhydraminą (patrz punkt 4.2). Podczas badań klinicznych z zastosowaniem obiltoksaksymabu difenhydraminę podawano 30 minut przed nim. Premedykacja lekiem przeciwhistaminowym nie zapobiega anafilaksji i może maskować lub opóźnić wystąpienie objawów nadwrażliwości.</p> <p><u>Modyfikacja dawki na podstawie ChPL</u> 1. Modyfikacja dawki obiltoksaksymabu w przypadku reakcji związanych z infuzją:</p> <ul style="list-style-type: none"> stopnia 1-3: Należy przerwać infuzję obiltoksaksymabu i zastosować leczenie wspomagające. Przy pierwszym wystąpieniu świszczącego oddechu, skurczu oskrzeli lub uogólnionej pokrzywki stopnia 3, należy na stałe odstawić obiltoksaksymab. W przypadku nawrotu świszczącego oddechu lub pokrzywki stopnia 2, bądź nawrotu jakichkolwiek objawów stopnia 3, należy na stałe odstawić obiltoksaksymab. W pozostałych przypadkach po całkowitym ustąpieniu objawów infuzję można wznowić z szybkością o 50% mniejszą niż przed jej przerwaniem. Należy zastosować premedykację. Stopnia 4: Należy natychmiast przerwać infuzję obiltoksaksymabu. Należy zastosować leczenie wspomagające. Należy na stałe odstawić obiltoksaksymab. <p><u>Specjalne grupy pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Osoby w podeszłym wieku: U pacjentów w wieku ≥ 65 lat dostosowanie dawki nie jest konieczne Dzieci i młodzież: Zalecana dawka u dzieci i młodzieży zależy od masy ciała <ul style="list-style-type: none"> > 40 kg dawka 16 mg/kg m.c. > 15 do 40 dawka 24 mg/kg m.c. 15 kg lub mniej dawka 32 mg/kg m.c. 	<p><u>Monitorowanie bezpieczeństwa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Reakcje związane z infuzją, nadwrażliwość i anafilaksja: ze względu na ryzyko ciężkich reakcji lub anafilaksji obiltoksaksymab powinien być podawany w kontrolowanych warunkach przez wyszkolony personel wyposażony w środki zaradcze na wypadek anafilaksji. Pacjentów należy ściśle monitorować przez cały czas trwania infuzji i przez co najmniej godzinę po jej zakończeniu. Wągl kowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych: obiltoksaksymab nie przenika przez barierę krew-mózg i nie zapobiega węglikowemu zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych ani go nie leczy. Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych: wkspozycja na produkt leczniczy Obiltoxaximab SFL może wpływać na wyniki badań serologicznych na obecność węgliką Sorbitol: 1 ml produktu leczniczego Obiltoxaximab SFL zawiera 36 mg sorbitolu. Produkty lecznicze zawierające sorbitol mogą doprowadzić do zgonu, jeśli zostaną podane dożylnie pacjentom z dziedziczną nietolerancją fruktozy. Nie należy stosować obiltoksaksymabu u pacjentów z dziedziczną nietolerancją fruktozy, chyba że jest to bezwzględnie konieczne z klinicznego punktu widzenia i nie ma innych możliwości. Przed zastosowaniem tego produktu leczniczego u pacjentów z objawami z dziedzicznej nietolerancji fruktozy należy przeprowadzić szczegółowy wywiad. Niemowlęta i małe dzieci (w wieku poniżej 2 lat) są szczególnie narażone, ponieważ dziedziczna nietolerancja fruktozy może nie być jeszcze u nich rozpoznana. <p><u>Ocena skuteczności</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wyleczenie Brak choroby

10 Piśmiennictwo

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- EMA 2014** EMA/CHMP Guidance document on use of medicinal products for the treatment and prophylaxis of biological agents that might be used as weapons of bioterrorism, CPMP/4048/01, rev. 6. Published: 14 November 2014 https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency/committee-proprietary-medicinal-products-guidance-document-use-medicinal-products-treatment_en.pdf [dostęp: 01.02.2021 r.]
- WHO 2018** R. Bohm, O. Cosivi, M. Doganay, ME Hugh-Jones, DD. Joshi, MK Lalitha, W. de Vos, Guidelines for the Surveillance and Control of Anthrax in Humans and Animals. Third Edition, WHO/EMC/ZDI./98.6 <https://www.who.int/csr/resources/publications/anthrax/whoemczdi986text.pdf?ua=1> [dostęp: 01.02.2021 r.]

Pozostałe publikacje

- ChPL Obiltoxaximab SFL** Charakterystyka Produktu Leczniczego Obiltoxaximab SFL. Publikacja: 27.11.2020 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/obiltoxaximab-sfl-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 16.02.2021 r.]
- EPAR Obiltoxaximab SFL** EPAR Public Assessment Report Obiltoxaximab SFL. Publikacja: 27.11.2020 r.; EMA/506632/2020 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/obiltoxaximab-sfl-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp 16.02.2021 r.]
- Obwieszczenie MZ na 1 stycznia 2021 r.** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r.

11 Załączniki

11.1 Stan kliniczny- EPAR

Disease or condition

Obiltoximab SFL is proposed in adults and paediatric patients for treatment of inhalational anthrax due to *Bacillus anthracis* in combination with appropriate antibacterial drugs and also in all age groups, for the post-exposure prophylaxis of inhalation anthrax when alternative therapies are not appropriate or are not available.

Epidemiology

Anthrax is a disease caused by the Gram-positive, encapsulated, spore-forming bacterium *B. anthracis*, which is found in soils all over the world. *B. anthracis* exists in two forms, vegetative bacilli and endospores. The spores are remarkably resistant to a range of environmental adverse conditions, ensuring long-term survival and infectivity [Dragon and Rennie, 1995]. Direct contact, ingestion or injection of the vegetative bacilli or spores causes cutaneous, gastrointestinal or injectional anthrax, respectively [Head et al, 2016]. Inhalational anthrax, the most severe form of anthrax, is caused by exposure to aerosolised *B. anthracis* spores.

Sporadic outbreaks of anthrax, most commonly the cutaneous form, occur throughout the world in both animals and humans [WHO, 2017; Vieira et al, 2017; Pillai et al, 2016]; predominantly affect poor, rural communities in anthrax-endemic countries in Africa, Central Asia, the Middle East, and South America are affected; however sporadic cases do occur in industrialised regions including countries in Europe. Typically, humans contract anthrax through direct contact of skin or mucosal membranes with *B. anthracis*-infected animals as they are slaughtered or by handling by-products such as hides. Gastrointestinal anthrax is contracted by consumption of raw or undercooked meat salvaged from infected animals. Although direct contact with an infected cutaneous lesion can transmit anthrax from one person to another, inhalational anthrax requires exposure to aerosolised spores and person-to-person transmission does not occur.

Inhalational anthrax rarely occurs naturally in humans, especially in industrialised regions of the world. In these areas, laboratory sources of inhalational anthrax are a major concern, either due to accidental release or use of *B. anthracis* for bioterrorism. *B. anthracis* spores are readily weaponised and highly virulent and it is not technically challenging to artificially create *B. anthracis* strains carrying antibiotic resistance genes.

Biologic features

Anthrax is a disease caused by the Gram-positive, encapsulated, spore-forming bacterium *B. anthracis*, which is found in soils all over the world. Inhalational anthrax, the most severe form of anthrax, is caused by exposure to aerosolised *B. anthracis* spores. Once inside the lung, *B. anthracis* spores are engulfed by alveolar macrophages and transported to mediastinal and peribronchial lymph nodes, where they germinate into vegetative bacilli. Subsequent rapid multiplication of the bacilli causes haemorrhagic mediastinitis and this is followed by haematogenous spread of bacilli throughout the body (systemic disease). In the fulminant phase of the disease, the release of tumour necrosis factor (TNF) and interleukin-1 (IL-1) from macrophages triggered by bacilli leads to a rapidly deteriorating clinical picture. Anthrax toxins produced by *B. anthracis* have a key role in the pathophysiology of the disease. Early in the course of anthrax, the anthrax toxins suppress innate immune defences, enabling replication of bacilli and preventing development of adaptive immunity through impairment of dendritic cells, macrophages, and T cells [Liu et al, 2010]. In the fulminant stage, significant levels of accumulated anthrax toxin can drive the progression of disease by causing haemorrhagic meningitis and hemodynamic alterations, including severe hypotension. This results in tissue hypo-perfusion, hypoxia and metabolic acidosis, even when bacilli have already been successfully eliminated with antibiotics.

Clinical presentation, diagnosis and stage/prognosis

The median incubation period for inhalational anthrax in humans is 10 days, with a range of 2 to 43 days after exposure to aerosolised *B. anthracis* spores, depending on the size of the inoculum and the immune status of the host [Brookmeyer et al, 2005; Inglesby et al, 2002]. Inhalational anthrax is a bi-phasic disease, with an initial prodromal phase of localised infection characterised by flu-like symptoms. This phase has a median duration of 3.9 days (range: 3.5 to 4.4 days) but then transitions abruptly to the fulminant phase of systemic illness [Holty et al, 2006].

During the initial prodromal phase of localised infection, symptoms include a low-grade fever, malaise and a non-productive cough. These may be accompanied by neurologic symptoms such as dizziness, visual changes or syncope. The transition to systemic infection is accompanied by a high fever, dyspnoea, diaphoresis, and shock.

The fulminant stage of the disease involves bacteraemia with vascular damage, cardiovascular collapse, meningitis, and injury to various vital organs [Abramova et al, 1993; Guarner et al, 2003; Hicks et al, 2012]. Inhalational anthrax is a life-threatening disease, with an overall mortality rate of approximately 50% even with aggressive treatment including multiple antimicrobials [Jernigan et al, 2002]. Patients who progress to the fulminant stage of inhalational anthrax have a mortality rate of 97%, regardless of the treatment they receive [Holty et al, 2006].

Management

Currently, the main treatment for suspected or confirmed inhalational anthrax is antibiotic therapy [EMA, 2014]. Antibiotics are also recommended for post-exposure prophylaxis in individuals with suspected or confirmed exposure to *B. anthracis*. In some cases, immunisation with anthrax vaccines is recommended, and this may reduce the duration of post-exposure prophylactic antibiotic treatment.

Two additional approaches for treatment of inhalational anthrax are currently not authorised in the EU: passive immunisation with anthrax immunoglobulins, and antitoxin therapy with monoclonal antibodies (mAbs) targeting anthrax toxins.

Antibiotic treatment

Three antibiotics are specifically licensed for anthrax in humans in Europe: ciprofloxacin, levofloxacin and benzylpenicillin.

- Ciprofloxacin is licensed for post-exposure prophylaxis and curative treatment of inhalational anthrax in children, adolescents and adults. Oral ciprofloxacin 500 mg bid (or 10-15 mg/kg in children) for 60 days is recommended to prevent inhalational anthrax in humans, starting as soon as possible after suspected or confirmed exposure. At least 60 days of prophylaxis after exposure to *B. anthracis* spores is recommended because the spores can potentially remain dormant for up to 60 days before they are activated. For treatment of inhalational anthrax, it is recommended that the treating physician refer to national and /or international consensus documents. □ Levofloxacin is licensed for post-exposure prophylaxis and curative treatment of inhalational anthrax, based on in-vitro susceptibility and animal data, together with limited human data. Dosing recommendations are similar, including reference to national and /or international consensus documents for the treatment of inhalational anthrax.
- Benzylpenicillin is licensed for the treatment of *B. anthracis* infections but no specific recommendations are made in the SmPC.

Ciprofloxacin is recommended as a first line treatment of inhalational anthrax in all age groups [EMA, 2014], and as an alternative for oral follow-up. In addition, the EMA recommends ciprofloxacin as a first line prophylaxis until susceptibility to other agents has been confirmed. Other quinolones (ofloxacin and levofloxacin) can be used as alternative treatment options but dose recommendations are only available for adults. Doxycycline and penicillin provide treatment options when susceptibility has been confirmed although penicillin is not bactericidal against *B. anthracis*.

Natural resistance of *B. anthracis* is known for several antibiotics, including sulfamethoxazole, trimethoprim, cefuroxime, cefotaxime sodium, aztreonam, and ceftazidime. They should not be used for treatment or prophylaxis of anthrax infection [Inglesby et al, 2002].

Active immunisation (anthrax vaccines)

Currently two anthrax vaccines, anthrax vaccine adsorbed (AVA) and anthrax vaccine precipitated (AVP), are approved in the US and/or certain European countries but are not approved for widespread use in the EU.

- BioThrax and was approved in July 2013 in Germany. In April 2018, it was approved in five additional EU member states (Italy, the Netherlands, Poland, the United Kingdom [UK] and France) via mutual recognition procedure [e.g. MHRA, BioThrax SPC-PIL, 2018]. AVA is indicated for the prevention of disease caused by *B. anthracis* in adults at risk of exposure.
- AVP (which has no brand name) has been licensed since September 1991 in the UK [MHRA, Anthrax Vaccine SPC-PIL, 2015]. It is approved for prophylaxis in circumstances where exposure to *B. anthracis* may be expected or anticipated.

In addition to the pre-exposure use of these vaccines, the EMA guidance also recommends anthrax vaccines in certain circumstances for post-exposure immunisation in adults and children, in addition to antimicrobial treatment. With post-exposure vaccination, the need for antibiotic post-exposure prophylaxis can be reduced to 4 weeks.

Passive immunisation

A polyclonal immunoglobulin against protective antigen (PA) (Anthrax Immune Globulin, Intravenous; AIGIV, trade name Anthrasil) is licensed in the US for the treatment of inhalational anthrax in adults and paediatric patients, in combination with appropriate antibacterial drugs. However, AIGIV is not authorised in the EU, and is not listed in the EMA guidance regarding the treatment of inhalational anthrax [EMA, 2014].

Antitoxin therapy

- Raxibacumab is authorised in the US for the treatment of adult and paediatric patients with inhalational anthrax due to *B. anthracis* in combination with appropriate antibacterial drugs, and for prophylaxis of inhalational anthrax when alternative therapies are not available or are not appropriate [FDA, raxibacumab USPI, 2018].

Currently, there is no antitoxin treatment authorised in the EU for the treatment of inhalational anthrax.