



Opinia nr 23/2018

z dnia 18 lipca 2018 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kiovig (immunoglobulina ludzka) we wskazaniu: zespół antyfosfolipidowy (ICD-10: D89.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Kiovig (immunoglobulina ludzka) we wskazaniu: zespół antyfosfolipidowy (ICD-10: D89.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Z przeglądu wytycznych klinicznych wynika, że strategia terapeutyczna u chorych z zespołem antyfosfolipidowym (APS) będzie różnić się w zależności od konieczności zastosowania profilaktyki powikłań zakrzepowych, leczenia powikłań położniczych APS, postępowania w przypadku katastrofalnego zespołu antyfosfolipidowego czy też obecności innych współtowarzyszących chorób autoimmunologicznych. W związku z powyższym wybór technologii alternatywnej należy rozpatrywać odrębnie dla różnych subpopulacji pacjentów. Należy zaznaczyć, że w analizowanym wskazaniu brak jest szczegółów precyzujących typ choroby, co ogranicza ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii.

Wytyczne kliniczne nie wymieniają dożylną immunoglobulinę ludzką (IVIG) jako opcji terapeutycznej stosowanej w populacji pacjentów z zakrzepicami związanymi z zespołem antyfosfolipidowym oraz z toczniem rumieniowatym układowym. Stosowanie IVIG nie jest również rekomendowane u kobiet ciężarnych, z nawracającymi poronieniami lub w połogu ze względu na brak potwierdzonej skuteczności IVIG w prawidłowo zaprojektowanych badaniach oraz wyjątkowo wysokie koszty terapii IVIG. Należy podkreślić, że dożylna immunoglobulina ludzka rekomendowana są jedynie u pacjentów z katastrofalnym zespołem antyfosfolipidowym (CAPS).



Mając na uwadze powyższe, ocenę skuteczności i bezpieczeństwa immunoglobuliny ludzkiej przeprowadzono na podstawie kilku badań pierwotnych w populacji pacjentów z różnymi postaciami APS.

Wyniki badań Dendinos 2008 i Triolo 2003 wskazują, że leczenie heparyną drobnocząsteczkową w połączeniu z niską dawką aspiryny prowadzi do istotnie wyższego odsetka żywych urodzeń u kobiet z nawracającymi poronieniami związanymi z obecnością przeciwciał antyfosfolipowych w porównaniu do pacjentów otrzymujących IVIG. Podobnie w badaniu Branch 2000 wykazano, że dodanie dożylniej immunoglobuliny do terapii skojarzonej heparyną i niską dawką kwasu acetylosalicylowego, nie poprawiło wyników w zakresie stanu zdrowia rodzącej i noworodków, w porównaniu do standardowego schematu leczenia.

Natomiast wyniki badań Sciascia 2012 oraz Tenti 2013 wskazują, że immunoglobulina ludzka jest skuteczna w zapobieganiu zakrzepicom i może stanowić dodatkową lub ratunkową opcję u niektórych pacjentów z APS w przypadku nawracających zakrzepic.

Wyniki badań dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania IVGI wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii.

Należy podkreślić, że głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa jest fakt, iż opiera się ona głównie na dowodach naukowych o słabej i umiarkowanej jakości. Badania zostały przeprowadzone w małych subpopulacjach pacjentów z różnymi postaciami APS. Ponadto nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących stosowania immunoglobuliny ludzkiej u pacjentów z CAPS. Powyższe kwestie wpływają na wiarygodność wnioskowania i nie pozwalają na pełną ocenę wnioskowanej technologii.

Opinie ekspertów klinicznych korespondują z odnalezionymi dowodami naukowymi. Eksperci wskazują na brak randomizowanych badań klinicznych potwierdzających skuteczność IVGI w analizowanych wskazaniach. Zdaniem ekspertów ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania IVGI opiera się głównie na opisach przypadków i serii przypadków oraz praktyce klinicznej. W opinii ekspertów, zgodnie z wytycznymi klinicznymi, immunoglobulina ludzka znajduje zastosowanie głównie u chorych z rozpoznaniem zespołem katastrofalnym.

Warto także dodać, że aktualnie, zgodnie z załącznikiem 1b i 1c do zarządzenia 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne, istnieje możliwość refundacji leczenia immunoglobulinami hospitalizowanym pacjentom.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kiovig (immunoglobulina ludzka) we wskazaniu: zespół antyfosfolipidowy (ICD-10: D89.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Wskazany w zleceniu Ministra Zdrowia kod rozpoznania ICD-10 D89.9 obejmuje nieokreślone zaburzenia przebiegające z udziałem mechanizmów immunologicznych.

Zespół antyfosfolipidowy (ang. antiphospholipid syndrome APS) jest nabytą chorobą autoimmunologiczną charakteryzującą się występowaniem powikłań zakrzepowych (głównie

tętnicznych lub żylnych) i/lub utrat cięż, przy współistnieniu obecności przeciwciał antyfosfolipidowych (ang. antiphospholipid antibodies aPL).

Może występować samoistnie, jako pierwotny zespół antyfosfolipidowy (ang. primary APS, PAPS), może towarzyszyć innym chorobom jako tzw. wtórny zespół antyfosfolipidowy (ang. secondary APS, SAPS), najczęściej w chorobach układowych tkanki łącznej (głównie w toczniu rumieniowatym układowym, TRU), nowotworach i infekcjach. Ponadto może wystąpić tzw. katastrofalny APS (ang. catastrophic antiphospholipid syndrome, CAPS), czyli ostra niewydolność wielu (najczęściej ≥ 3) narządów, szczególnie nerek i płuc, głównie wskutek zakrzepicy małych naczyń. Czynnikiem wywołującymi są zakażenia, zabiegi chirurgiczne, odstawienie leków przeciwkrzepliwych, nieterapeutyczny INR, leki, urazy i stres.

Objawy zależą od łożyska naczyniowego, w którym doszło do zakrzepicy. W zależności od umiejscowienia zakrzepicy wyróżnia się następujące rodzaje zakrzepic: zakrzepica naczyń kończyn (często obustronna i nawracająca, głównie żył głębokich), zakrzepica naczyń narządów wewnętrznych, zakrzepica naczyń OUN (udar niedokrwienny lub napady przemijającego niedokrwienia mózgu - u ok. 20% chorych, zwykle młodych) zakrzepica naczyń ocznych, zmiany skórne (najbardziej typowy objaw to siność siatkowata, rzadziej owrzodzenia i zmiany martwicze o różnej lokalizacji), zmiany w układzie ruchu (u $\sim 40\%$ chorych ból stawów, zwykle związany z zapaleniem; rzadko martwica aseptyczna kości), niepowodzenia położnicze (utrata ciąży, poród przedwczesny, stan przedrzucawkowy, niewydolność łożyska, zahamowanie wzrostu płodu). Dominuje (ok. 2/3 przypadków) zakrzepica żylna, głównie kończyn dolnych, znacznie rzadziej żył szyi, kończyn górnych lub żył trzewnych; zakrzepica tętnicza głównie w naczyniach mózgowia. Często nawroty zakrzepicy występują w tym samym łożysku (żylnym lub tętnicznym), w którym wystąpił pierwotny epizod.

Brak jest danych epidemiologicznych dotyczących APS. Natomiast wiadomo, że przeciwciała antyfosfolipidowe są czynnikiem ryzyka nawracającej zakrzepicy żyłnej (14%), udaru mózgu (10%, a u osób młodych do 29%) oraz powtarzających się niepowodzeń położniczych (20%).

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego APS rozwija się u 50-70% chorych w przebiegu tocznia rumieniowatego, u którego występują przeciwciała antykardiolipinowe. U 1% chorych na APS występuje katastrofalny zespół antyfosfolipidowy. Śmiertelność w tym zespole wynosi 50%, natomiast w przypadku uzyskania remisji u chorych na CAPS większość chorych pozostaje w remisji. Nawroty choroby są rzadkie.

Rokowanie zależy od umiejscowienia, rozległości i częstości występowania zmian zakrzepowych oraz ich powikłań. Bezpośrednio zagrożenie życia wiąże się głównie z katastrofalnym APS. We wtórnym APS rokowanie zależy też od choroby podstawowej. Wpływ na rokowanie ma wczesne podjęcie właściwego leczenia, w zależności od rodzaju APS.

Alternatywne technologie medyczne

Należy zaznaczyć, że brak jest szczegółowych danych dotyczących analizowanego wskazania, które nie precyzuje typu choroby, co ma znaczenie w kontekście wyboru opcji terapeutycznych. Z przeglądu wytycznych klinicznych wynika, że strategia terapeutyczna u chorych z APS będzie się różnić w zależności od konieczności zastosowania profilaktyki powikłań zakrzepowych, leczenia powikłań położniczych APS, postępowania w przypadku katastrofalnego zespołu antyfosfolipidowego, czy też obecności innych współtowarzyszących chorób autoimmunologicznych. Reasumując, wybór technologii alternatywnej należy rozpatrywać odrębnie dla różnych subpopulacji pacjentów.

W populacji pacjentów z zakrzepicą tętniczną wytyczne kliniczne wskazują warfarynę, u chorych z nawracającą zakrzepicą: heparynę, hydroksychlorochinę lub statynę, zaś u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym (ang. systemic lupus erythematosus, SLE, z antykoagulantem toczniowym (ang. lupus anticoagulant, LA) lub przeciwciałami antykardiolipinowymi (ang. anticardiolipin antibodies, aCL): hydroksychlorochinę i aspirynę, hydroksychlorochinon.

W przypadku kobiet ciężarnych, najpowszechniejsza praktyka kliniczna ogranicza się do stosowania kwasu acetylosalicylowego i heparyny drobnocząsteczkowej.

W leczeniu CAPS wytyczne kliniczne rekomendują oprócz dożylnych immunoglobulin ludzkich (IVIg) także antykoagulanty, kortykosteroidy, wymianę osocza (plazmafereza), rytuksymab lub inne terapie immunosupresyjne.

Opinie ekspertów w zakresie opcji terapeutycznych możliwych do stosowania w analizowanych wskazaniach są spójne z wytycznymi klinicznymi w przedmiotowym zakresie.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Immunoglobulina ludzka normalna zawiera przeciwciała IgG obecne w normalnej populacji. Przygotowuje się ją zwykle z puli osocza, w której skład wchodzi nie mniej niż 1000 donacji. Ma ona rozkład podklas immunoglobulin G ściśle proporcjonalny do występującego w naturalnym osoczu ludzkim. Dostatecznie duże dawki tego produktu leczniczego mogą przywrócić nienormalnie małe stężenie immunoglobulin G do prawidłowego zakresu. Mechanizm działania produktu leczniczego podawanego ze wskazań innych niż leczenie substytucyjne nie został w pełni wyjaśniony, lecz wiadomo, że obejmuje efekty immunomodulacyjne.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, Kiovig (immunoglobulina ludzka) jest zarejestrowany do stosowania we wskazaniach:

- Leczenie substytucyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat):
 - Zespoły pierwotnych niedoborów odporności z upośledzeniem wytwarzania przeciwciał;
 - Hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których zawiodło profilaktyczne leczenie antybiotykami;
 - Hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów w fazie plateau szpiczaka mnogiego, którzy nie reagowali na profilaktyczną immunizację pneumokokową;
 - Hipogammaglobulinemia u pacjentów po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych (ang. haematopoietic stem cell transplantation, HSCT);
 - Wrodzony AIDS i nawracające zakażenia.
- Immunomodulacja u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat):
 - Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ang. ITP) u pacjentów z dużym ryzykiem krwawień albo przed zabiegiem chirurgicznym w celu skorygowania liczby płytek krwi;
 - Zespół Guillain-Barré;
 - Choroba Kawasaki;
 - Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (ang. multifocal motor neuropathy — MMN).

Zatem oceniane wskazanie (zespół antyfosfolipidowy) stanowi wskazanie pozarejestrycyjne.

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

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego onaleziono 5 badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo immunoglobuliny ludzkiej stosowanej w leczeniu zespołu antyfosfolipidowego:

- Branch 2000 – pilotażowe badanie wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie:
 - Cel: ocena skuteczności dożylniej immunoglobuliny stosowanej w zespole antyfosfolipidowym podczas ciąży;
 - Liczba pacjentek: 16 kobiet \leq 12 tyg. ciąży;
 - Interwencja: u 7 pacjentek dożylna immunoglobulina (1 g/kg masy ciała) przez 2 kolejne dni każdego miesiąca do 36 tygodnia ciąży + niskie dawki aspiryny (81 mg/d) + 7 500-10 000 jednostek niefrakcjonowanej heparyny we wstrzyknięciu podskórnym co 12 godzin;
 - Komparator: u 9 pacjentek placebo + niskie dawki aspiryny (81 mg/d) + 7 500-10 000 jednostek niefrakcjonowanej heparyny we wstrzyknięciu podskórnym co 12 godzin;
 - Hipoteza: brak danych;
- Dendrinos 2008 – prospektywne, porównawcze badanie randomizowane:
 - Cel: porównanie heparyny drobnocząsteczkowej (LMW) i małej dawki aspiryny z immunoglobuliną dożylną (IVIg) w leczeniu zespołu antyfosfolipidowego u kobiet z nawracającymi spontanicznymi poronieniami przed 10 tygodniem ciąży;
 - Liczba pacjentek: 85 pacjentek w wieku 18-39 lat z przeciwciałami APL, u których wystąpiły \geq 3 poronienia przed 10 tygodniem ciąży;
 - Interwencja: IVIg (Sandoglobulin) – 400 mg/kg co 28 dni, podawana do 38 tygodnia ciąży albo do czasu poronienia;
 - Komparator: LMW plus niskie dawki aspiryny – dzienna dawka heparyny 4500 IU, podawana do 38 tygodnia ciąży albo do czasu poronienia, dzienna dawka aspiryny 75 mg, podawana do 32 tygodnia ciąży albo do czasu poronienia;
 - Hipoteza: brak danych;
- Triolo 2003 – prospektywne, porównawcze badanie randomizowane:
 - Cel: porównanie 2 najskuteczniejszych schematów terapeutycznych: dożylniej immunoglobuliny (IVIg) i heparyny drobnocząsteczkowej (LMW) z niską dawką aspiryny u kobiet z nawracającymi poronieniami związanymi z przeciwciałami antyfosfolipidowymi (aPL);
 - Liczba pacjentek: 40 kobiet z nawracającymi poronieniami (co najmniej 3 przypadki);
 - Interwencja: dawkowanie IVIg (IgVENA N) – 400 mg/kg/dzień przez dwa kolejne dni co miesiąc, podawana do 31 tygodnia ciąży albo do czasu poronienia;
 - Komparator: LMW plus niskie dawki aspiryny – dzienna dawka heparyny 5700 IU, podawana do 37 tygodnia ciąży albo do czasu poronienia, dzienna dawka aspiryny 75 mg, podawana do 34 tygodnia ciąży albo do czasu poronienia;
 - Hipoteza: brak danych;
- Tenti 2013 – otwarte, prospektywne, porównawcze badanie:
 - Cel: prospektywna ocena długoterminowego działania IVIg w małej grupie pacjentów z pierwotnym lub wtórnym APS w połączeniu z terapią standardową;
 - Liczba pacjentek: 14 pacjentów (12 kobiet i 2 mężczyzn), w wieku od 31 do 62 lat, z pierwotnym lub wtórnym APS, których podzielono na dwie grupy. Rozpoznanie APS było oparte na stwierdzeniu zakrzepicy żyłnej i/lub tętniczej w historii choroby lub nawracających poronieniach przy obecności APL, zgodnie z kryteriami APS;

- Interwencja: w grupie I pacjenci stosowali IVIg w miesięcznych dawkach 0.4 g/kg/dobę w połączeniu ze standardową terapią. leczenie stosowano przez dwa kolejne lata wrzesień 2012 - sierpień 2012;
- Komparator: standardowa terapia przeciwzakrzepowa;
- Hipoteza: brak danych;
- Sciascia 2012 – jednoramienne eksperymentalne, prospektywne, nierandomizowane:
 - Cel: zbadanie długoterminowego działania wysokodawkowej immunoglobuliny dożylniej (IVIg) w małej grupie pacjentów z nawrotowym pierwotnym zespołem antyfosfolipidowym (APS) opornym na leczenie konwencjonalne;
 - Liczba pacjentek: 5 pacjentów, 4 kobiety, średni wiek 41,5 lat (zakres 31-76 lat), z wcześniej udokumentowaną zakrzepicą w pierwotnym APS (1 tętnicza, 4 żyłne);
 - Interwencja:
 - ✓ IVIg podawany dożylnie w trzech kolejnych dziennych wlewach w dawce 0.4 g/kg/dobę każdego miesiąca przez 3 miesiące, po których następowała jedna infuzja w miesiącu przez kolejne 9 miesięcy;
 - ✓ IVIg podawane były w skojarzeniu z hydroksychlorochiną (HCQ), a u pacjentów z udarem mózgu także z kwasem acetylosalicylowym (ASA).
 - ✓ Średni czas obserwacji 89,2 miesiące, zakres 61-114
 - Komparator: brak;
 - Hipoteza: brak danych.

Nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących stosowania immunoglobuliny ludzkiej u pacjentów z CAPS. Jednak w ramach dodatkowej oceny skuteczności, przedstawiono dane z międzynarodowego rejestru pacjentów z CAPS opracowanego przez European Forum on Antiphospholipid Antibodies. W rejestrze dokumentowane są dane kliniczne, laboratoryjne i lecznicze wszystkich opublikowanych przypadków CAPS, a celem opublikowanego raportu Cervera 2008 było omówienie cech klinicznych i laboratoryjnych, czynników wywołujących CAPS, a także przedstawienie metod i efektów leczenia u 280 pacjentów z katastrofalnym zespołem antyfosfolipidowym.

Ponadto w ramach dodatkowej analizy skuteczności uwzględniono opracowanie wtórne – metaanalizę Wu 2014, której celem było określenie skuteczności różnych farmakoterapii zespołu APS wśród kobiet w ciąży. Do metaanalizy włączono 16 badań RCT (liczba pacjentek n=803), w tym opisane powyżej badania Dendinos 2008 i Triolo 2003.

Skuteczność kliniczna

- Branch 2000:

W obu grupach wyniki dotyczące przebiegu ciąży były podobne, zakończone porodem żywych noworodków po 32 tyg. ciąży. Wskaźniki powikłań przedporodowych, takie jak stan przedrzucawkowy, ograniczenie wzrostu płodu i niewydolność łożyska również były podobne w obu grupach. Chociaż średni wiek ciążowy przy porodzie (grupa IVIG: 34,8 tygodni, grupa placebo: 36,7 tygodnia) i masa urodzeniowa (grupa IVIG: 2432,9 g; grupa placebo: 2604,4 g) były zbliżone pomiędzy grupami, to liczba porodów przedwczesnych (poród w ciąży <37 tygodni) była istotnie statystycznie wyższa w grupie IVIG. Wskazania do porodu przedwczesnego obejmowały stan przedrzucawkowy (3 przypadki) i małowodzie (2 przypadki).

Wśród pacjentek stosujących dożylną immunoglobulinę raportowano mniej przypadków ograniczenia wzrostu płodu (grupa IVIG: 0%, grupa placebo: 33%) i hospitalizacji noworodka

(grupa IVIG: 14%, grupa placebo, 44%) niż w grupie placebo, ale różnice te nie były istotne statystycznie.

Wnioski autorów: Dodanie dożyłnej immunoglobuliny do terapii skojarzonej heparyny i niskich dawek kwasu acetylosalicylowego nie poprawiło wyników w zakresie położnictwa i stanu zdrowia noworodków w porównaniu do standardowego schematu leczenia.

- Dendrinos 2008:

Odsetek żywych urodzeń był wyższy w grupie pacjentek otrzymujących LMW + niskie dawki aspiryny (29/40 - 72,5%) w porównaniu do pacjentek otrzymujących IVIG (15/38 - 39,5%), różnica pomiędzy dwiema grupami była istotna statystycznie.

Odsetek poronień w pierwszym trymestrze był wyższy w grupie pacjentek otrzymujących IVIG (21/38) w porównaniu do pacjentek otrzymujących LMW + niskie dawki aspiryny (11/40), różnica była istotna statystycznie.

Wnioski autorów: leczenie heparyną LMW i niską dawką aspiryny prowadzi do istotnie wyższego odsetka żywych urodzeń u kobiet z nawracającymi poronieniami związanymi z zespołem antyfosfolipidowym niż w przypadku IVIG.

- Triolo 2003:

Odsetek żywych urodzeń był wyższy w grupie pacjentek otrzymujących LMW + niskie dawki aspiryny (84%) w porównaniu do pacjentek otrzymujących IVIG (57%), różnica była istotna statystycznie.

Odsetek poronień w pierwszym trymestrze był wyższy w grupie pacjentek otrzymujących IVIG (29%) w porównaniu do pacjentek otrzymujących LMW + niskie dawki aspiryny (11%), jednak różnica nie była istotna statystycznie.

Wnioski autorów: leczenie heparyną LMW i niską dawką aspiryny prowadzi do istotnie wyższego odsetka żywych urodzeń u kobiet z nawracającymi poronieniami związanymi z obecnością przeciwciał antyfosfolipowych w porównaniu do pacjentów otrzymujących IVIG. Długotrwałe stosowanie heparyny LMW wiąże się także z niewielkimi powikłaniami i może wymagać mniejszej liczby badań laboratoryjnych.

- Tenti 2013:

W czasie okresu follow up, w gr. I nie odnotowano zakrzepic potwierdzonych klinicznie lub w badaniach obrazowych. W II gr. po 8 mies. follow up u 1 pacjenta wystąpiła zakrzepica żył głębokich. Ponadto 1 osoba doznała trzech kolejnych napadów padaczkowych w ciągu jednego miesiąca po 1 roku follow up; rezonans magnetyczny potwierdził, że ataki te związane były z niedokrwieniem. U innego pacjenta po 7 mies. follow up wystąpiło porażenie lewej strony ciała; badanie CT wykazało 2 nowe małe ogniskowe zmiany hipodensyjne w tylnej gałęzi oraz 1 w kolanie. Na końcu badania w gr. I zaobserwowano istotny statystycznie spadek miana przeciwciał kardiolipinowych (aCL) klasy IgG oraz IgM w porównaniu do wartości wyjściowej, przy braku znamienych statystycznie różnic w tym zakresie w gr. II. Jeśli chodzi o skalę ryzyka APS, na początku badania wszyscy pacjenci (n=7) przydzieleni do I grupy należeli do wysokiego ryzyka, a po 2-letnim okresie follow-up do wysokiego ryzyka sklasyfikowano 2 pacjentów.

Wnioski autorów: Terapia IVIg może stanowić dodatkową lub ratunkową opcję u niektórych pacjentów z APS w przypadku nawracających zakrzepic, chociaż szerokie stosowanie może być ograniczone przez koszty oraz dostępność. Co więcej, potrzeba dalszych badań klinicznych na większej próbie dla zrozumienia mechanizmu działania oraz ustalenia optymalnej dawki IVIg.

- Sciascia 2012:

U 5 leczonych pacjentów nie wystąpiły zakrzepice (średni czas follow up 89.2 mies. [61-114 mies.]). Wynik w skali VAS (ang. visual analogue score, zakres 0-10) poprawił się po leczeniu IVIG: na początku wynosił średnio 3.5 pkt. [3.0-5.0], a na końcu terapii 7.35 pkt. [9.9-6.0] - wynik na granicy istotności statystycznej $p=0.05$). Pomimo poprawy klinicznej nie odnotowano różnic istotnych statystycznie odnośnie zmiany profilu przeciwciał antyfosfolipidowych aPL przed i po leczeniu IVIg, mierzonym w 6, 12 i 24 mies.

Wnioski autorów: Długoterminowe otwarte badanie na małej kohorcie pacjentów z APS wysokiego ryzyka wykazało, że IVIg w skojarzeniu z hydroksychlorochiną jest skuteczny w zapobieganiu zakrzepicom. Dla pełnego zrozumienia mechanizmu działania oraz zbadania skuteczności i optymalnego dawkowania IVIg w APS wymagane są poprawnie zaprojektowane badania kliniczne.

Dodatkowa analiza skuteczności

- raport Cervera 2008:

Spośród 280 pacjentów, 123 (44%) zmarło w czasie epizodu katastrofalnego APS. Porównując obecność pojedynczej terapii lub brak leczenia, powrót do zdrowia występował częściej u pacjentów leczonych lekami przeciwzakrzepowymi (63% w porównaniu do 22%, wynik istotny statystycznie). Ponieważ jednak większość pacjentów otrzymywała leczenie skojarzone, wyższy wskaźnik powrotu do zdrowia uzyskano dzięki połączeniu antykoagulantów, kortykosteroidów z plazmaferezą i / lub IVIG (69% w porównaniu do 54%), chociaż różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej.

- metaanaliza Wu 2014:

Wykazano, iż połączenie aspiryny i UFH istotnie statystycznie zwiększa wskaźnik żywych urodzeń w porównaniu do samej aspiryny – prawdopodobieństwo zwiększenia wskaźnika żywych urodzeń było ok. 1,5 razy większe w grupie leczonej aspiryną i UFH niż w grupie leczonej aspiryną: ryzyko względne (ang. relative risk, RR) wynosiło $RR=1.54$ (95%CI: 1.25; 1.89). Natomiast skojarzenie aspiryny z LMWH dało podobny wynik jak w przypadku stosowania samej aspiryny, przy czym wynik nie był istotny statystycznie. Połączenie aspiryny i LMWH istotnie statystycznie zwiększało odsetek żywych urodzeń w porównaniu do IVIG – prawdopodobieństwo zwiększenia wskaźnika żywych urodzeń było ok. 1,6 razy większe w grupie leczonej aspiryną z LMWH niż w grupie leczonej IVIG: ryzyko względne wynosiło $RR=1,64$ (95%CI: 1,21; 2,22). Wyniki pozostałych porównań nie były istotne statystycznie, choć niektórym oszacowaniom towarzyszyły szerokie przedziały ufności, co nie wykluczało istotnych klinicznie różnic.

Wnioski autorów: Metaanaliza wykazała, iż skojarzenie aspiryny z UFH skutkuje wyższym wskaźnikiem żywych urodzeń niż w przypadku samej aspiryny. Natomiast połączenie aspiryny z LMWH wykazało wyższość nad IVIG.

Bezpieczeństwo

- Tenti 2013: tylko u jednego pacjenta podczas infuzji immunoglobuliny raportowano lekkie działania niepożądane niepowodujące przerwania terapii, takie jak bóle głowy i zaczerwienienie twarzy. Ponadto nie znaleziono żadnych zmian w rutynowych badaniach krwi;
- Triolo 2003: w obu grupach zaobserwowano jedynie działania niepożądane o łagodnym nasileniu, z wyjątkiem przypadku wystąpienia stanu przedrzucawkowego i przedwczesnego pęknięcia błony płodowej odpowiednio u kobiety leczonej IVIG i u kobiet leczonej heparyną LMW i aspiryną;

- Dendrinos 2009: u jednej pacjentki leczonej heparyną LMW i aspiryną w niskich dawkach zostało zdiagnozowane w 28 tygodniu przerwanie łożyska. Nudności, niedociśnienie i tachykardię obserwowano u 3 pacjentek przyjmujących IVIG. Żadna z kobiet nie rozwinęła powikłań zakrzepowo-zatorowych podczas ciąży lub po porodzie. Nie zaobserwowano spadku gęstości kości w odcinku kręgosłupa lędźwiowego u 12 kobiet przyjmujących heparynę plus aspirynę. Zaobserwowano nieprawidłowy kariotyp odpowiednio u jednej pacjentki stosującej heparynę LMW i aspiryną oraz u trzech pacjentek stosujących IVIG, różnica nie była istotna statystycznie.

Ponadto na podstawie ChPL Kiovig dokonano podsumowania profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii. Do najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia immunoglobuliną ludzką w prowadzonych badaniach klinicznych należą: zapalenie oskrzeli, zapalenie jamy nosowej i gardła, niedokrwistość, limfadenopatia, zmniejszony apetyt, bezsenność, lęk, zawroty głowy, migrena, parestezje, zaburzenia czucia skórnoego, zapalenie spojówek, tachykardia, zaczerwienienie twarzy, zaburzenia układu oddechowego, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Z względu na brak informacji precyzyjnej opis choroby pacjenta, ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, niejednoznaczne rekomendacje towarzystw naukowych oraz brak danych rejestracyjnych dotyczących wnioskowanego wskazania, określenie relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania w analizowanym przypadku nie było możliwe.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania produktu Kiovig została pozytywnie oceniona przez EMA (Komitet ds. Produktów Lecznicych Stosowanych u Ludzi (Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP)) we wskazaniach zgodnych z rejestracyjnymi.

Ograniczenia analizy

Randomizowane, porównawcze badania oceniające skuteczność immunoglobuliny ludzkiej w zespole antyfosfolipidowym (Branch 2000, Dendrinos 2008, Triolo 2003) odnaleziono tylko dla populacji kobiet w ciąży/ z nawracającymi poronieniami występującymi w przebiegu APS.

Dowody naukowe dotyczące skuteczności stosowania immunoglobuliny ludzkiej u pacjentów z APS niezwiązanym z powikłaniami położniczymi były bardzo ograniczone i dotyczyły pacjentów z zakrzepicą żylną/tętniczą. Dane kliniczne dla tej populacji pacjentów przedstawiono w oparciu o wyniki nierandomizowanych badań Sciascia 2012 oraz Tenti 2013, charakteryzujących niewielką liczbą włączonych pacjentów (odpowiednio 5 i 14 pacjentów).

W badaniu Sciascia 2012 immunoglobulina podawana była w skojarzeniu z hydroksychlorochiną (HCQ), a u pacjentów z udarem mózgu także z kwasem acetylosalicylowym (ASA), z kolei w badaniu Branch 2000, w połączeniu z heparynami i kwasem acetylosalicylowym.

W badaniach włączonych do przeglądu systematycznego analizowano skuteczność immunoglobuliny ludzkiej na podstawie preparatów innych niż Kiovig.

Nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania IVIG u pacjentów z CAPS.

Podsumowując, powyższe kwestie ograniczają wiarygodność wnioskowania i uniemożliwiają pełną ocenę wnioskowanej technologii.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie z wnioskiem koszt netto 3. miesięcznej terapii jednego pacjenta lekiem Kiovig wynosi ██████████ PLN.

Tym samym koszty netto miesięcznej terapii i rocznej terapii jednego pacjenta wynoszą odpowiednio [REDACTED] PLN i [REDACTED] PLN.

Należy zaznaczyć, że brak jest szczegółowych danych nt. analizowanego wskazania, co ma znaczenie w kontekście wyboru opcji terapeutycznych i przeprowadzenia oceny konkurencyjności cenowej.

Porównując urzędowe ceny zbytu netto (UCZN) preparatów IVIG na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, można wskazać, że w przypadku immunoglobulin ludzkich produkt leczniczy Kiovig jest droższy niż preparaty Panzyga i HyQia. UCZN za opakowanie zawierające 1 fiolkę 300 ml, 100 mg/ml leku Kiovig wynosi 6 156 PLN vs 4 860 PLN (Panzyga) oraz 5 994 PLN (HyQia).

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

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej, odstąpiono od oszacowania wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją produktu Kiovig we wnioskowanym wskazaniu.

Warto zaznaczyć, że produkt leczniczy Kiovig (immunoglobulina ludzka) jest aktualnie refundowany w ramach programów lekowych:

- Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (ICD-10 D80, W TYM: D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9; D81 w całości; D82, W TYM: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83, W TYM: D83.0, D83.1, D83.3, D83.8, D83.9; D89);
- Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G 70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2);
- Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (ICD-10: D 80 w tym D 80.0, D 80.1, D 80.3, D 80.4, D 80.5, D 80.6, D 80.8, D 80.9; D81.9; D 82 w tym: D 82.0, D 82.1, D 82.3, D 82.8, D 82.9; D 83 w tym: D 83.0, D 83.1, D 83.8, D 83.9; D 89.9)

W ramach wykazu leków refundowanych wysokość limitu finansowania wnioskowanego opakowania dla produktu leczniczego Kiovig (roztwór do wlewnożylnych, 100mg/ml; 1 fiol. 300 ml) wynosi 6 463,80 PLN, natomiast cena na podstawie komunikatu DGL NFZ z dnia 25.06.2018 r. wynosi 4 826 PLN. Wskazany w ocenianym wniosku koszt netto ww. jednego opakowania leku wynosi 8 700 PLN.

Dodatkowo należy podkreślić, że zgodnie z załącznikiem 1b i 1c do zarządzenia 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne, istnieje możliwość refundacji leczenia immunoglobulinami hospitalizowanym pacjentom. Do rozliczenia leczenia immunoglobulinami można wykorzystać dwa świadczenia:

- w ramach katalogu 1c „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin” rozliczające każdy gram podanej immunoglobuliny na 194,69 PLN oraz
- w ramach katalogu 1b „Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin” rozliczające podanie immunoglobuliny na 270 PLN.

Diagnostyka i monitorowanie leczenia przed i w trakcie leczenia immunoglobulinami pacjentów z rozpoznaniem D89.9, mogła by się odbywać przy rozliczeniu grupy JGP: „S52 - Niedobory odporności inne niż HIV/ AIDS” (katalog 1a).

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak danych odnośnie rzeczywistej liczebności populacji docelowej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych, opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu zespołu antyfosfolipidowego:

- Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe SHARE 2017 – europejskie wytyczne dotyczące diagnozowania i leczenia zespołu antyfosfolipidowego u dzieci;
- European League Against Rheumatism EULAR 2017 – europejskie wytyczne dotyczące zdrowia kobiety, planowania rodziny, wspomagania reprodukcji, ciąży i menopauzy u pacjentek z toczniem rumieniowatym układowym i/lub z zespołem antyfosfolipidowym;
- Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français CNGOF 2016 – francuskie wytyczne dotyczące utraty ciąży, w tym u kobiet z zespołem antyfosfolipidowym;
- American College of Obstetricians and Gynecologists ACOG 2015 – amerykańskie wytyczne dotyczące utraty wczesnej ciąży, w tym u kobiet z zespołem antyfosfolipidowym;
- American Heart Association/American Stroke Association AHA/ASA 2014 – amerykańskie wytyczne dotyczące zapobiegania udarom u pacjentów z udarem i przemijającym atakiem niedokrwiennym, w tym u pacjentów z zespołem antyfosfolipidowym;
- Danowski 2013 – brazylijskie wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z zespołem antyfosfolipidowym;
- American College of Obstetricians and Gynecologists ACOG 2012 – amerykańskie wytyczne dotyczące zespołu antyfosfolipidowego;
- British Journal of Haematology BSH 2012 – brytyjskie wytyczne dotyczące diagnozowania i leczenia pacjentów z zespołem antyfosfolipidowym;
- Ruiz-Irastorza 2011 – raport z XIII Międzynarodowego Kongresu dotyczącego zespołu antyfosfolipidowego.

Według odnalezionych rekomendacji klinicznych w leczeniu zespołu antyfosfolipidowego, zaleca się:

- u kobiet ciężarnych: antykoagulację (EULAR 2017, ACOG 2015, AHA/ASA 2014, ACOG 2012), niskie dawki aspiryny (EULAR 2017, ACOG 2015), heparynę lub heparynę razem z niskimi dawkami aspiryny (EULAR 2017, CNGOF 2016, ACOG 2012, BSH 2012, Danowski 2013), leczenie przeciwpyłtkowe (AHA/ASA 2014), warfarynę po 13 tygodniu ciąży (Danowski 2013).

W wytycznych ACOG 2012 wymieniono również inne terapie możliwe do zastosowania u ciężarnych kobiet z zespołem antyfosfolipidowym (bez wskazania poziomu dowodów): kortykosteroidy oraz dożylnie podawane immunoglobuliny ludzkiej (IVIG). Jednakże, w wytycznych tych wskazano, iż ze względu na brak potwierdzonej skuteczności IVIG w prawidłowo zaprojektowanych badaniach oraz wyjątkowo wysokie koszty terapii IVIG, stosowanie jej nie jest rekomendowane;

- u pacjentów:
 - z zakrzepicą tętniczą: warfarynę (Danowski 2013, Ruiz-Irastorza 2011);
 - z nawracającą zakrzepicą: heparynę, hydroksychlorochinę lub statynę (Ruiz-Irastorza 2011);
 - z toczniem rumieniowatym układowym (ang. systemic lupus erythematosus, SLE, z antykoagulantem toczniowym (ang. lupus anticoagulant, LA) lub przeciwciałami antykardiolipinowymi (ang. anticardiolipin antibodies, aCL): hydroksychlorochinę i aspirynę, hydroksychlorochinon (Ruiz-Irastorza 2011)

- z katastrofalnym zespołem antyfosfolipidowym (ang. catastrophic antiphospholipid syndrome, CAPS): skojarzenie kortykosteroidu, plazmaferezy i/lub rytuksymabu z terapią przeciwzakrzepową (Danowski 2013). W wytycznych BSH 2012 wymieniono najczęściej stosowane kombinacje leczenia, w tym antykoagulacja z heparyną/warfaryną. Stosowane są również terapie immunomodulacyjne, w tym plazmaferenza, dożylna immunoglobulina ludzka, kortykosteroidy i rytuksymab;
- u dzieci:
 - z toczniem rumieniowatym układowym (ang. systemic lupus erythematosus, SLE) oraz przeciwciałami antyfosfolipidowymi (ang. antiphospholipid antibodies, aPL): chydroksychlorochinę, leki przeciw płytkowe, antykoagulację, leczenie skojarzone: antykoagulacja i leki przeciw płytkowe, drobnocząsteczkową heparynę;
 - z katastrofalnym zespołem antyfosfolipidowym (ang. catastrophic antiphospholipid syndrome, CAPS): antykoagulanty, kortykosteroidy, wymianę osocza z lub bez podawania dożylnie immunoglobulin, rytuksymab lub inną terapię immunosupresyjną (SHARE 2017);
- u pacjentów z udarem i przemijającym atakiem niedokrwinnym: antykoagulację, leczenie przeciw płytkowe (AHA/ASA 2014), u pacjentów (<50 lat) z udarem niedokrwinnym: leki przeciwzakrzepowe z warfaryną (BSH 2012), u pacjentów z tętniakiem mózgu: leczenie przeciw płytkowe (Ruiz-Iratorza 2011).

Reasumując, dożylne immunoglobuliny ludzkie nie są wymieniane w wytycznych jako istniejąca praktyka kliniczna w populacji pacjentów z zakrzepicami związanymi z zespołem antyfosfolipidowym oraz z toczniem rumieniowatym układowym. Stosowanie IVIG nie jest rekomendowane u kobiet ciężarnych, z nawracającymi poronieniami lub w połogu ze względu na brak potwierdzonej skuteczności IVIG w prawidłowo zaprojektowanych badaniach oraz wyjątkowo wysokie koszty terapii IVIG. Dożylne immunoglobuliny ludzkie rekomendowane są tylko u pacjentów z katastrofalnym zespołem antyfosfolipidowym (CAPS).

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.06.2018 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.2927.2018.1.SK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kiovig (immunoglobulina ludzka) we wskazaniu: zespół antyfosfolipidowy (ICD-10: D89.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938, z późn. zm.), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 180/2018 z dnia 16 lipca 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kiovig (immunoglobulina ludzka) we wskazaniu: zespół antyfosfolipidowy (ICD-10: D89.9) oraz raportu nr OT.422.20.2018 Kiovig (immunoglobulina ludzka) we wskazaniu: zespół antyfosfolipidowy (ICD-10: D89.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, data ukończenia: 11.07.2018 r.