



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 233/2018 z dnia 3 września 2018 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Mabthera (rituximab) we wskazaniu: autoimmunologiczne zapalenie mózgu z przeciwciałami anty-NMDAR (ICD-10: G04.8)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Mabthera (rituximab), fiołka á 500 mg, we wskazaniu: autoimmunologiczne zapalenie mózgu z przeciwciałami anty-NMDAR (ICD-10: G04.8), pod warunkiem, że oceniany lek jest najtańszym, dostępnym w Polsce, preparatem rytuksymabu.

Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, najtańszego produktu leczniczego zawierającego rytuksymab w ocenianym wskazaniu.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rytuksymab jest przeciwciałem zarejestrowanym w kilku schorzeniach autoimmunologicznych, ale wskazania rejestracyjne nie obejmują autoimmunologicznego zapalenia mózgu z obecnością przeciwciał anty-NMDAR (anti-NMDAR encephalitis). Schorzenie to należy do rzadkich przyczyn zapalenia mózgu (około 4%) i charakteryzuje się występowaniem różnorodnych objawów neurologiczno-psychiatrycznych, w tym ciężkich dysfunkcji autonomicznego układu nerwowego i zaburzeń oddychania wymagających wentylacji mechanicznej. Choroba występuje u osób w każdym wieku, ale najczęściej dotyczy kobiet w wieku reprodukcyjnym. W niektórych przypadkach może mieć charakter zespołu paraneoplastycznego i wymaga zdiagnozowania nowotworu będącego podstawową przyczyną stanu chorobowego.

Zaburzenia czynności receptorów NMDA mają charakter funkcjonalny i są w większości odwracalne przy zastosowaniu właściwej terapii, ale przy braku odpowiedzi na leczenie w I linii (głównie kortykosterydami lub IVIG, tj. dożylnymi preparatami immunoglobulin) objawy mogą ulec utrwaleniu lub pogorszeniu, a w niektórych przypadkach prowadzić do śmierci.



Skuteczność kliniczna i praktyczna

Odnalezione publikacje niskiej jakości (Dutra 2017, Izanne 2017, Remy 2017 i Yoshimura 2017) wskazują, że u znacznego odsetka pacjentów, którzy otrzymali rytuksymab w II linii leczenia (w monoterapii lub terapii skojarzonej) można spodziewać się istotnej poprawy stanu klinicznego, a w niektórych przypadkach pełnego wyleczenia. Szczególnie u dzieci zastosowanie wczesnego leczenia było związane z lepszym rokowaniem i z brakiem konieczności przyjęcia na oddział intensywnej terapii. Podkreślić jednak należy, że odpowiedź na leczenie i częstość nawrotów różni się w zależności od stadium choroby i indywidualnej reakcji organizmu na immunoterapię, dlatego decyzję o terapii powinien podejmować specjalista z dużym doświadczeniem. Ze względu na rzadkość występowania choroby i heterogeniczność jej przebiegu istnieje obiektywna trudność w uzyskaniu dowodów naukowych o wyższej jakości.

Bezpieczeństwo stosowania

Działania niepożądane opisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego są znane, natomiast na podkreślenie zasługuje fakt, że u pacjentów leczonych produktem Mabthera raportowano bardzo rzadkie przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) zakończone zgonem, co wskazuje na konieczność regularnego monitorowania pacjentów otrzymujących wnioskowaną substancję pod kątem objawów wskazujących na wystąpienie PML.

W komunikatach FDA (Food and Drug Administration) i URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych) podkreślano konieczność wykonywania badań przesiewowych w kierunku zakażenia HBV u wszystkich pacjentów, u których planuje się rozpoczęcie terapii rytuksymabem i wykluczenie z leczenia pacjentów z aktywnym zapaleniem wątroby typu B, a także stosować premedykację.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Biorąc pod uwagę ciężkość stanu klinicznego, w tym ryzyko śmierci oraz trwałych uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego, słabe, ale dość jednoznaczne dowody na skuteczność wnioskowanej technologii w II linii leczenia, a także znany profil bezpieczeństwa, można stwierdzić, że korzyści zdrowotne wydają się przeważać nad ryzykiem stosowania. Również zdaniem ekspertów klinicznych korzyści ze stosowania rytuksymabu we wnioskowanym wskazaniu zdecydowanie przewyższają nad ryzykiem.

Konkurencyjność cenowa

Koszt terapii rytuksymabem kilkakrotnie przewyższa koszty terapii cyklofosfamidem, który jest wskazywany w niektórych publikacjach jako komparator (co jednak rodzi wątpliwości omówione niżej).

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

Biorąc pod uwagę niewielką liczbę osób kwalifikujących się do leczenia (według opinii ekspertów będzie to poniżej 40 osób rocznie w skali całego kraju) można przewidywać obciążenie finansowe płatnika publicznego na niewielkim poziomie. Obecnie w Polsce dostępne są tańsze niż Mabthera preparaty zawierające rytuksymab, których zastosowanie może zmniejszyć wydatki płatnika publicznego.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W analizie wskazano na cyklofosfamid jako komparator. Jest on wskazywany jako jedna z opcji leczenia drugiego rzutu w pracach omawiających możliwe opcje terapeutyczne w przypadku autoimmunologicznego zapalenia mózgu z przeciwciałami anty-NMDAR. Należy jednak zauważyć, że jest to komparator dyskusyjny, bowiem, w przeciwieństwie do rytuksymabu, jest przykładem immunoterapii nieswoistej, może być stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem, wskazuje się na ograniczenia stosowania cyklofosfamidu w populacji pacjentów poniżej 16 r.ż. (Dutra 2017) i jedynie niewielki odsetek ekspertów międzynarodowych wskazuje na stosowanie cyklofosfamidu w monoterapii w II linii leczenia.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.32.2018 „MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: autoimmunologiczne zapalenie mózgu z przeciwciałami anty-NMDAR (ICD-10: G04.8)”. Data ukończenia: 27 sierpnia 2018 r.